



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Verhalten von 2,5-Dimethylthiophen gegenüber starken organischen Säuren

angestrebter akademischer Grad:

Magistra der Pharmazie (Mag.^a pharm.)

Verfasserin: Barbara Seiwald

Matrikel-Nummer: 0408020

Studienrichtung: Pharmazie

Betreuer: a.o. Univ.-Prof. Dr. Thomas Erker

Wien, im Januar 2010

1) Abstract

This paper describes the chemical behaviour of 2,5-dimethylthiophene to the organic trifluoromethanesulfonic acid. The analysis' initial point is the already known substance **1**, a trimerized product of 2,5-dimethylthiophene.

The reaction of 2,5-dimethylthiophene with thioanisole and trifluoromethanesulfonic acid resulted in two different substances. The structural analysis for substance **5** indicates that thioanisole binds to the dimer, instead of the third molecule 2,5-dimethylthiophene.

The structure of substance **4**, which derives from the same reaction, could not yet be clarified but the spectra show the similarity to substance **1**.

It turns out that both substance **4** and **5** are not very stable.

Zusammenfassung

Inhalt der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des chemischen Verhaltens von 2,5-Dimethylthiophen gegenüber der organischen Säure Trifluormethansulfonsäure. Grundlage der Arbeit war die bereits bekannte Substanz **1**, welche ein trimerisiertes Produkt des 2,5-Dimethylthiophens darstellt.

Beim Versuch, 2,5-Dimethylthiophen mit Thioanisol und Trifluormethansulfonsäure umzusetzen, konnten zwei Substanzen erhalten werden. Der Strukturvorschlag für Substanz **5** beinhaltet, dass anstelle des dritten Moleküls 2,5-Dimethylthiophen, Thioanisol an das Dimer bindet. Substanz **4** welche derselben Reaktion entstammt, konnte strukturell noch nicht aufgeklärt werden, jedoch zeigen die Spektren Ähnlichkeit zu Verbindung **1** auf.

Es zeigte sich, dass sowohl Substanz **4** als auch Substanz **5** nicht sehr stabil sind.

2) Inhaltsverzeichnis

1) ABSTRACT	3
2) INHALTSVERZEICHNIS	4
3) EINLEITUNG	6
3.1) THIOPHEN	8
3.2) 2,5-DIMETHYLTHIOPHEN	9
4) PROBLEMSTELLUNG	11
5) EIGENE UNTERSUCHUNGEN	12
6) ZUSAMMENFASSUNG	25
7) BIOLOGISCHER TEIL	26
7.1) MATERIALIEN	26
7.2) EXPERIMENTELLE DURCHFÜHRUNG	26
8) EXPERIMENTELLER TEIL	29
8.1) 3-(3-(2,5-DIMETHYL)THIENYL)-1,6,7-TRIMETHYL-10,11-DITHIATETRACYCLO[5.2.1 ^{1,7} .1 ^{3,6} .0 ^{4,8}]-UNDECAN (1)	30
8.1.1) Synthese	30
8.1.2) Spektrendaten	31
8.2) 1,1',3,3',6,6,6',6'-OCTAMETHYL-5,5',6,6'-TETRAHYDRO-4,4'-SPIROBI[CYCLOPENTA[C]THIOPHEN] (2)	35
8.2.1) Synthese	35
8.2.2) Spektrendaten	36
8.3) 3- H (PYCLOHEXENYL) -2,5-DIMETHYLTHIOPHEN (3)	38
8.3.1) Synthese	38
8.3.2) Spektrendaten	39
8.4) VERBINDUNG (4)	41
8.4.1) Synthese	41
8.4.2) Synthese Verbindung 4 (Versuch Siebzehn)	42

8.5) 3-(4-METHYLTHIO)PHENYL)-1,6,7-TRIMETHYL-10,11-DITHIATETRACYCLO[5.2.1 ^{1,7} .1 ^{3,6} .0 ^{4,8}]- UNDECAN (5).....	44
8.5.1) <i>Synthese</i>	44
8.5.2) <i>Spektrendaten Verbindung 4</i>	46
8.5.3) <i>Spektrendaten Verbindung 5</i>	48
9) SPEKTREN	51
10) LITERATURVERZEICHNIS UND QUELLENANGABEN	91
11) CURRICULUM VITAE	92
12) DANKSAGUNG	93

3) Einleitung

Ausgehend von Verbindung **1** sollte in dieser Diplomarbeit das chemische Verhalten von dialkylierten Thiophenen gegenüber starken Säuren genauer untersucht werden. Verbindung **1** ist ein Trimerisierungsprodukt von 2,5-Dimethylthiophenen. (siehe Kap. 8.1)

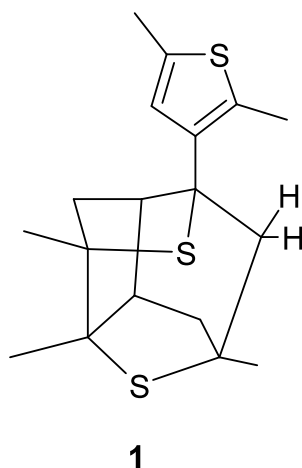


Abb. 1: **Verbindung 1**

Bereits im Jahr 1880 wurde die Fähigkeit des Thiophens zur Polymerisation unter stark sauren Bedingungen beschrieben. Dabei wurde gezeigt, dass sowohl Thiophen, als auch seine 2-methylierten Analoga vorwiegend zu trimerisierten Produkten reagieren.⁴

*Meisel et al.*¹ untersuchten 1950 den Reaktionsmechanismus und *Ishigaki et al.*² widmeten sich 1975 abermals der Aufklärung der chemischen Abläufe. Dabei konnten sehr wohl die spektroskopischen Daten vervollständigt werden, doch gelang es noch nicht, die Stereochemie zur Gänze zu klären. Folgendes Produkt wurde als Ergebnis einer Polymerisation der Thiophen-Moleküle vorgeschlagen:

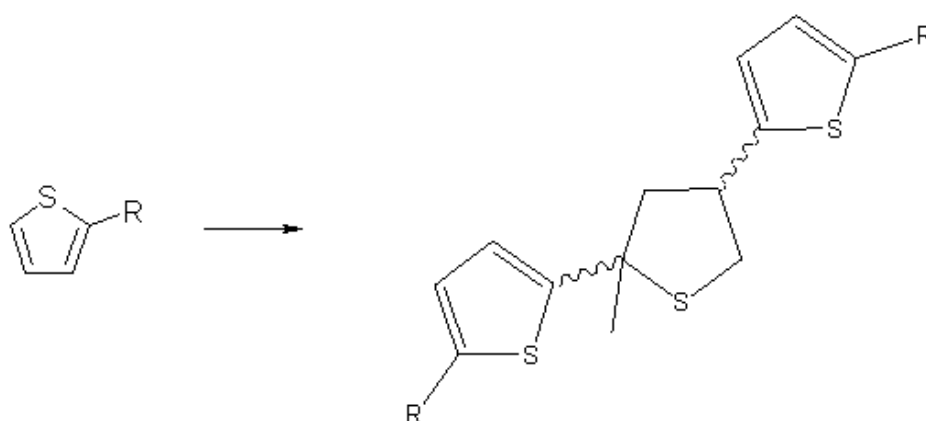


Abb. 2: **Polymerisation von 2-alkylierten Thiophenen**

Als möglicher Reaktionsmechanismus wurde die Verknüpfung zweier Thiophenmoleküle mittels Protonierung der C-2 Position diskutiert. In Anlehnung daran beschrieben *Feng et al.*³ 1997 die Protonierung am C-2 eines Tetramethylthiophens als Startpunkt des HCl- oder TiCl₄-katalysierten Polymerisierungsprozesses, welcher mittels ¹H-NMR sowie ¹³C-NMR belegt werden konnte. Weiters wurde angenommen, dass 2-Methyl- und 2,5-Dimethylthiophen mit den oben erwähnten Säurekatalysatoren nicht umgesetzt werden könnten.

Umso interessanter gestaltete sich die Tatsache, dass es mit Substanz **1** gelang, ein komplett differenziertes Trimer des 2,5-Dimethylthiophens zu synthetisieren, welches den Literaturangaben von Meisel und Ishigaki von Grund auf widersprach.

3.1) Thiophen

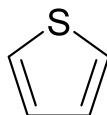


Abb. 3: Thiophen

Die Entdeckung des Thiophens, eine klassische Anekdote der organischen Chemie, basiert auf einem Zufall im Jahr 1882.

Victor Meyer erhitze im Rahmen seiner Vorlesung Benzol mit Isatin und conc. Schwefelsäure, um dem Publikum ein Beispiel einer Farbreaktion zu demonstrieren. Der Versuch scheiterte, die erwartete Blaufärbung trat nicht ein, da der Assistent nicht wie angenommen kommerzielles Benzol, welches aus Steinkohle gewonnen wurde, verwendet hatte, sondern Benzol, welches durch Decarboxylierung von reiner Benzoesäure hergestellt wurde.

Demnach entdeckte Meyer, dass nicht wie bis dato angenommen das Benzol für die charakteristische Färbung zuständig war, sondern eine Verunreinigung, welche im kommerziellen Benzol vorhanden war.

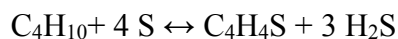
Er isolierte die „Verunreinigung“ über ihr Sulfonsäure-Derivat und nannte die Verbindung Thiophen, abstammend vom griechischen Wort *theion* für Schwefel sowie *phaino*, das griechische Wort für „Schein“.⁴

Chemisch betrachtet ist Thiophen eine mit H₂O nicht mischbare Flüssigkeit, welche leicht entzündlich ist. Der Schmelzpunkt liegt bei -38 °C, der Siedepunkt bei 84 °C.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, erkannte auch Meyer die ausgeprägte Beständigkeit gegenüber Säuren. Im Vergleich dazu erfolgt bei Furan unter Säurezugabe eine Ringöffnung oder beim Pyrrol eine säure-katalysierte Polymerisation.

Beim Thiophen handelt es sich um einen 6- π -Aromat. Vier Elektronen stammen aus dem Ring selbst, ein Elektronenpaar stammt vom Schwefel, welcher zwei freie Elektronenpaare besitzt.

Kommerziell wird Thiophen heute aus *n*-Butan und elementarem Schwefel bei 600 °C hergestellt.



3.2) 2,5-Dimethylthiophen

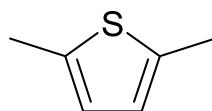
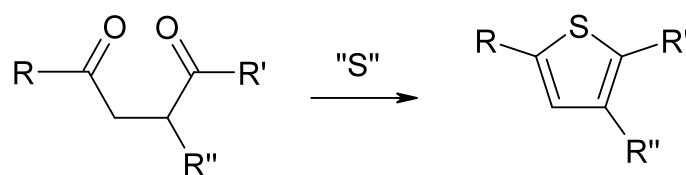


Abb. 4: **2,5-Dimethylthiophen**

2,5-Dimethylthiophen ist eine gelbliche Flüssigkeit deren Siedepunkt bei 134 °C liegt, die Dichte beträgt 0.985 g/ml, das Molgewicht 112.19 g/mol.

Verwendet wurde kommerziell erhaltenes 2,5-Dimethylthiophen der Firma Sigma-Aldrich mit einer Reinheit von $\geq 98\%$.

Hergestellt wird das 2,5-Dimethylthiophen *via* Paal-Knorr-Thiophen-Synthese.



"S" = Lawessons Reagenz od. P_4S_{10}

Abb. 5: **Paal-Knorr-Thiophen-Synthese**

Diese ermöglicht die Herstellung von Thiophen und dessen Derivaten mittels Kondensation einer 1,4-Dicarbonylverbindung in Gegenwart einer Schwefelquelle wie etwa Phosphorpentasulfid oder Lawessons-Reagenz.

Dabei kann unter Umständen die Bildung von Furan erfolgen. *Foye et al.*⁵ jedoch haben festgestellt, dass nur ein geringer Prozentsatz an Furan entsteht. Sie haben folgenden Reaktionsmechanismus vorgeschlagen:

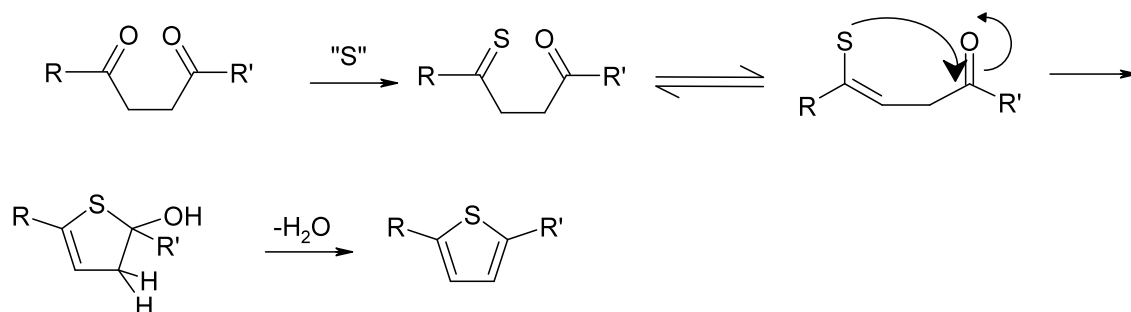


Abb. 6: **Reaktionsmechanismus von 2,5-dialkylierten Thiophenen**

Heute wird jedoch die Bildung eines bis-Thioketons diskutiert.⁶

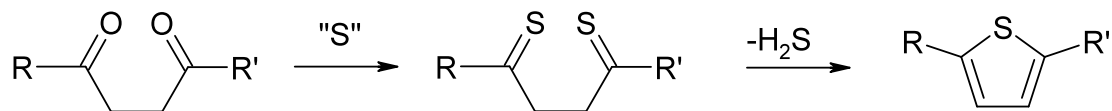


Abb. 7: **Bildung von 2,5-dialkylierten Thiophenen via bis-Thioketon**

Bezüglich des Reaktionsmechanismus sind jedoch noch viele Fragen offen, er konnte bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt werden.

4) Problemstellung

Das in der Synthese der Verbindung **1** beobachtete Reaktionsverhalten von Thiophenen ließ sofort neue Fragen aufkommen.

Deshalb zeichnet sich die Grundfragestellung der Arbeit dahingehend ab, in das Reaktionsverhalten von Struktur **1** einzugreifen und diese zu modifizieren, ggf. Derivate zu synthetisieren.

Ein weiterer Schwerpunkt lag darin, das Verhalten von Aceton gegenüber 2,5-Dimethylthiophen und Säure zu beobachten, sowie dem Aceton ähnliche Nukleophile wie Acetylaceton, Phoron oder Diacetyl, als auch Aromaten wie Toluol, Anisol oder Thioanisol in das Reaktionsgeschehen einzubringen.

Grundbaustein meiner Synthesen war stets das 2,5-Dimethylthiophen, die verwendete Säure war Trifluormethansulfonsäure.

5) Eigene Untersuchungen

- **Versuch 1**

In diesem Versuch wurde die bereits bekannte Substanz **1** hergestellt. Hierzu wurde 2,5-Dimethylthiophen mit $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ versetzt.

Das Produkt entsteht aus drei Molekülen 2,5-Dimethylthiophen, wobei zwei Moleküle ihren aromatischen Charakter ablegen und sich in einem Ringkomplex stabilisieren. Mit Hilfe eines dritten Moleküls 2,5-Dimethylthiophen wird in einem abschließenden Schritt Verbindung **1** gebildet.

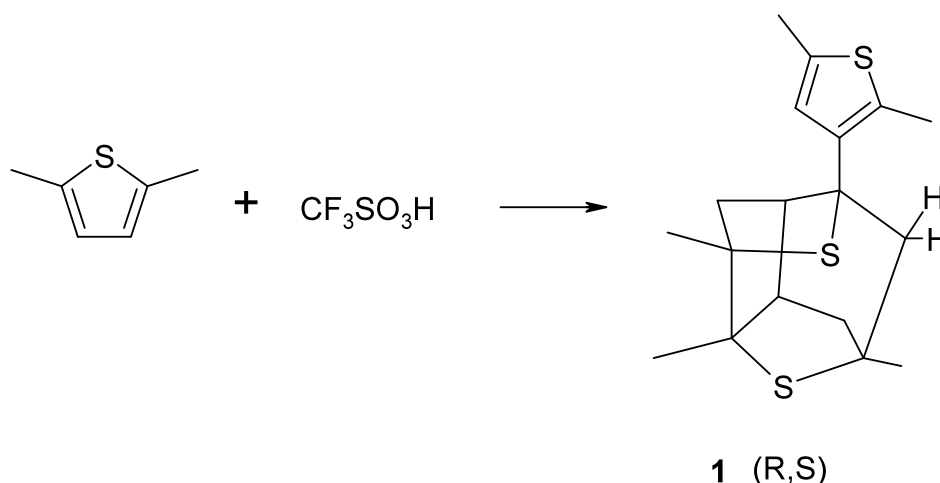
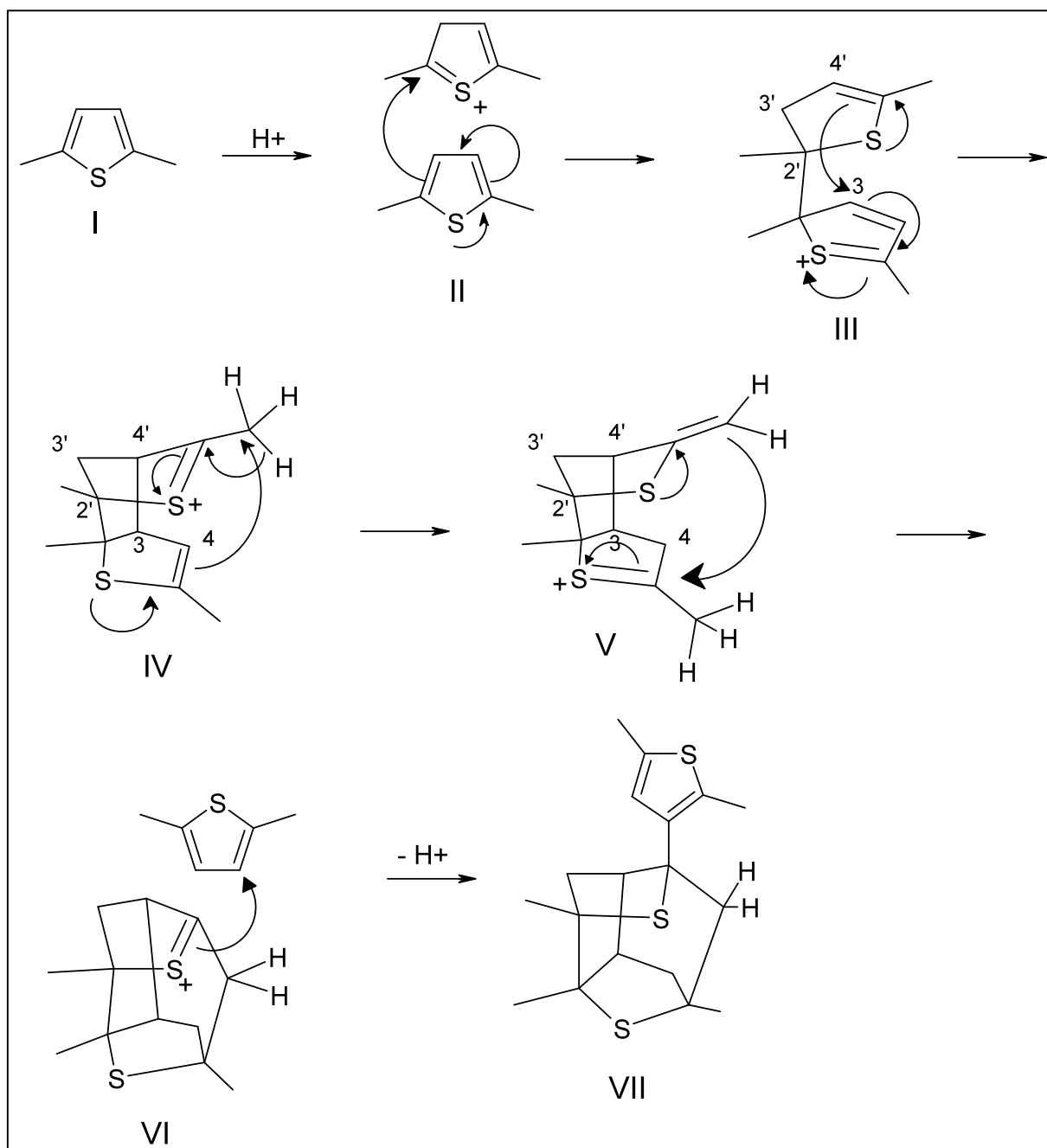


Abb. 8: 2,5-Dimethylthiophen reagiert in Anwesenheit von $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ zu Verbindung **1**

Die dadurch erhaltenen Enantiomere wurden mit Hilfe einer chiralen HPLC Säule getrennt und der Drehwert ermittelt. (siehe Experimenteller Teil)

Folgender Reaktionsmechanismus wurde vorgeschlagen:

Abb. 9: **Reaktionsmechanismus der Trimerisierung**

Unter Einfluss der starken Säure wird ein Thiophenmolekül in Position 3 protoniert (II). Weiters erfolgt die Reaktion mit einem weiteren, bis dato unprotonierten 2,5-Dimethylthiophenmolekül, welches zu einer 2,2'-Bindung der beiden Moleküle führt (III).

In Folge startet eine Reihe von intramolekularen Umlagerungsprozessen, wobei Transfer von Protonen und Ladungen zu neuen intramolekularen Brückenbindungen führen (III $\rightarrow$ IV $\rightarrow$ V $\rightarrow$ VI). Die Reaktion endet, indem ein weiteres Molekül des 2,5-

Dimethylthiophens zur Stabilisierung des Produkts unter Abgabe eines Protons elektrophil substituiert wird (VII).

Die dabei entstandenen Enantiomere wurden getrennt und hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität gegenüber HUVEC Zellen untersucht. (Siehe Biologischer Teil)

Dabei zeigte sich, dass beide Enantiomere sehr stark wachstumshemmend sind.

- **Versuch 2**

Im nächsten Schritt wurde 2,5-Dimethylthiophen mit Aceton und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ versetzt, und Substanz **2** konnte erhalten werden.

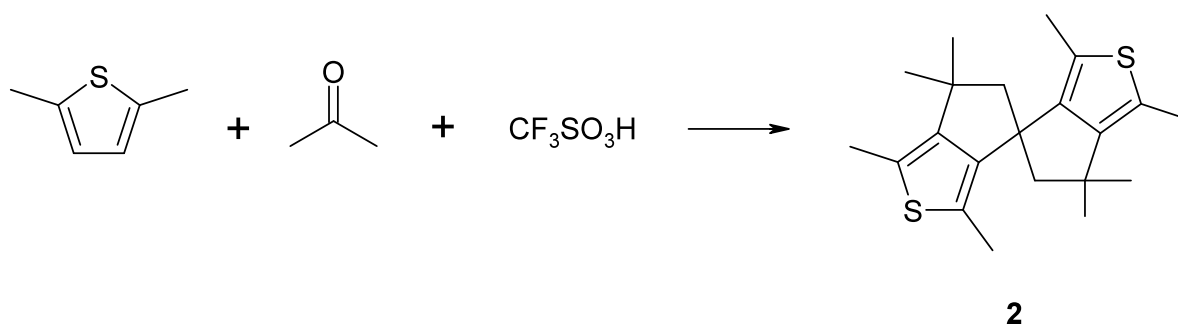


Abb. 10: **2,5-Dimethylthiophen reagiert mit Aceton unter Säureeinfluss zu Verbindung 2**

Nach Literaturrecherche konnte festgestellt werden, dass bereits im Jahr 1966 ein ähnlicher Reaktionsmechanismus für 2,5-Diphenylpyrrol beschrieben wurde.

Dabei reagiert 2,5-Diphenylpyrrol mit Aceton unter Säureeinfluss zu einer Spiroverbindung.⁷

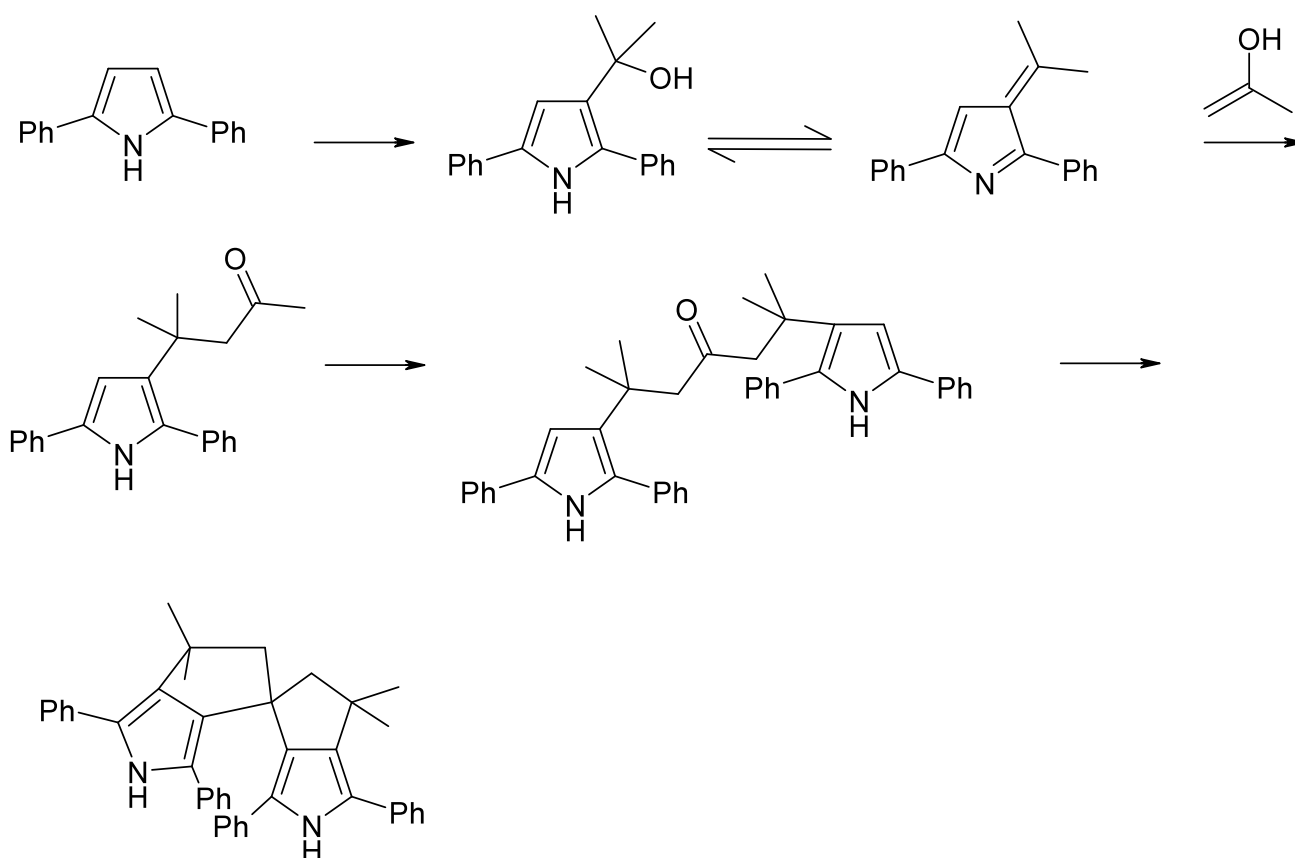


Abb. 11: **Pyrrol und Aceton reagieren unter Säureeinfluss zu einer Spiroverbindung**

Des Weiteren beschreibt White das Verhalten von 2,5-Dimethylpyrrol, welches nicht analog dem 2,5-Dimethylthiophen zu einer Spiroverbindung reagiert, sondern ein Dimer bildet.⁷

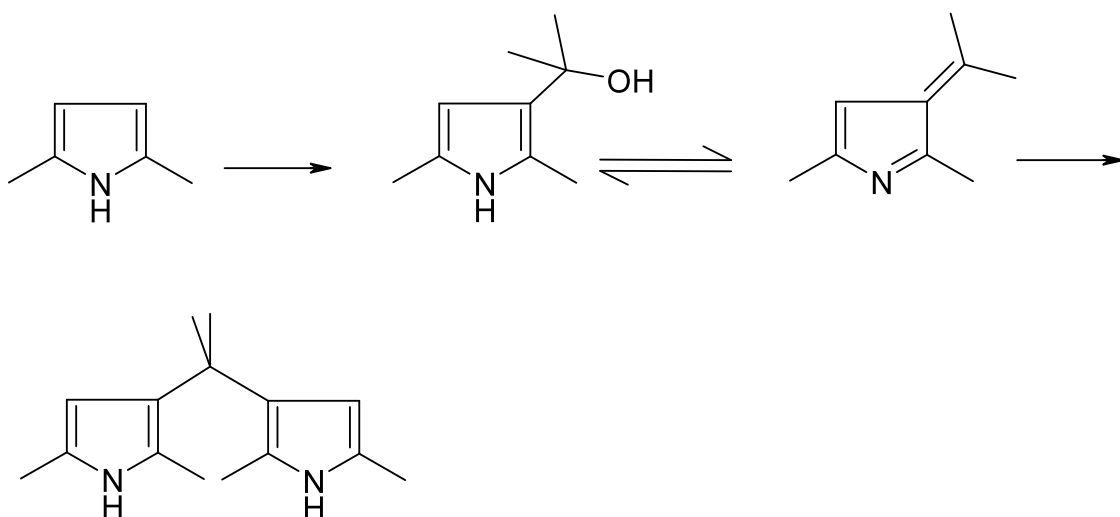


Abb. 12: 2,5-Dimethylpyrrol reagiert mit Aceton und Säure zu einem Dimer

- **Versuch 3**

Es wurde analysiert, ob die Bildung der Substanz **2** auch im alkalischen Milieu stattfindet. Dazu wurde 2,5-Dimethylthiophen mit Aceton und KOH versetzt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Bildung von Substanz **2** nur im sauren Milieu gelingt.

- **Versuch 4**

Anstelle von 2,5-Dimethylthiophen wurde 2,5-Diphenylthiophen verwendet und mit Aceton und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ versetzt. Hierbei konnte jedoch kein Produkt isoliert werden.

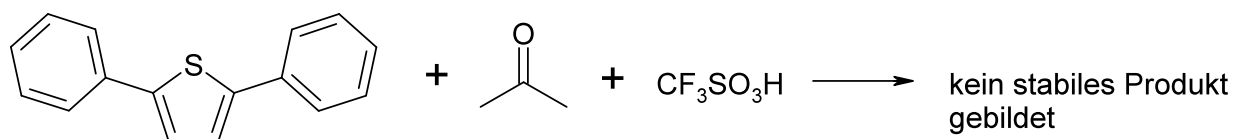


Abb. 13: Reaktionsansatz von 2,5-Diphenylthiophen mit Aceton und Säure

- **Versuch 5**

2,5-Dimethylthiophen und Cyclohexanon wurden mit $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ am Eisbad gerührt und Substanz **3** konnte erhalten werden.

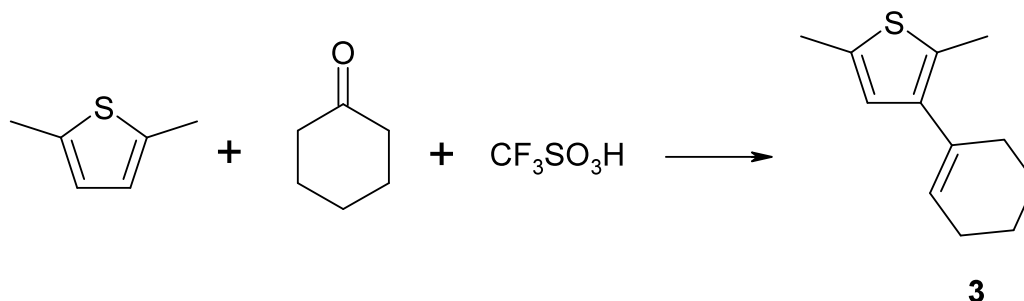


Abb. 14: 2,5-Diphenylthiophen und Cyclohexanon reagieren zu Verbindung **3**

- **Versuch 6**

Die bereits zuvor hergestellte Substanz **3** wurde verwendet, um zu untersuchen, ob Aceton in einer anschließende Reaktion mit eingebunden wird. Dies war leider nicht der Fall. Mittels DC konnte keine ausreichende Trennung der Spots erreicht werden und auch mittels Säulenchromatografie konnte keine reine Verbindung isoliert werden.

• Versuch 7

2,5-Dimethylthiophen wurde anstelle von Aceton mit Diethylketon und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ versetzt. Hierbei konnte nicht das erwartete Produkt analog Substanz **2** erhalten werden, sondern lediglich die Bildung von Verbindung **1** beobachtet werden.

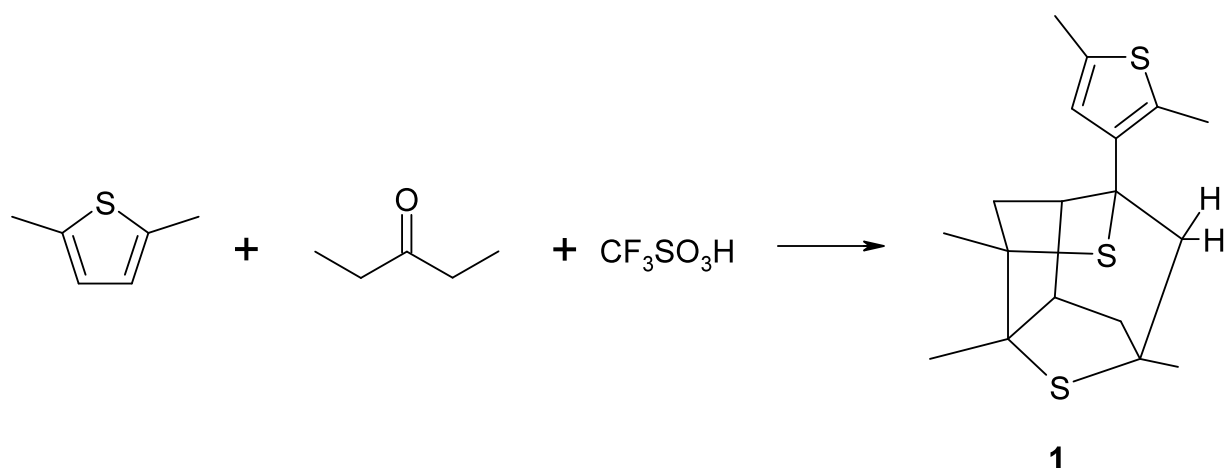


Abb. 15: 2,5-Dimethylthiophen und Diethylketon reagieren u.a. zu Verbindung **1**

• Versuch 8

Auch bei diesem Versuchsansatz lag die Beabsichtigung darin, das Reaktionsverhalten des Phorons als Nukleophil zu untersuchen.

2,5-Dimethylthiophen, Phoron und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ wurden gerührt, jedoch konnte erneut nur Substanz **1** isoliert werden. Weitere Produkte konnten auf der DC zwar ausgemacht werden, jedoch gelang es nicht, sie mittels Säulenchromatographie zu trennen und zu isolieren.

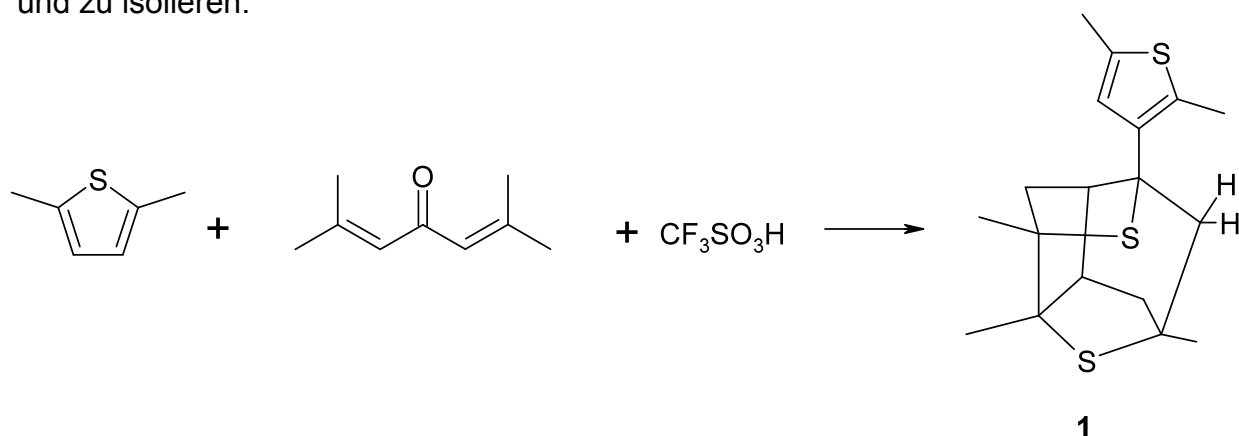


Abb. 16: 2,5-Dimethylthiophen und Phoron reagieren unter Säureeinfluss u.a. zu Verbindung **1**

• **Versuch 9**

Im Rahmen meiner Versuchsreihe wurde 2,5-Dimethylthiophen auch mit Benzylalkohol und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ versetzt. Es konnten auf der DC interessante Spots ausgemacht werden, welche sich jedoch während der Säulenchromatographie zersetzten.

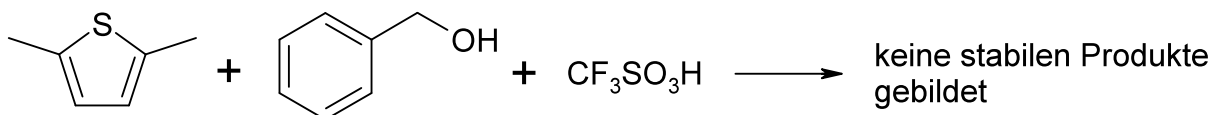


Abb. 17: **2,5-Dimethylthiophen und Benzylalkohol reagieren unter Säureeinfluss**

• **Versuch 10**

Paraformaldehyd und 2,5-Dimethylthiophen wurden in Gegenwart von $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ umgesetzt.

Auf der DC konnten keine eindeutigen Spots ausgemacht werden, die Trennung gelang nicht. Es konnten weder Verbindung **1** noch andere Substanzen erhalten werden.

• **Versuch 11**

2,5-Dimethylthiophen wurde mit Acetylaceton in Gegenwart von $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ gerührt, dabei erhoffte man sich eine Einbindung des Acetylacetons bei der Bildung von 2,5-Dimethylthiophen-Polymeren. Neben zahlreichen Nebenprodukten, welche nicht getrennt werden konnten, gelang es Verbindung **1** zu erhalten.

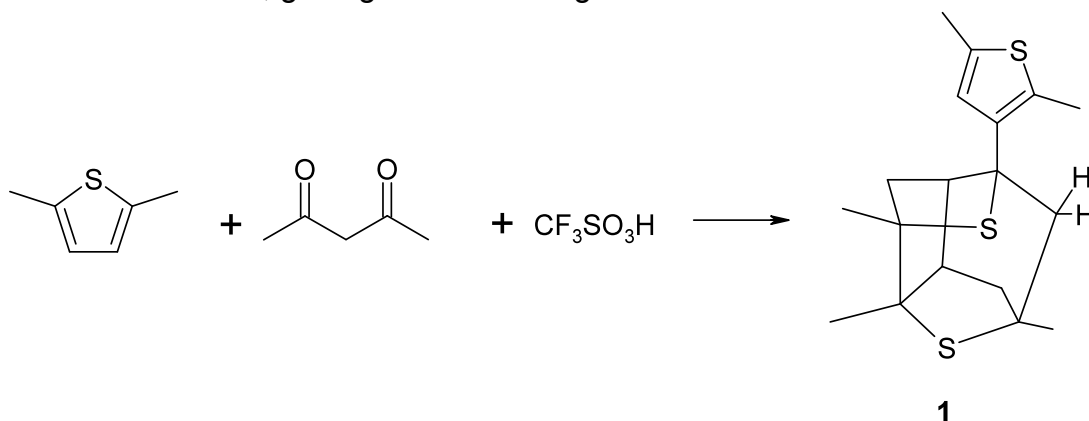


Abb. 18: **2,5-Dimethylthiophen und Acetylaceton reagieren u.a zu Verbindung 1**

- **Versuch 12**

Diacetyl wurde mit 2,5-Dimethylthiophen und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ versetzt. Es konnte weder Substanz **1** noch sonst eine neue Verbindung gewonnen werden.

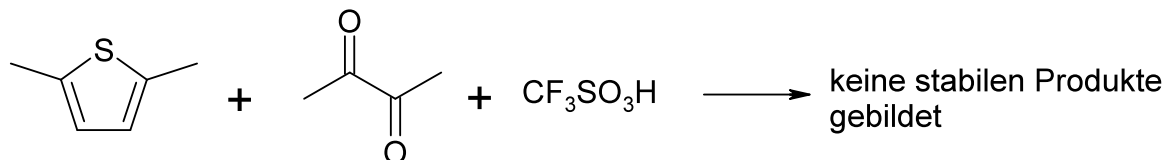


Abb. 19: 2,5-Dimethylthiophen und Diacetyl reagieren unter Säureeinfluss

- **Versuch 13**

Anisol und 2,5-Dimethylthiophen wurden am Eisbad mit $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ versetzt. Dabei konnte ein Niederschlag erhalten werden, dessen Aufreinigung jedoch nicht gelang.

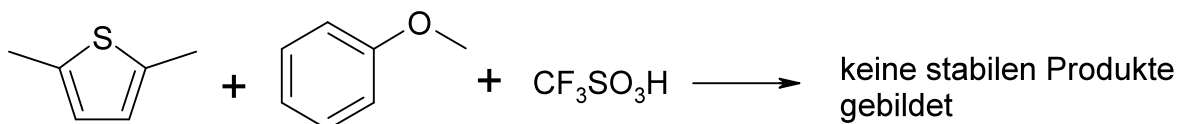


Abb. 20: 2,5-Dimethylthiophen und Anisol reagieren unter Säureeinfluss

- **Versuch 14**

In Anlehnung an Versuch 13 wurde Thioanisol mit 2,5-Dimethylthiophen und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ umgesetzt. Dabei konnte sowohl Substanz **1** als auch Substanz **4** und Substanz **5** erhalten werden.

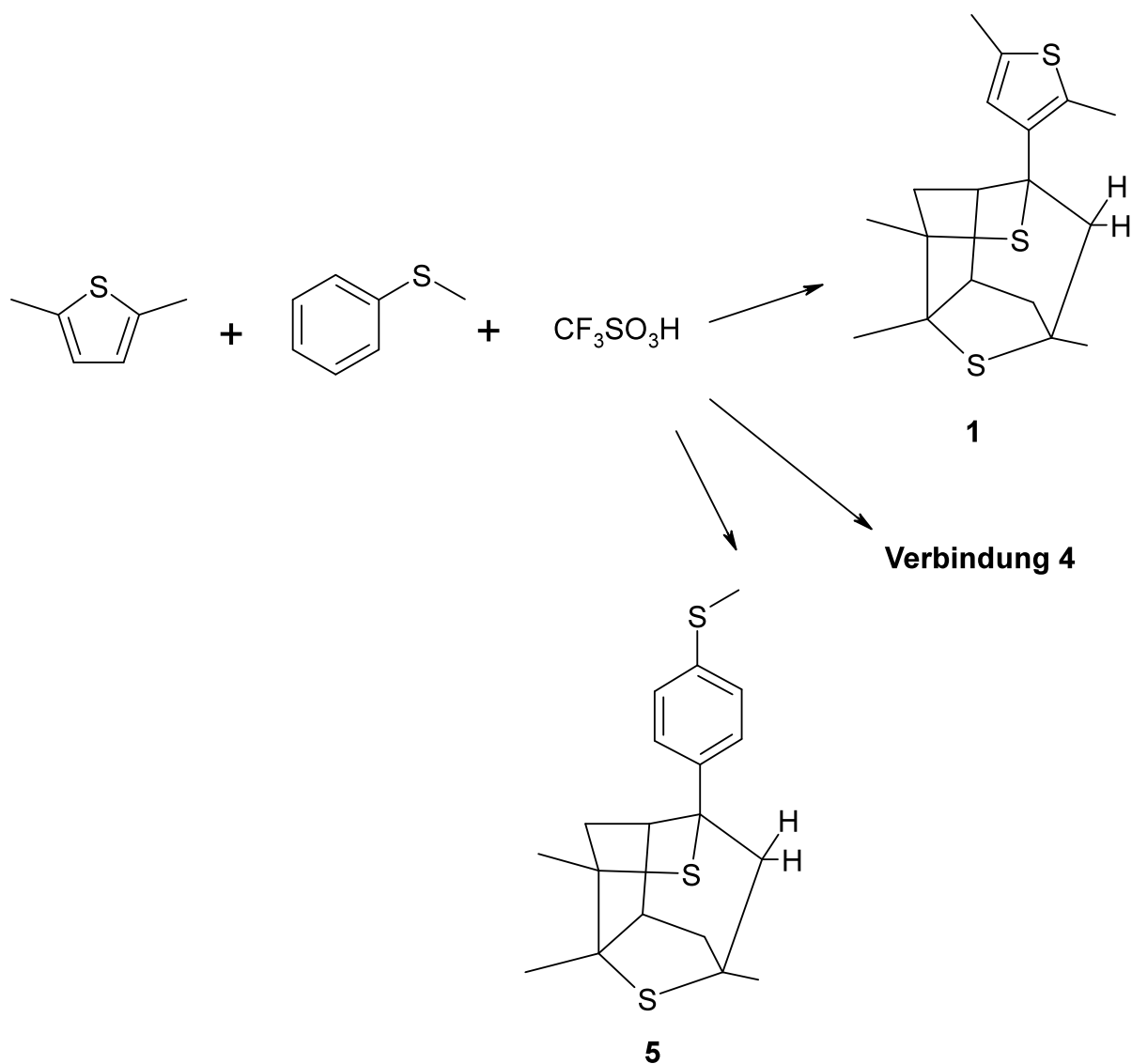


Abb. 21: 2,5-Dimethylthiophen und Thioanisol reagieren zu Verbindung 1, 4 und 5

Die Isolierung der Produkte erfolgte mittels Säulenchromatografie, wobei durch Anstieg der Polarität des Laufmittels eine optimale Trennung der Substanzen erreicht werden konnte.

Experimentelle Daten wurden erhoben und für Verbindung **5** konnte ein Strukturvorschlag gemacht werden. Es zeigt sich jedoch, dass die Substanz nicht sehr stabil ist.

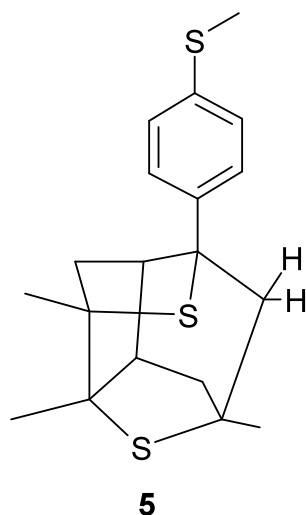


Abb. 22: **Verbindung 5**

Verbindung **4** zeigte sich indessen als stabiler, jedoch konnte bis dato noch keine mögliche Struktur in Betracht gezogen werden. Zersetzungsprozesse ermöglichten keine einheitliche Spektrengrundlage. Eine Röntgenstrukturanalyse scheiterte an der Instabilität und an der schlechten Kristallstruktur.

Die Substanzen wurden in biologische Tests mit einbezogen, wobei sich jedoch herausstellte, dass die Verbindungen keinen signifikanten Einfluss auf das Zellwachstum nehmen.

- **Versuch 15**

2,5-Dimethylthiophen wurde mit Toluol und CF₃SO₃H versetzt, hierbei konnte erneut lediglich Substanz **1** gewonnen werden.

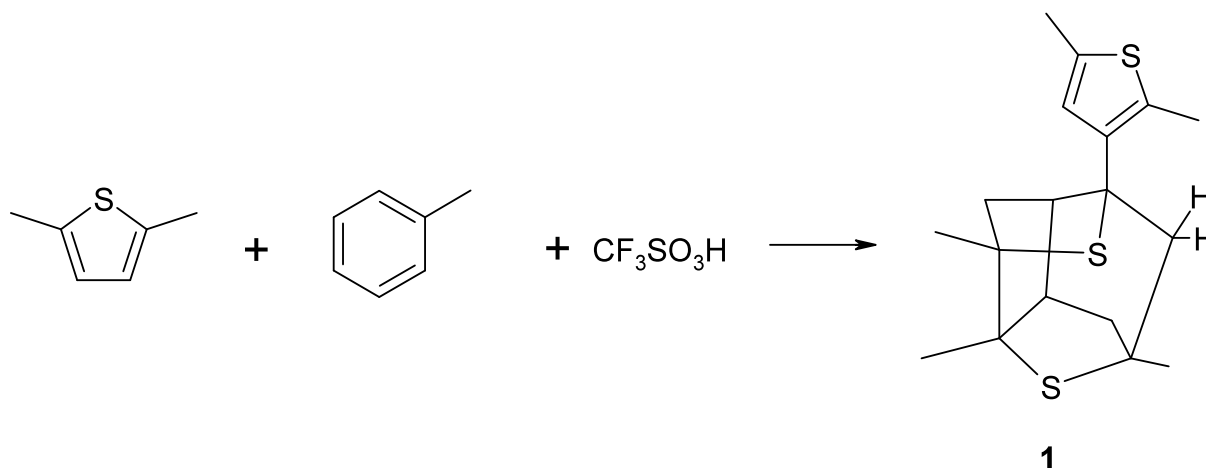


Abb. 23: **1,5-Dimethylthiophen und Toluol reagieren in Anwesenheit von $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ u.a. zu Verbindung 1**

- **Versuch 16**

2,5-Dimethylthiophen wurde mit Phenetol und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ angesetzt. Es konnte kein Produkt erhalten werden.

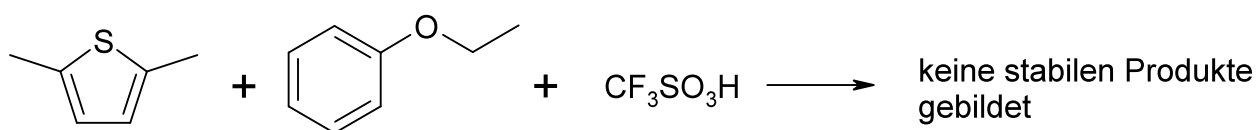


Abb. 24: **2,5-Dimethylthiophen und Phenetol reagieren unter Säureeinfluss**

- **Versuch 17**

2,5-Dimethylthiophen wurde mit Diphenylsulfid und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ angesetzt. Eine Umsetzung erfolgte und es konnte erneut Substanz **4** erhalten werden.

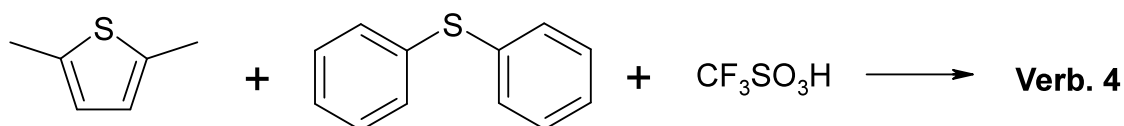


Abb. 25: **2,5-Dimethylthiophen und Diphenylsulfid reagieren zu Verbindung 4**

Die Auftrennung des Reaktionsgemisches erfolgte mittels Säulenchromatographie. Anhand der NMR-Spektren konnte festgestellt werden, dass die erhaltene Verbindung mit der uns bereits bekannten Verbindung **4** von Versuch 14 ident ist.

Es zeigte sich eine Instabilität in Bezug auf diverse NMR-Lösungsmittel, weshalb einige Spektren, welche nicht sofort nach Erhalt des Produktes vermessen wurden, voneinander abweichen.

- **Versuch 18**

2,5-Dimethylfuran wurde mit Aceton und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ umgesetzt. Es konnte jedoch nicht das Analogon zu Substanz **2** gebildet werden.

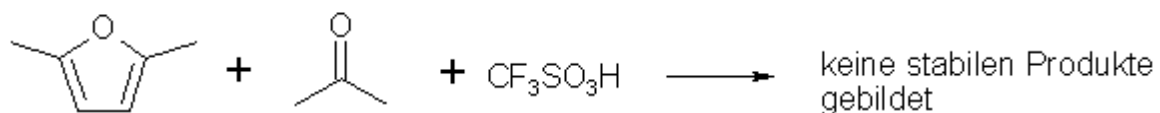


Abb. 26: **2,5-Dimethylthiophen und Aceton reagieren unter Säureeinfluss**

6) Zusammenfassung

Das Thema gestaltete sich über den gesamten Zeitraum hinweg als sehr spannend aber auch fordernd.

Es zeigte sich, dass bei vielen Versuchsansätzen Verbindung **1** rasch gebildet wurde.

Die Aufarbeitung der angesetzten Synthesen war des Öfteren etwas schwierig. Aufgrund der geringen Stabilität einiger Substanzen zersetzten sie sich während des Trennvorgangs.

Für Verbindung **5** konnte ein Strukturvorschlag erbracht werden, ein plausibler Mechanismus wurde vorgeschlagen, konnte jedoch durch die Experimente nicht bewiesen werden.

Verbindung **4** zeigt sich als mäßig stabil, jedoch konnte die Struktur bisher nicht geklärt werden.

Verbindung **1** und **2** konnten in eher geringer Ausbeute erhalten werden, die Folgearbeiten mit Verbindung **1** erwiesen sich jedoch als sehr aufschlußreich.

Jedoch verbleiben in dieser Thematik noch einige Fragen offen und bieten neuen Versuchsansätzen Raum.

7) Biologischer Teil

7.1) Materialien

Als Mikroskop wurde ein Olympus CKX31 verwendet, die Zellzahl wurde mit dem ViCell™ XR Cell Viability Analyzer (Beckman Coulter) eruiert.

Die gefärbten Platten des Proliferationsassays wurden mittels Tecan Sunrise™ Plate Reader ausgewertet.

Das Wachstumsmedium war EGMTM Endothelzellwachstumsmedium (Lonza), ergänzt mit EGMTM SingleQuots®, 10% FBS (fetale bovine serum, Biochrom AG), 1% Amphotericin B und je 1% Penicillin und Streptomycin.

Das Kristallviolett wurde in 20% Methanol gelöst, die HUVEC's waren keine Zelllinie, sondern Primärzellen.

7.2) Experimentelle Durchführung

Die getrennten Enantiomere wurden von Dr. Brunhofer an Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) auf ihre biologische Aktivität getestet.

Dazu wurden die tiefgefrorenen Zellen im Wasserbad bei 37° C aufgetaut, mit einigen Tropfen Wachstumsmedium versetzt und bei 37° C in einer 0.1 % Gelatinelösung und 5 % CO₂ kultiviert.

10 µM der zu testenden Substanzen wurden in DMSO gelöst und 48 h lang mit den HUVECs inkubiert.

Zur quantitativen Erfassung des Zellwachstums wurden die inkubierten Zellen der G0-Phase mittels Kristallviolett-Assay gefärbt.

Die G0-Phase zeigt all jene Zellen, welche sich in der Ruhephase befinden und nicht zur Zellteilung bereit sind, und gibt somit Auskunft über die Mitoserate.

Kristallviolett ist ein Farbstoff, welcher Proteine anfärbt und bei 550 nm vermessen werden kann. Die Zunahme der Absorption korreliert mit der Anzahl der gefärbten Zellen.

Daraus ergab sich folgende Tabelle:

Substanz	rel. Zuwachs	Ursprung der Verbindung
DMSO	1	-
Verbindung 1	0.6289	2,5-Dimethylthiophen und CF ₃ SO ₃ H
Enantiomer F1	0.3043	2,5-Dimethylthiophen und CF ₃ SO ₃ H
Enantiomer F2	0.4287	2,5-Dimethylthiophen und CF ₃ SO ₃ H
Verbindung 2	1.097	2,5-Dimethylthiophen, Aceton und CF ₃ SO ₃ H
Verbindung 4	1.000	2,5-Dimethylthiophen, Thioanisol und CF ₃ SO ₃ H
Verbindung 5	0.9941	2,5-Dimethylthiophen, Thioanisol und CF ₃ SO ₃ H

HUVEC, rel. Zuwachs (10 μ M), 48 h, n=6

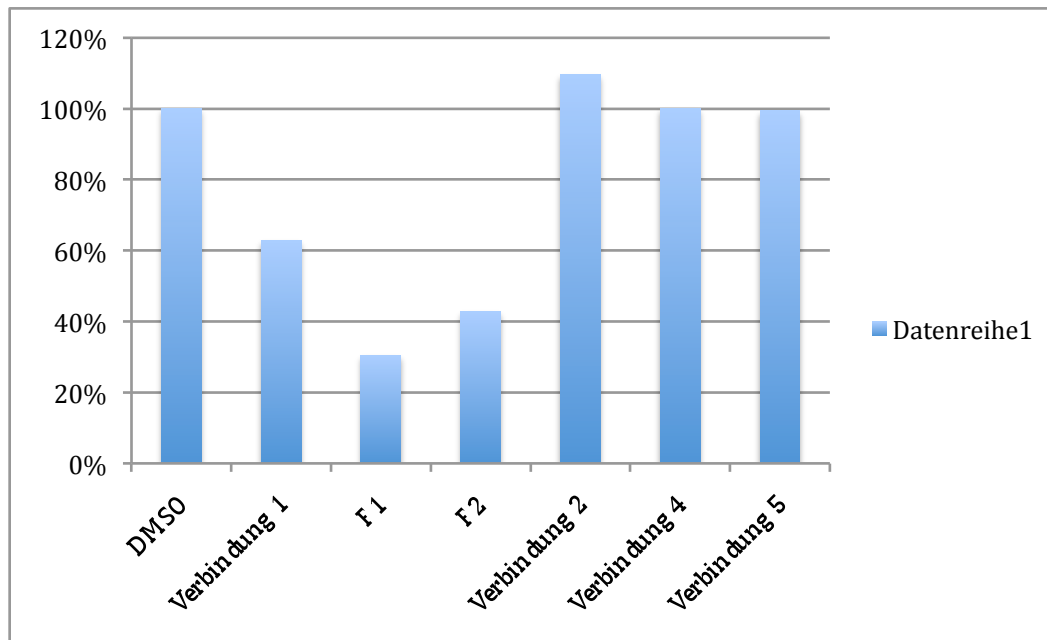


Abb. 27: X-Achse: Substanzen; y-Achse: Relativer Zuwachs normiert auf 0.5% DMSO

Das Ergebnis der biologischen Testung zeigt eindeutig eine starke wachstumshemmende Wirkung der Struktur **1**, welche bei den getrennten Enantiomeren noch verstärkt war.

Im Vergleich dazu haben die Substanzen **2**, **4** sowie **5** keine Auswirkung auf die Zellteilungsrate.

8) Experimenteller Teil

Für die DC-Analysen wurden KGF-Folien F₂₅₄ der Firma Merck, für die Säulenchromatografie Kieselgel 60, 70-230 mesh ASTM, ebenfalls von der Firma Merck, verwendet.

Die Lösungsmittel wurden am Rotavapor bei 40 °C bei vermindertem Druck entfernt, die Neutralisation des Reaktionsgemisches erfolgte mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung, die Trocknung der organischen Phase mit Na₂SO₄.

Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit dem Bruker Avance DPx200 aufgenommen, als interner Standard diente Tetramethylsilan.

Dr. Reischl zeichnete die Spektren mit einem Bruker 500 MHz Gerät auf.

Die Trennung der Enantiomere erfolgte mittels semipreparativer HPLC, die verwendete Säule war von Macherey-Nagel, VP 250/16 Nucleodex β -PM.

Die Aufnahme der Massenspektren gelang mit dem Shimadzu CH/MS QP 1000 bei einer Ionisationsspannung von 70 eV.

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler Heizmikroskop ermittelt und sind unkorrigiert.

8.1) 3-(3-(2,5-Dimethyl)thienyl)-1,6,7-trimethyl-10,11-dithiatetracyclo[5.2.1^{1,7}.1^{3,6}.0^{4,8}]-undecan (1)

8.1.1) Synthese

1 ml CF₃SO₃H wurden in einem Dreihalskolben auf -5° C gekühlt und während des Rührens wurde 1 ml *n*-Hexan zugesetzt.

4 mmol (0.896 g) 2,5-Dimethylthiophen wurden langsam zugesetzt, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 5 °C steigen sollte.

Der Fortschritt der Umsetzung wurde mittels DC (Toluol/Petrolether 4+6) überprüft.

Die Reaktion wurde mit wässriger NaHCO₃-Lösung neutralisiert, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und in EtOH umkristallisiert.

FP: 94-95 °C

Ausbeute: 305 mg (22.6 %)

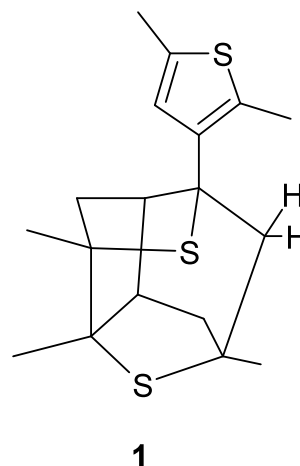


Abb. 28: 3-(3-(2,5-Dimethyl)thienyl)-1,6,7-trimethyl-10,11-dithiatetracyclo[5.2.1^{1,7}.1^{3,6}.0^{4,8}]-undecan

8.1.2) Spektrendaten

- NMR-Daten**

¹H-NMR; CDCl₃

VERSCHIEBUNG	MULTIPLIZITÄT	ANZAHL DER H	J
δ = 1.41 ppm	s	3	-
δ = 1.45 ppm	s	3	-
δ = 1.46 ppm	s	3	-
δ = 1.82 ppm	d	1	11,7 Hz
δ = 2.12-1.91 ppm	m	3	-
δ = 2,34 ppm	s	3	-
δ = 2,59-2,36 ppm	m	6	-
δ = 2,83-2,72 ppm	m	1	-
δ = 6,65 ppm	s	1	-

¹³C-NMR Daten; CDCl₃

VERSCHIEBUNG	ZUGEHÖRIGE GRUP- PIERUNG
δ = 15.1 ppm	CH ₃
δ = 15.5 ppm	CH ₃
δ = 16.8 ppm	CH ₃
δ = 25.1 ppm	CH ₃
δ = 26.7 ppm	CH ₃
δ = 44.9 ppm	CH ₂
δ = 48.8 ppm	CH
δ = 50.5 ppm	CH ₂
δ = 51.4 ppm	CH ₂
δ = 56.3 ppm	CH ₂

$\delta = 56.8$ ppm	CH ₂
$\delta = 59.7$ ppm	CH
$\delta = 67.6$ ppm	CH ₂
$\delta = 69.2$ ppm	CH ₂
$\delta = 125.5$ ppm	CH
$\delta = 130.1$ ppm	C
$\delta = 134.3$ ppm	C
$\delta = 142.5$ ppm	C

- MS-Analyse**

m/z	Intensität
336	M ⁺ ; 36%
271	100%
159	69%
125	27%
59	27%

- CHN-Analyse**

CHN-Analyse für: C₁₈H₂₄S₃; MG = 336.57

	C%	H%
berechnet	64.23	7.19
gefunden	63.94	7.39

- ***Drehwertmessung der getrennten Enantiomere***

Das Gemisch wurde mittels chiraler HPLC-Säule getrennt und der Drehwert am Polarimeter gemessen.

Daraus ergaben sich folgende Drehwerte:

- Enantiomer F1:

EW: 7.53 mg EW_{100ml}: 0.3765 g

T: 20 °C

LM: CHCl₃

λ	Messwert (MF1)	$[\alpha]$
Na D-Linie	+ 0.777	+ 206.4
Hg 578 nm	+ 0.805	+ 213.8
Hg 546 nm	+ 0. 943	+ 250.5
Hg 436 nm	+ 1.775	+ 471.4
Hg 365 nm	+3.317	+ 881.0

- Enantiomer F2:

EW: 7.66 mg EW_{100ml}: 0.383 g

T: 20 °C

LM: CHCl₃

λ	Messwert (M1)	$[\alpha]$
Na D-Linie	-0.767	- 200.3
Hg 578 nm	- 0.799	- 208.6
Hg 546 nm	- 0.932	- 243.3
Hg 436 nm	- 1.748	- 456.4
Hg 365 nm	- 3.283	- 857.2

8.2) 1,1',3,3',6,6,6',6'-Octamethyl-5,5',6,6'-tetrahydro-4,4'-spirobi[cyclopenta[c]thiophen] (2)

8.2.1) Synthese

In einem Dreihalskolben wurden 16 mmol (1.792 g) 2,5-Dimethylthiophen mit 16 mmol (1.18 ml) Aceton p.A. versetzt.

Das Reaktionsgemisch wurde am Eisbad mittels Trockeneis auf -5°C gekühlt.

Unter ständigem Rühren wurde 2 ml CF₃SO₃H zugesetzt, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 5°C ansteigen sollte.

Nach dreistündigem Rühren wurde die Umsetzung mittels DC kontrolliert. Als Laufmittel wurde Petrolether verwendet.

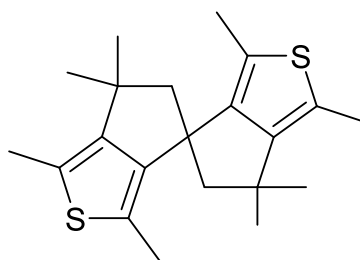
Nach erfolgter Umsetzung der Edukte wurde die Reaktion mit wässriger NaHCO₃-Lösung auf einen pH-Wert von 7-8 eingestellt, anschließend mit Ethylacetat dreimalig ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotavapor das Lösungsmittel abrotiert.

Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und getrennt. Als Laufmittel fungierte Petrolether.

FP: 146-149°C

hRF-Wert: 0.39

Ausbeute: 1.05 g (38.1 %)



2

Abb. 29: 1,1',3,3',6,6,6',6'-Octamethyl-5,5',6,6'-tetrahydro-4,4'-spirobi[cyclopenta[c]thiophen]

8.2.2) Spektrendaten

- NMR-Daten**

¹H-NMR; CDCl₃

VERSCHIEBUNG	MULTIPLIZITÄT	ANZAHL H	J
$\delta = 1.33$ ppm	s	6, CH ₃	-
$\delta = 1.36$ ppm	s	6, CH ₃	-
$\delta = 1.88$ ppm	s	6, CH ₃	-
$\delta = 2.31$ ppm	s	6, CH ₃	-
$\delta = 2.48$ ppm	AB-System	4, CH ₂	-

¹³C-NMR; CDCl₃

VERSCHIEBUNG	MÖGL. GRUPPEN
$\delta = 11,6$ ppm	CH ₃
$\delta = 12,4$ ppm	CH ₃
$\delta = 28,5$ ppm	CH ₃
$\delta = 29,4$ ppm	CH ₃
$\delta = 39,7$ ppm	C
$\delta = 47,6$ ppm	C
$\delta = 63,5$ ppm	CH ₂
$\delta = 123,9$ ppm	C quart., aromat.
$\delta = 124,4$ ppm	C quart., aromat.
$\delta = 149,9$ ppm	C quart., aromat.
$\delta = 150,6$ ppm	C quart., aromat.

- **MS-Analyse**

m/z	Intensität
344	M ⁺ ; 41.4%
329	43.9%; CH ₃
157	46.3%
153	100%

- **CHN-Analyse**

CHN-Analyse für C₂₁H₂₈S₂; MG = 344.59

	C%	H%
berechnet	73.20	8.19
gefunden	73.06	8.01

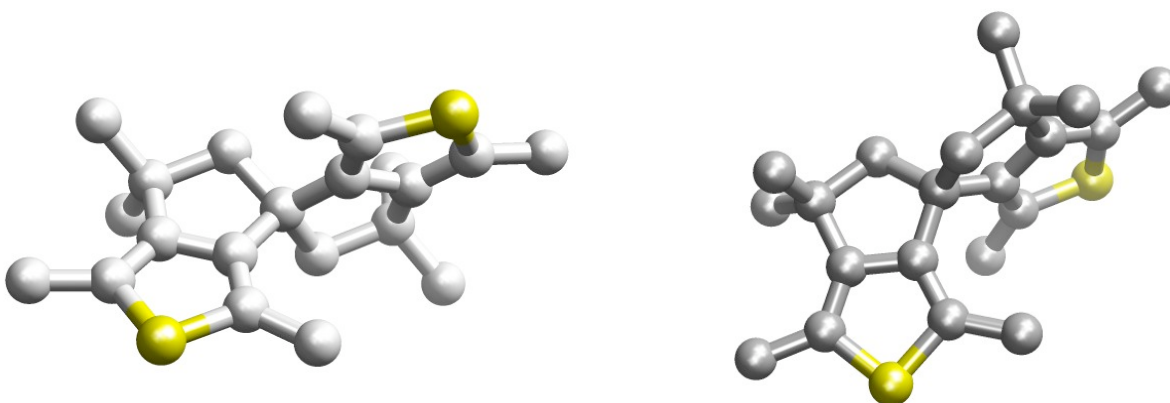


Abb. 30: Räumliche Darstellung der Substanz 2

8.3) 3- (1-Cyclohexenyl) -2,5-dimethylthiophen (3)

8.3.1) Synthese

In einem Dreihalskolben wurde das Gemisch von 2 mmol (0.224 g) 2,5-Dimethylthiophen und 2 mmol (0.196 g) Cyclohexanon mittels Trockeneis auf -5 °C gekühlt.

Die Zugabe von 0.5 ml $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ erfolgte unter ständigem Rühren, wobei die Temperatur nicht über 5 °C steigen durfte.

Nach drei Stunden Rührzeit wurde die Umsetzung mittels DC geprüft, als Laufmittel wurde Petrolether verwendet.

Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit wässriger NaHCO_3 -Lösung neutralisiert, in Ethylacetat, gründlich ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft.

Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatografie getrennt.

hRF-Wert. 0.46

Aussehen: ölig

Ausbeute: 180 mg (46.8%)

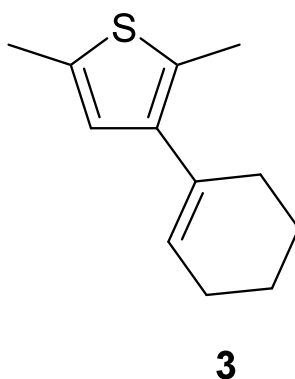


Abb. 31: 3- (1-Cyclohexenyl) -2,5-dimethylthiophen

8.3.2) Spektrendaten

- NMR-Daten***

¹H-NMR; CDCl₃

VERSCHIEBUNG	MULTIPLIZITÄT	ANZAHL H	
$\delta = 1.55\text{-}1.79$ ppm	m	4	Cyclohexen-CH ₂
$\delta = 2.08\text{-}2.27$ ppm	m	4	Cyclohexen-CH ₂
$\delta = 2.34$ ppm	s	3	CH ₃
$\delta = 2.36$ ppm	s	3	CH ₃
$\delta = 5.58\text{-}5.70$ ppm	m	1	Cyclohexen-CH
$\delta = 6.49$ ppm	s	1	Thiophen-H

¹³C-NMR; CDCl₃

VERSCHIEBUNG	ZUGEHÖRIGE GRUPPIERUNG
$\delta = 14.1$ ppm	CH ₃
$\delta = 15.0$ ppm	CH ₃
$\delta = 22.1$ ppm	CH ₂
$\delta = 23.0$ ppm	CH ₂
$\delta = 25.4$ ppm	CH ₂
$\delta = 29.4$ ppm	CH ₂
$\delta = 125.7$ ppm	CH ₁ -aromat.
$\delta = 125.9$ ppm	CH ₁ -aromat.
$\delta = 130.1$ ppm	C quart., aromat.
$\delta = 133.3$ ppm	C quart., aromat.
$\delta = 134.5$ ppm	C quart., aromat.
$\delta = 140.4$ ppm	C quart., aromat.

- ***MS-Analyse***

m/z	Intensität
192	M ⁺ ; 100%
177	44.83%
163	34.48%
149	41.38%

8.4) Verbindung (4)

8.4.1) Synthese

3 mmol (0.336 g) 2,5-Dimethylthiophen wurden mit 3 mmol (0.372 g) Thioanisol in einen Dreihalskolben vorgelegt, am Ethanolbad mittels Trockeneis auf -5°C gebracht und 0.5 ml $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ zugesetzt, wobei auf eine annähernd konstant bleibende Temperatur des Reaktionsgemisches geachtet wurde.

Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC verfolgt [Laufmittel Petrolether/Ethylacetat (9+1)] .

Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt.

Der Ansatz wurde mit wässriger NaHCO_3 -Lösung neutralisiert, ausgeschüttelt in Ethylacetat und über Na_2SO_4 getrocknet. Ethylacetat wurde abrotiert und der Rückstand auf eine Kieselgelsäule aufgetragen.

Als Laufmittel wurde Petrolether/Ethylacetat (9.5+0.5) gewählt, Verbindung 1 konnte in einer geringen Menge von 8 mg isoliert werden.

Da sich am Start der DC noch Spots zeigten, welche in diesem Laufmittel nicht wandern, wurde das Laufmittel auf Petrolether/Ethylacetat (7+3) umgestellt.

So konnten weitere Spots zum Wandern gebracht werden, und zwei weitere Substanzen wurden erhalten.

Verbindung 4: hRF-Wert: 0.43
 FP: 115-118 $^{\circ}\text{C}$
 Ausbeute: 23 mg

8.4.2) Synthese Verbindung 4 (Versuch Siebzehn)

Ein Ansatz von 3 mmol (0.336 g) 2,5 Dimethylthiophen und 3 mmol (0.558 g) Diphenylsulfid wurde in einem Dreihalskolben bei einer Temperatur von -5 °C mit 0.5 ml $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ versetzt.

Die Temperatur des Ethanolbades wurde über drei Stunden hinweg annähernd konstant gehalten und der Reaktionsverlauf mittels DC überprüft.

Als Laufmittel fungierten Toluol/Petrolether (4+6), Petrolether/Ethylacetat (7+3; 9+1). Es zeigte sich, dass sich bereits Verbindung **1** gebildet hatte, die Edukte jedoch noch relativ stark vorhanden waren.

Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur fortgesetzt. Nach 15 Stunden wurde die Reaktion aufgearbeitet.

Neutralisiert wurde das Gemisch mit wässriger NaHCO_3 -Lösung, in Ethylacetat ausgeschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet.

Der vom Lösungsmittel befreite Rückstand wurde mittels einer Kieselgelsäule aufgetrennt (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat [7+3]). Es gelang Verbindung **1** zu isolieren.

Anschließend wurde das Fließmittel auf Petrolether/Ethylacetat (7+3) umgestellt.

Es gelang, eine kristalline Substanz zu erhalten.

Anhand der Spektren konnten wir feststellen, dass es sich bei der Verbindung abermals um die bereits vorher besprochene Substanz **4** handelte.

FP: 82-84 °C

Ausbeute: 69 mg

hRf-Wert: 0,45

Aus den Ergebnissen der CHN- und MS-Analysen konnte folgender Vorschlag für eine Summenformel und das Molgewicht erbracht werden, ein passender Strukturvorschlag liegt jedoch noch nicht vor.

Summenformel: $C_{18}H_{24}OS_3$

MG = 352.58 g/mol

Des weiteren konnten wir beobachten, dass Verbindung **4** im Gegensatz zu Verbindung **5** relativ stabil ist.

Die Substanzen wurden anfangs wie gewohnt in $CDCl_3$ aufgenommen, wobei wir schnell sahen, dass die Substanzen in diesem Lösungsmittel nicht stabil sind. Bereits nach einigen Stunden konnte der Ab-/Umbau der Substanz beobachtet werden. Im Gegensatz zu $CDCl_3$ als NMR-Lösungsmittel erwiesen sich d_6 -Benzol Lösungen der Verbindung als relativ stabil.

8.5) 3-(4-Methylthio)phenyl)-1,6,7-trimethyl-10,11-dithiatetracyclo[5.2.1^{1,7}.1^{3,6}.0^{4,8}]-undecan (5)

8.5.1) Synthese

3 mmol (0.336 g) 2,5-Dimethylthiophen wurden mit 3 mmol (0.372 g) Thioanisol in einem Dreihalskolben vorgelegt, am Ethanolbad mittels Trockeneis auf -5°C gebracht und 0.5 ml CF₃SO₃H zugegeben, wobei auf eine annähernd konstante Temperatur des Reaktionsgemisches geachtet wurde.

Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC verfolgt [Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat (9+1)] .

Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt.

Der Ansatz wurde mit wässriger NaHCO₃-Lösung neutralisiert, ausgeschüttelt in EtOAc und über Na₂SO₄ getrocknet. EtOAc wurde abrotiert und der Rückstand auf eine Kieselgelsäule aufgetragen.

Als Laufmittel wurde Petrolether/Ethylacetat (9.5+0.5) gewählt, Verbindung **1** konnte in einer Menge von 8 mg isoliert werden.

Da sich am Start der DC noch Spots zeigten, welche in diesem Laufmittel nicht wanderten wurde das Laufmittel auf Petrolether/Ethylacetat (7+3) umgestellt.

So konnten weitere Spots zum Wandern gebracht werden, und zwei Substanzen wurden erhalten.

Verbindung **5**: hRF-Wert: 0.40
 FP: 133-139° C
 Ausbeute: 19 mg (1.8 %)

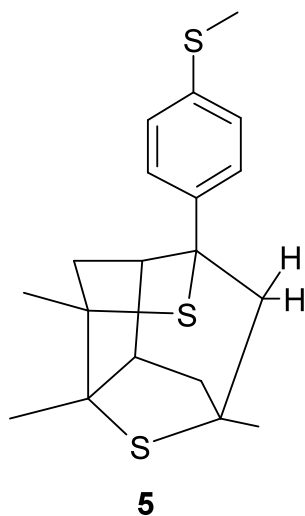


Abb. 32: **3-(4-Methylthio)phenyl-1,6,7-trimethyl-10,11-dithiatetracyclo[5.2.1^{1,7}.1^{3,6}.0^{4,8}]-undecan**

Als NMR-Lösungsmittel wurde d_6 -Benzol verwendet, worin sich die Verbindung als relativ stabil erwies.

8.5.2) Spektrendaten Verbindung 4

Die Struktur der Verbindung konnte nicht ermittelt werden, weshalb die nachfolgenden Spektren ohne Zuweisung von Strukturelementen vorliegen.

- **NMR-Daten:**

^1H -NMR Daten, d_6 -Benzol: siehe Spektren im Anhang

^{13}C -NMR Daten, d_6 -Benzol: siehe Spektren im Anhang

- **MS-Analyse**

m/z	Intensität
352	M^+ ; 0.5%
336	12,4%
303	26.5%
271	100%
159	55.9%
125	31.05%
111	14.49%
91	20.7%
59	36.23%

- **CHN-Analyse**

CHN-Analyse für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{OS}_3$; MG = 352.58

	C%	H%	S%
gefunden	61,22	7,13	26,40

- **IR-Analyse**

cm⁻¹	Mögliche Strukturen
3509	(v)-OH
3061	CH aromat.
2960	CH aromat.
2930	CH aromat.
2531	-SH
1444	
1368	

8.5.3) Spektrendaten Verbindung 5

Ein Strukturvorschlag für Verbindung **5** konnte erbracht werden. Die Verbindung unterliegt einem Um- bzw. Abbauprozess. Deshalb sind die Spektren mit Signalen von Zersetzungsprodukten „verunreinigt“.

- **NMR-Daten**

^1H -NMR Daten, d_6 -Benzol: siehe Spektren im Anhang

^{13}C -NMR; d_6 -Benzol;

VERSCHIEBUNG	ZUGEHÖRIGE GRUPPIERUNGEN
$\delta = 11.9 \text{ ppm}$	CH_3
$\delta = 15.5 \text{ ppm}$	CH_3
$\delta = 23.2 \text{ ppm}$	CH_3
$\delta = 38.3 \text{ ppm}$	CH
$\delta = 41.5 \text{ ppm}$	C, CH_2
$\delta = 41.6 \text{ ppm}$	C, CH_2
$\delta = 41.8 \text{ ppm}$	C, CH_2
$\delta = 46.7 \text{ ppm}$	CH, CH_3
$\delta = 49.8 \text{ ppm}$	CH, CH_3
$\delta = 59.0 \text{ ppm}$	C, CH_2
$\delta = 66.1 \text{ ppm}$	C, CH_2
$\delta = 66.3 \text{ ppm}$	C, CH_2
$\delta = 81.6 \text{ ppm}$	C, CH_2
$\delta = 126.8 \text{ ppm}$	CH aromat.
$\delta = 128.6 \text{ ppm}$	CH, CH_3
$\delta = 137.2 \text{ ppm}$	C quart., aromat.
$\delta = 142.2 \text{ ppm}$	C quart., aromat.

- **MS-Analyse**

m/z	Intensität
348	14.4%
315	18.9%
283	M ⁺ ; 100%
271	28.6%
254	39.4%
239	68.1%
159	40.7%
149	39.2%
137	36.8%
115	34.2%
69	35.5%
43	66.8%

- **CHN-Analyse**

CHN-Analyse für $C_{19}H_{24}S_3$; MG = 348.6

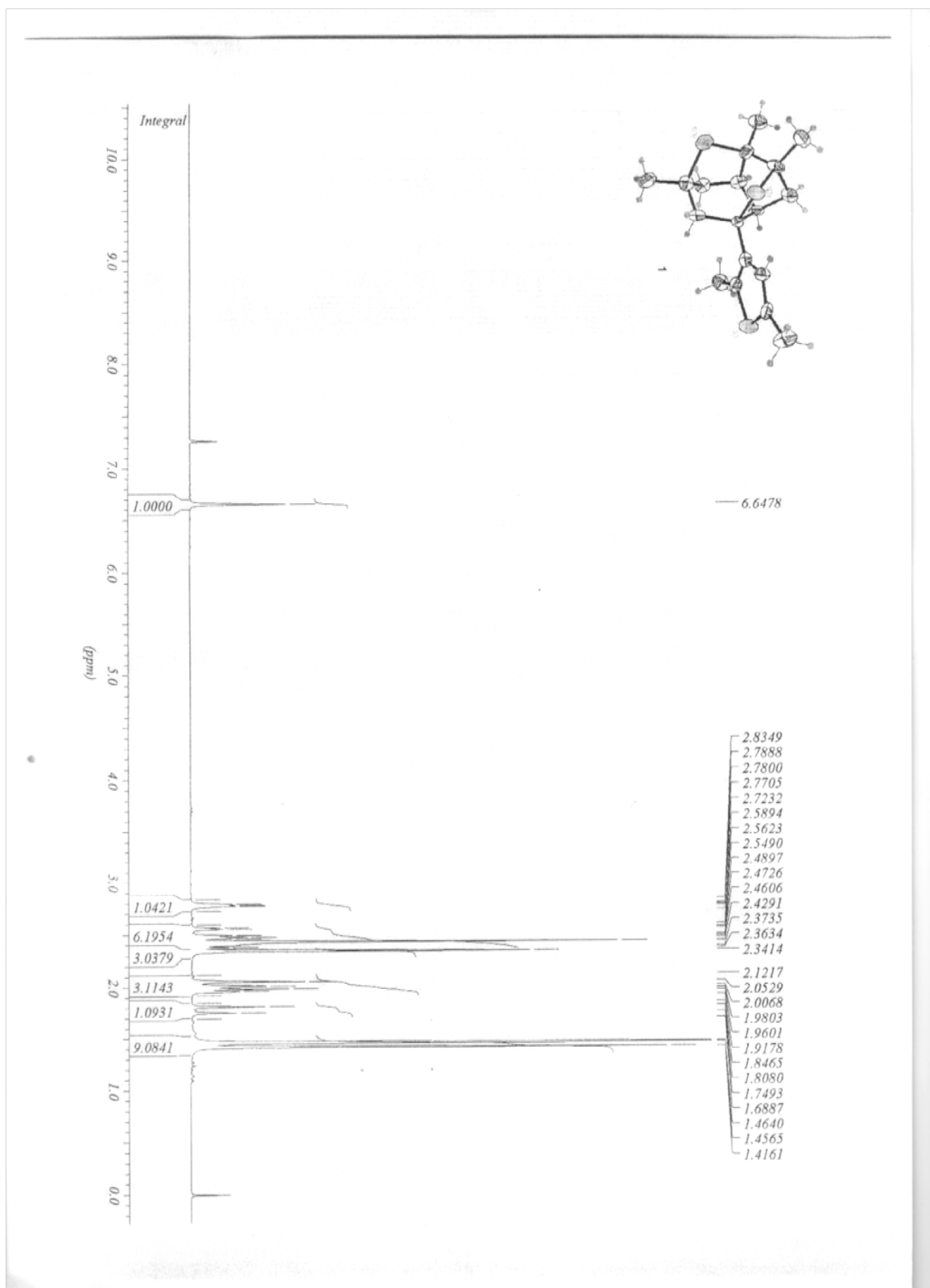
	C%	H%	S%
errechnet	65.47	6.94	27.59
gefunden	62.91	7.31	24.69

Der Zersetzungsprozess der Substanz war zum Zeitpunkt der Messung bereits fortgeschritten, weshalb die errechneten und gefundenen Prozentangaben nicht korrelieren.

- **IR-Analyse**

cm⁻¹	Zugehörige Gruppierungen
3560	
2959	
2928	
2860	
2532	
2363	
1635	C=C
1596	
1494	
1448	
1430	
1365	

9) Spektren


Abb. 33: ¹H-NMR Verbindung 1, CDCl₃

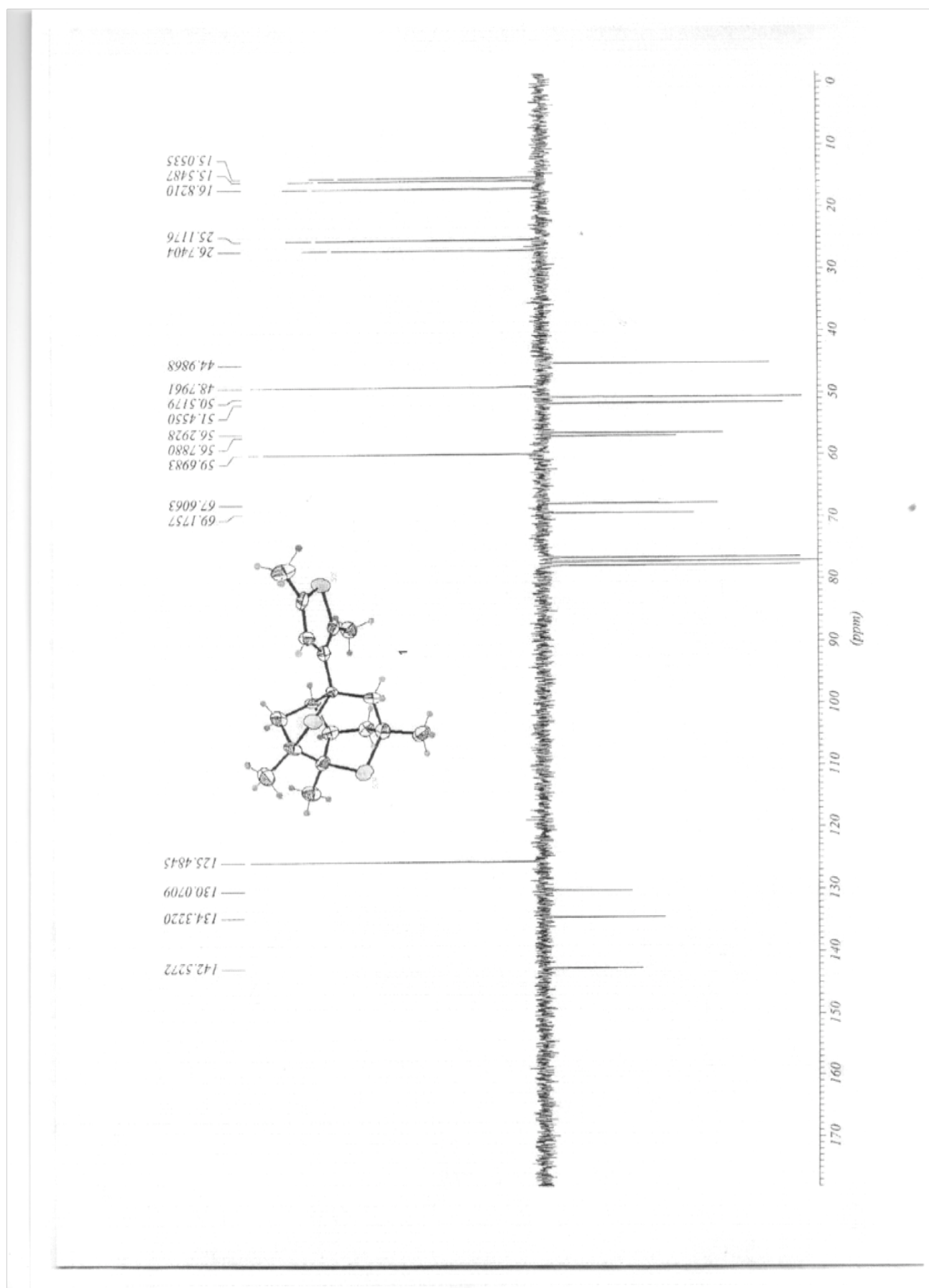


Abb. 34: ¹³C-NMR Verbindung 1, CDCl₃

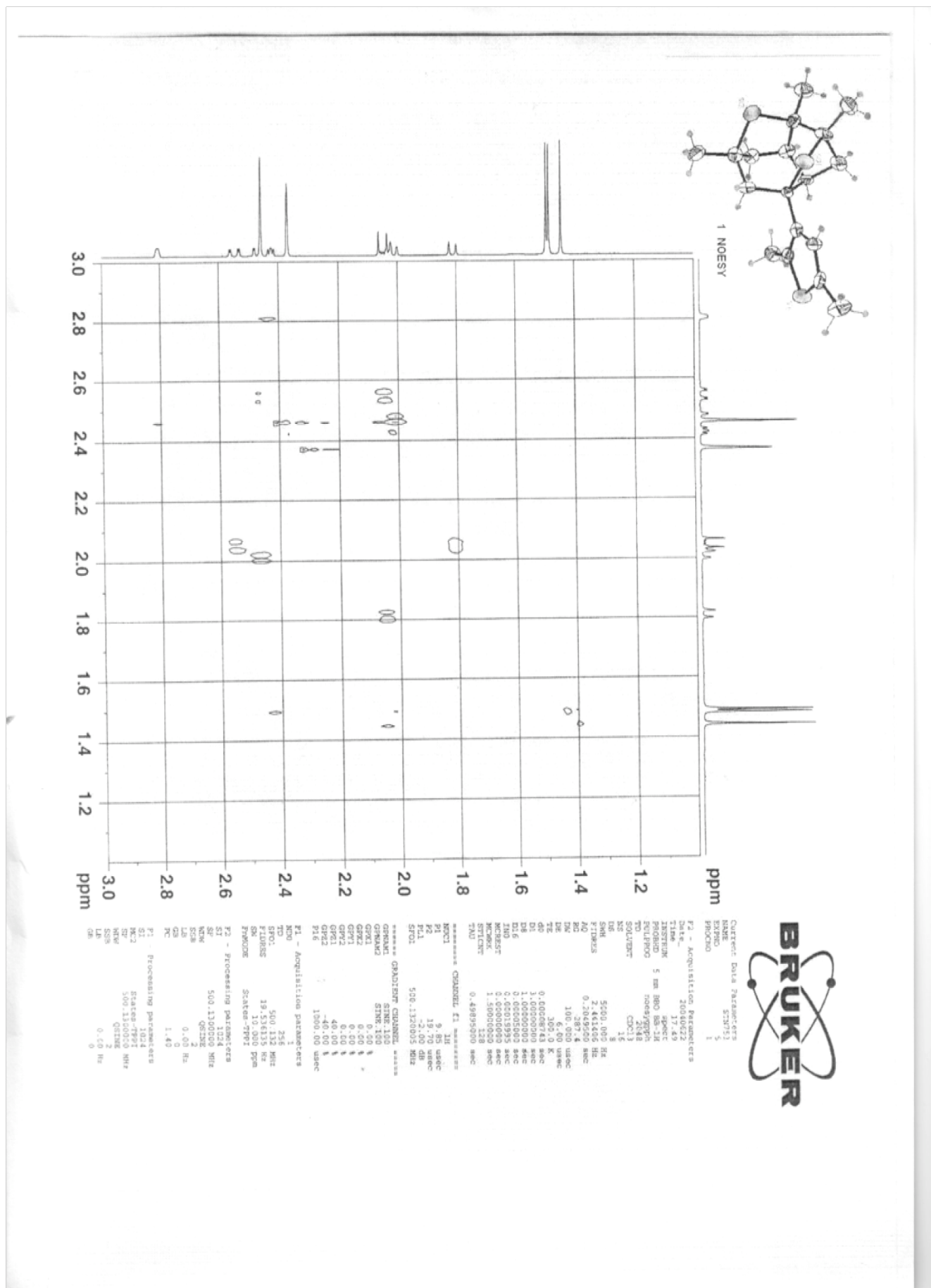


Abb. 35:

NOSY Verbindung 1

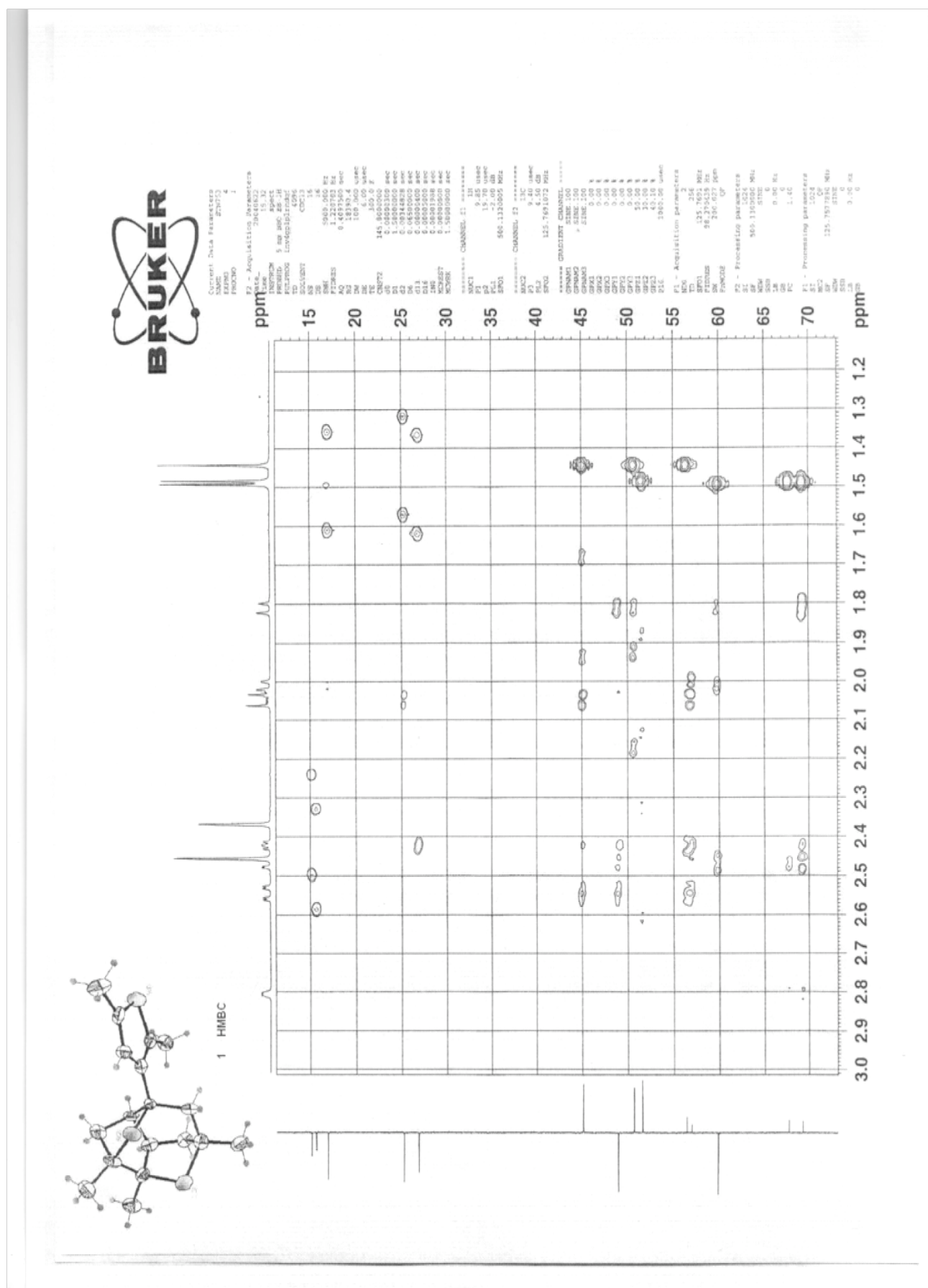


Abb. 36: **HMBC Verbindung 1**

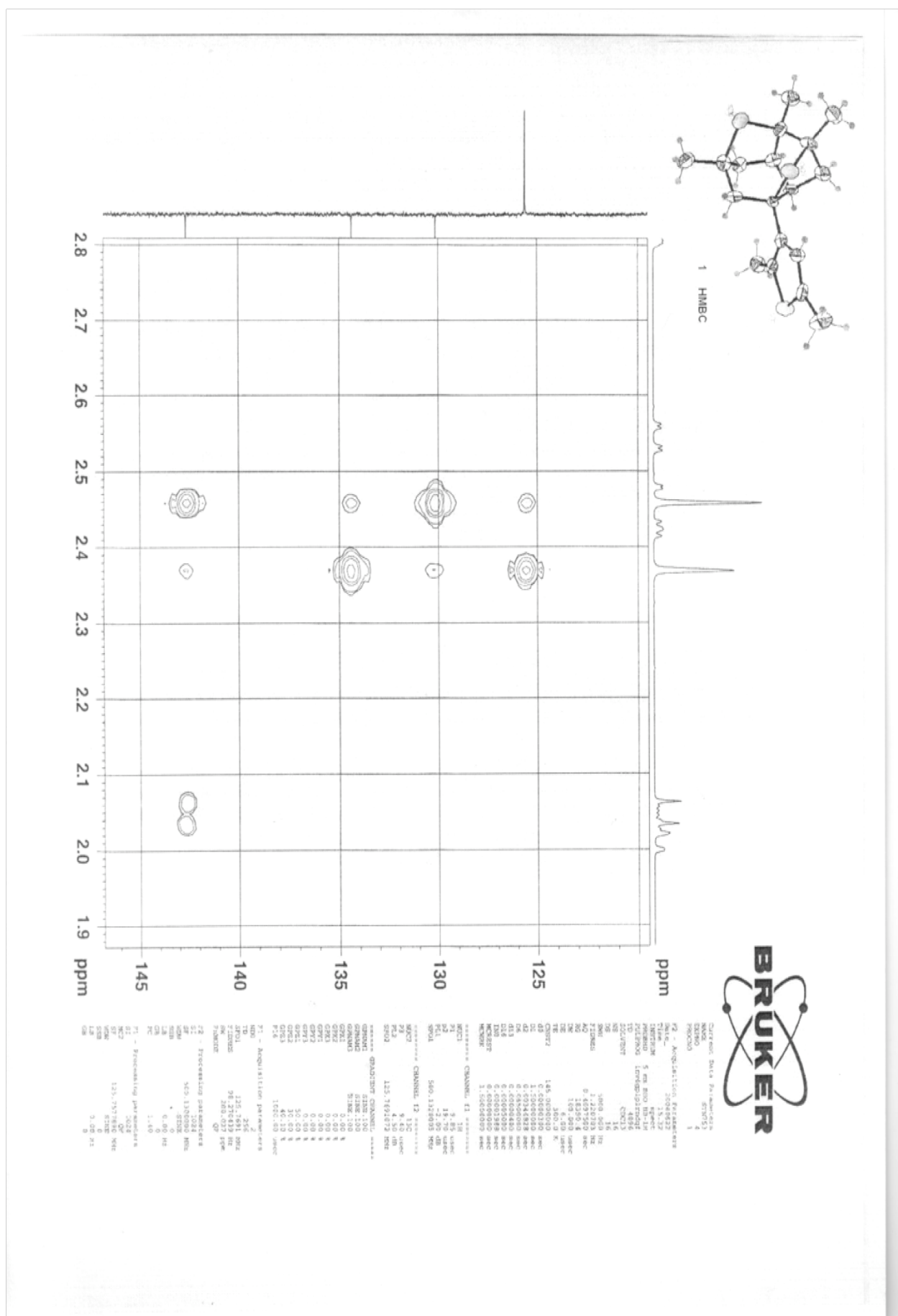


Abb. 37: HMBC Verbindung 1

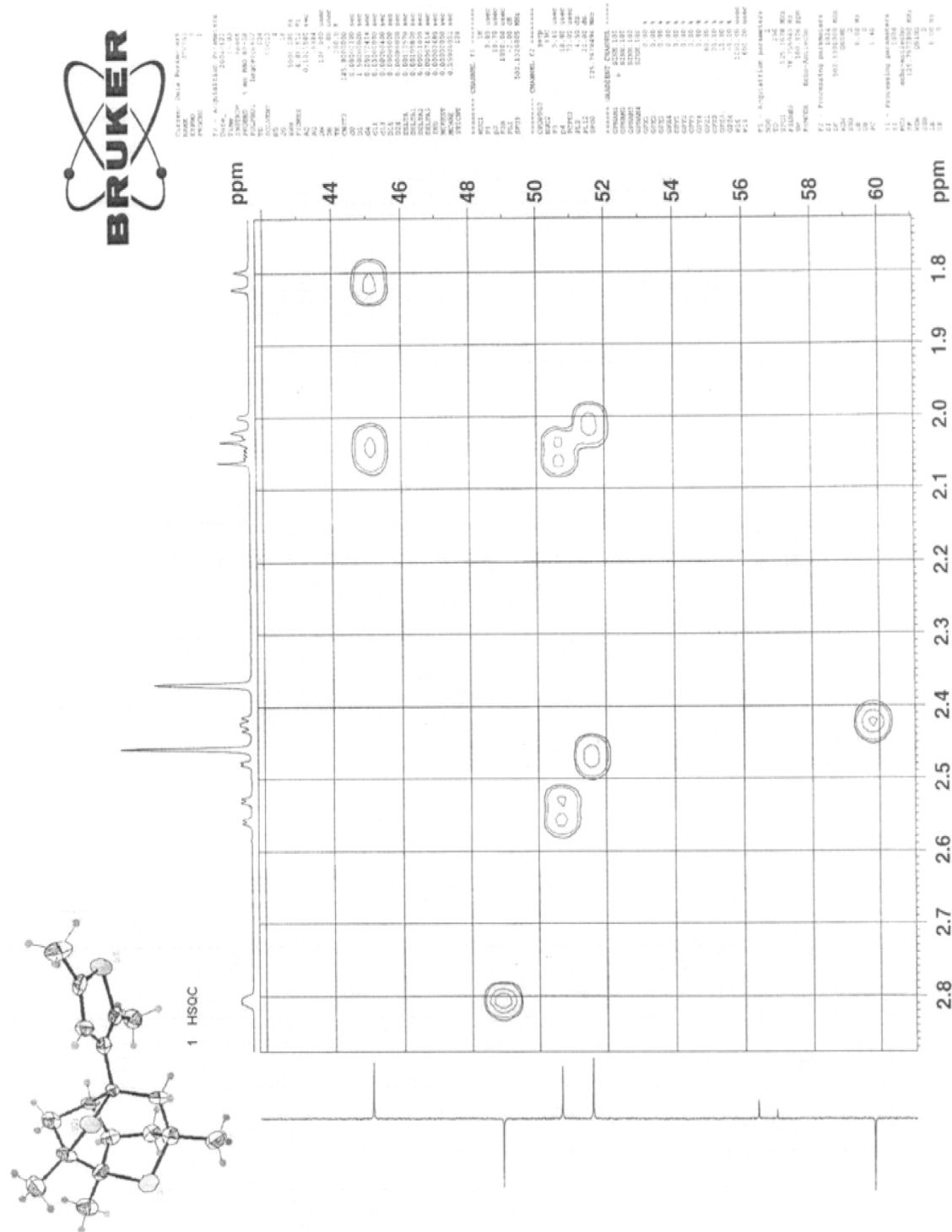


Abb. 38: HSQC Verbindung 1

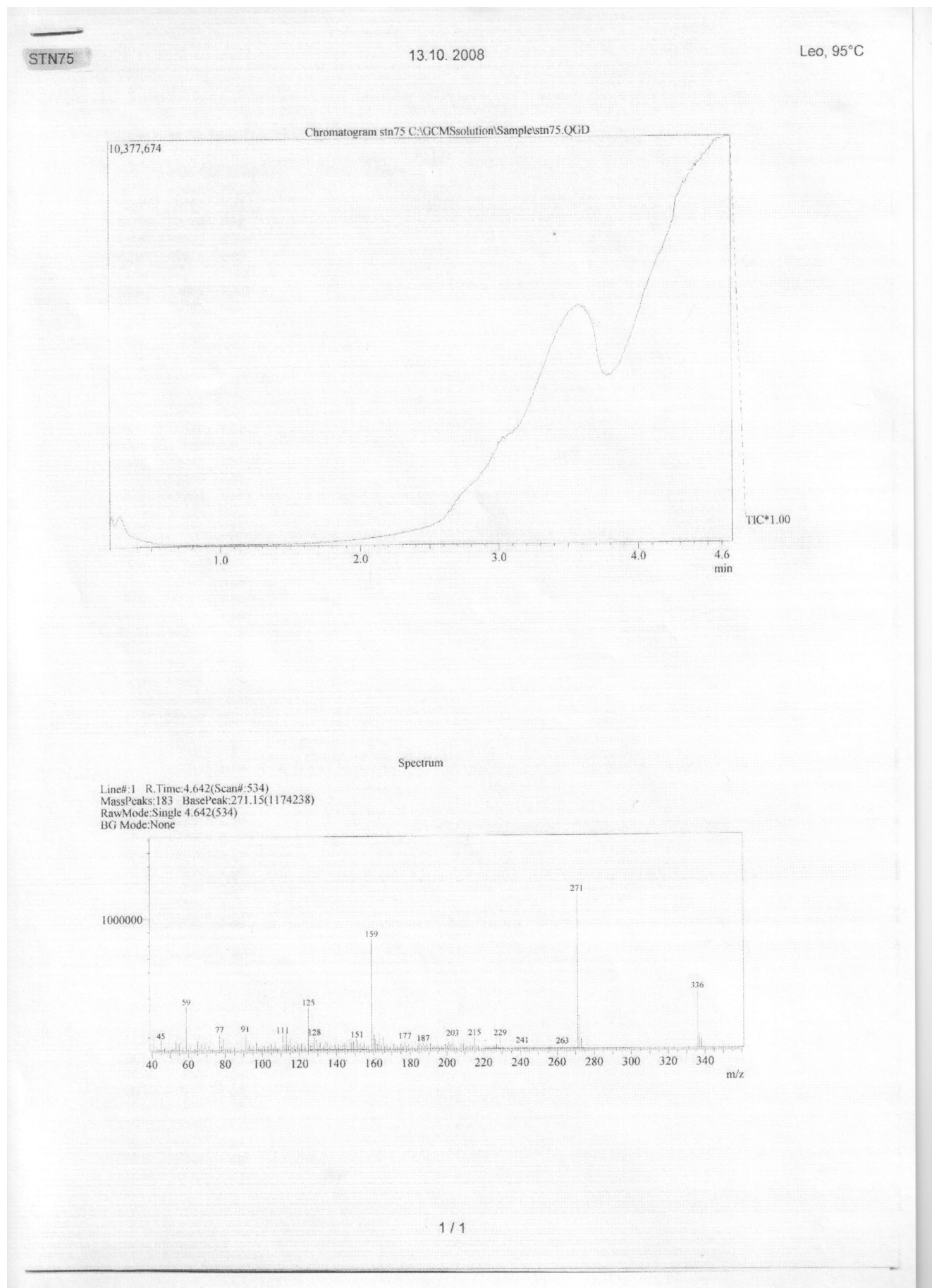
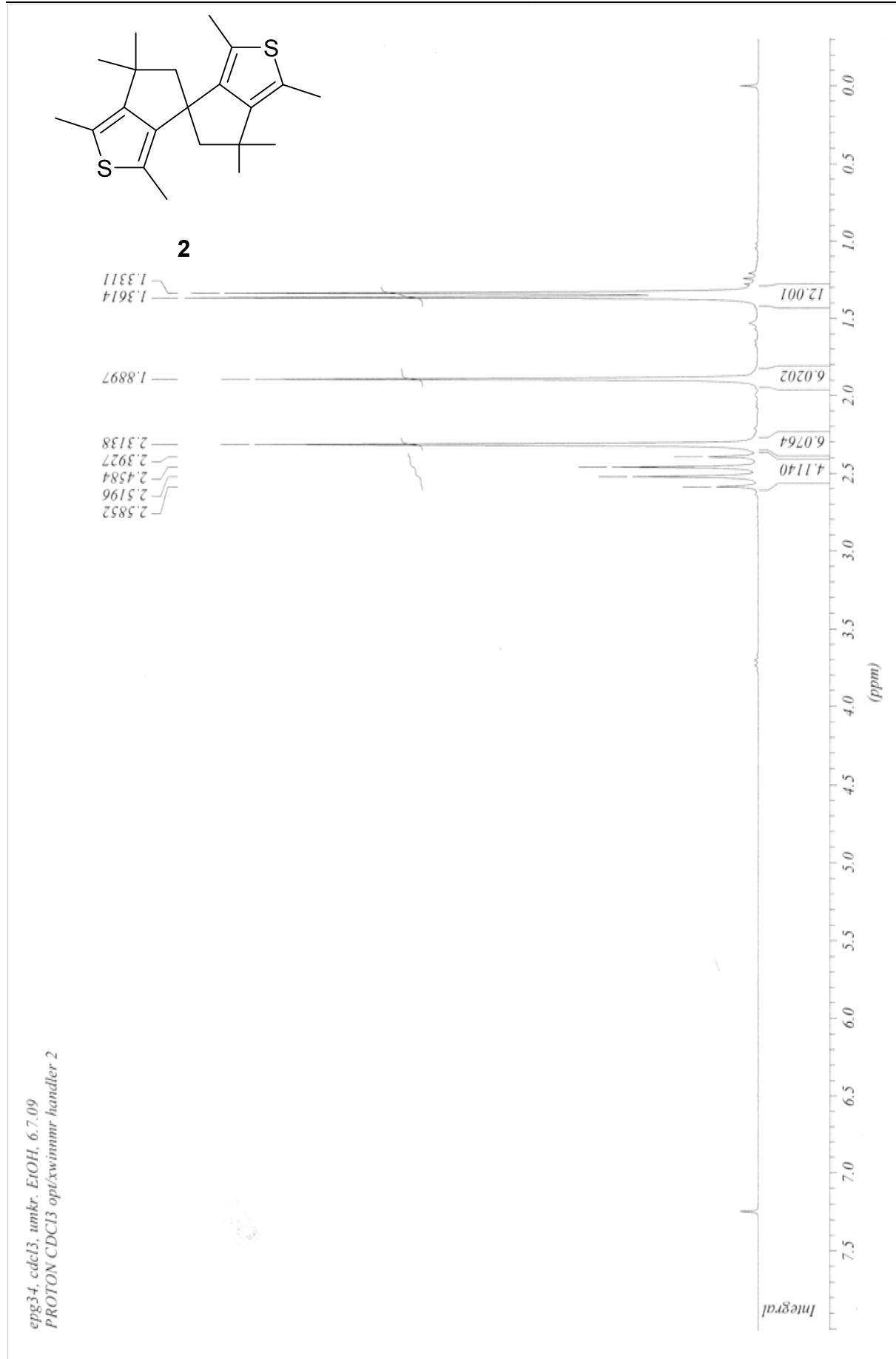


Abb. 39: MS-Analyse Verbindung 1


Abb. 40: ¹H-NMR Verbindung 2

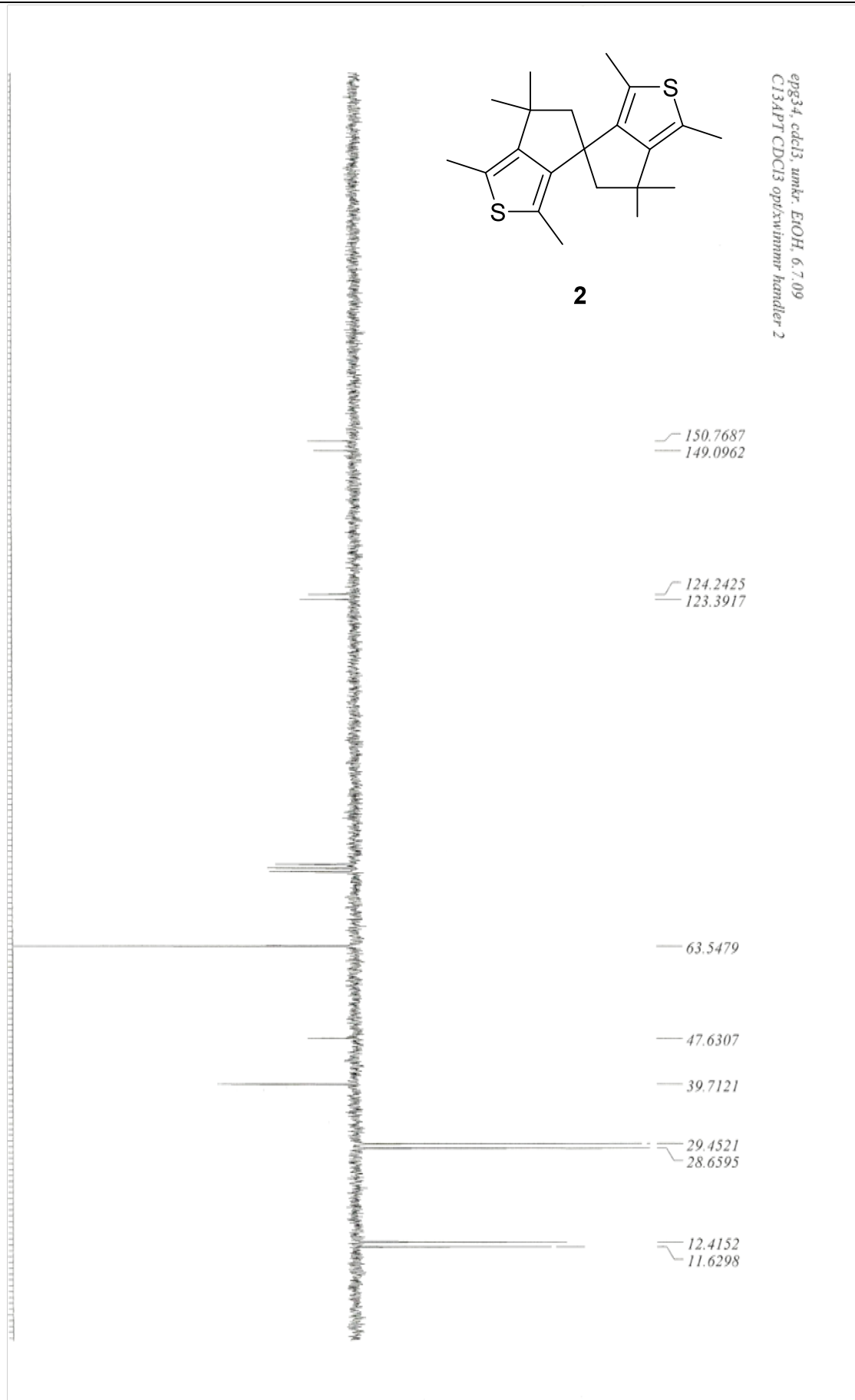


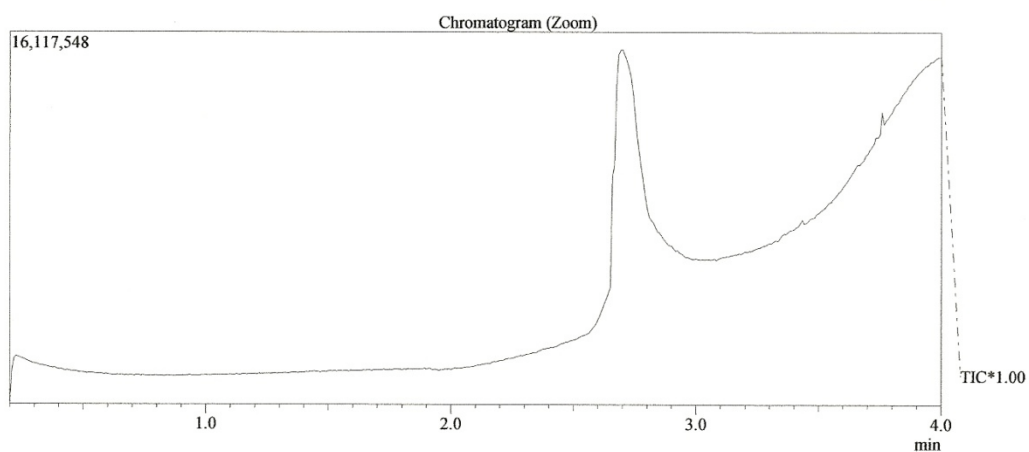
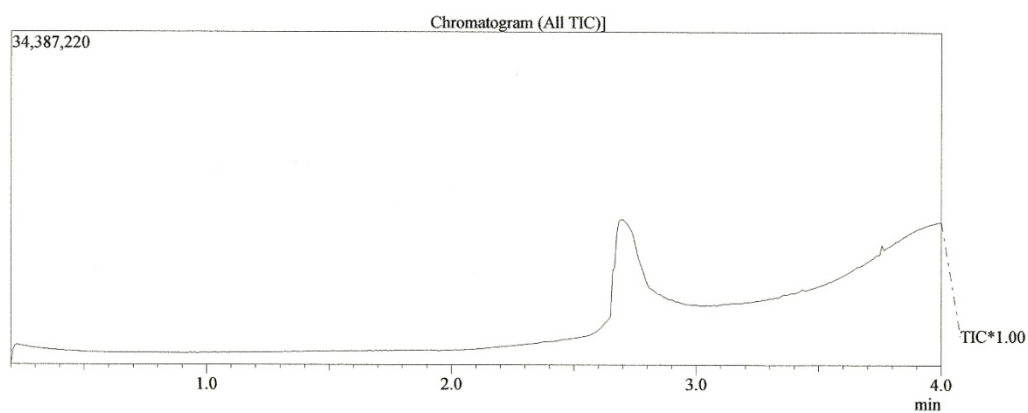
Abb. 41: ¹³C-NMR Verbindung 2

EPG-34

90°C

17.10.2009 10:49:30

C:\GCMSsolution\Sample\epg34.QGD



Spectrum

Line#:1 R.Time:3.983(Scan#:455)
MassPeaks:190
RawMode:Single 3.983(455) BasePeak:153.10(2383330)
BG Mode:None

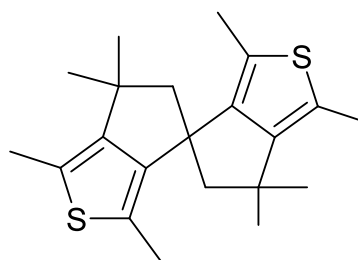
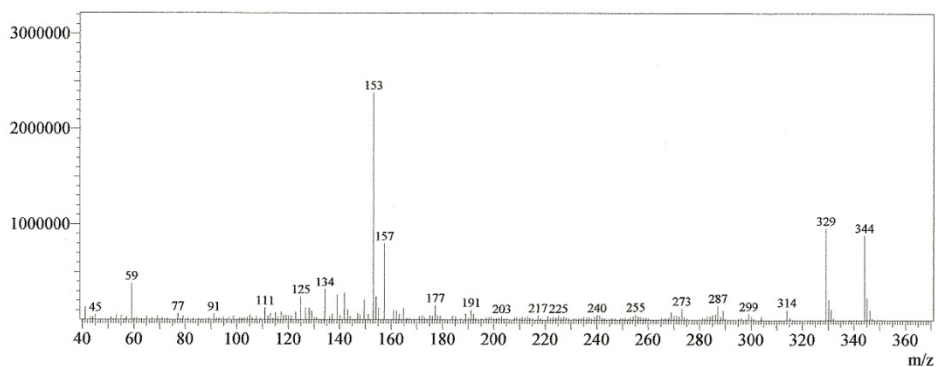
**2**

Abb. 42: MS-Analyse Verbindung 2

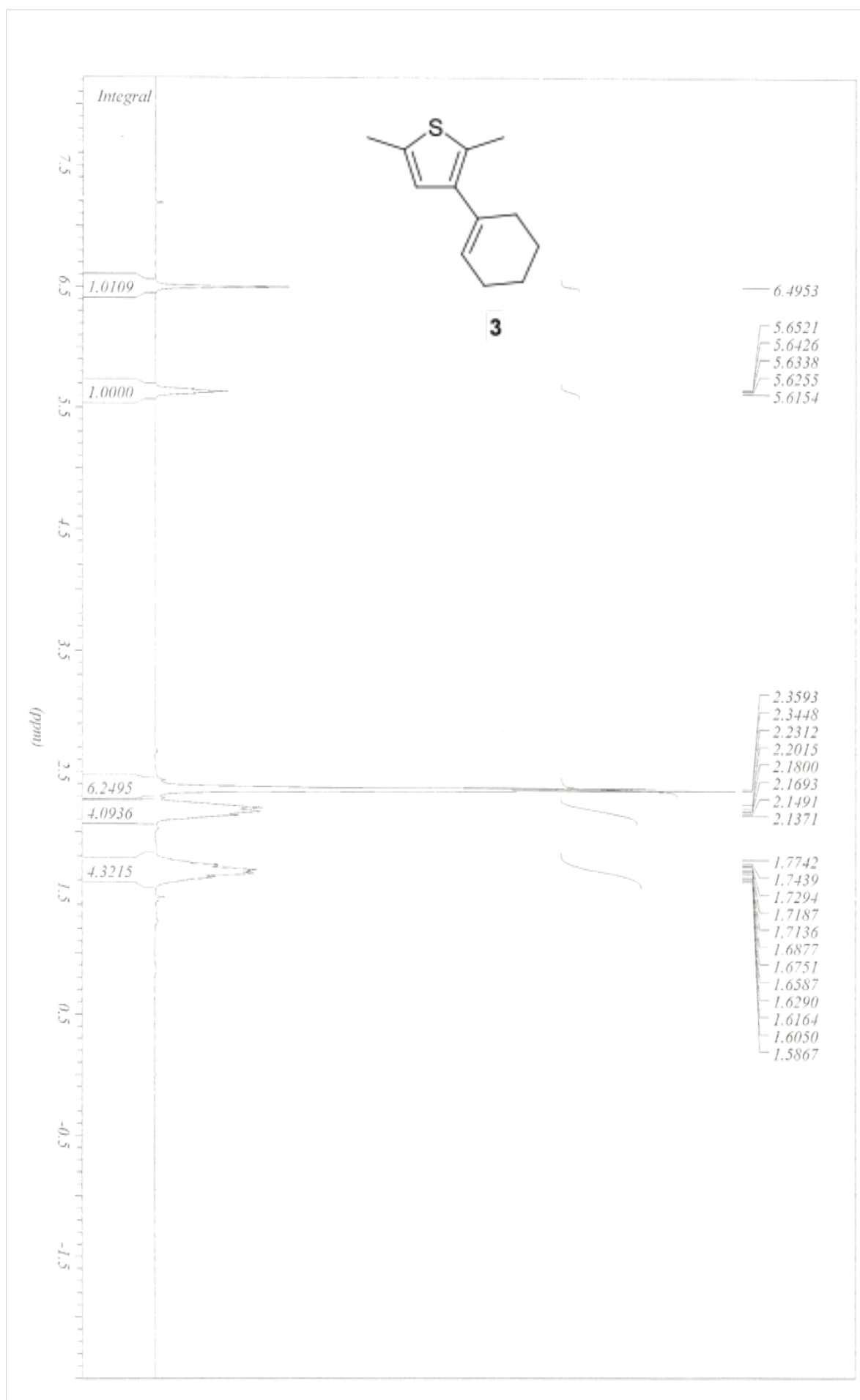
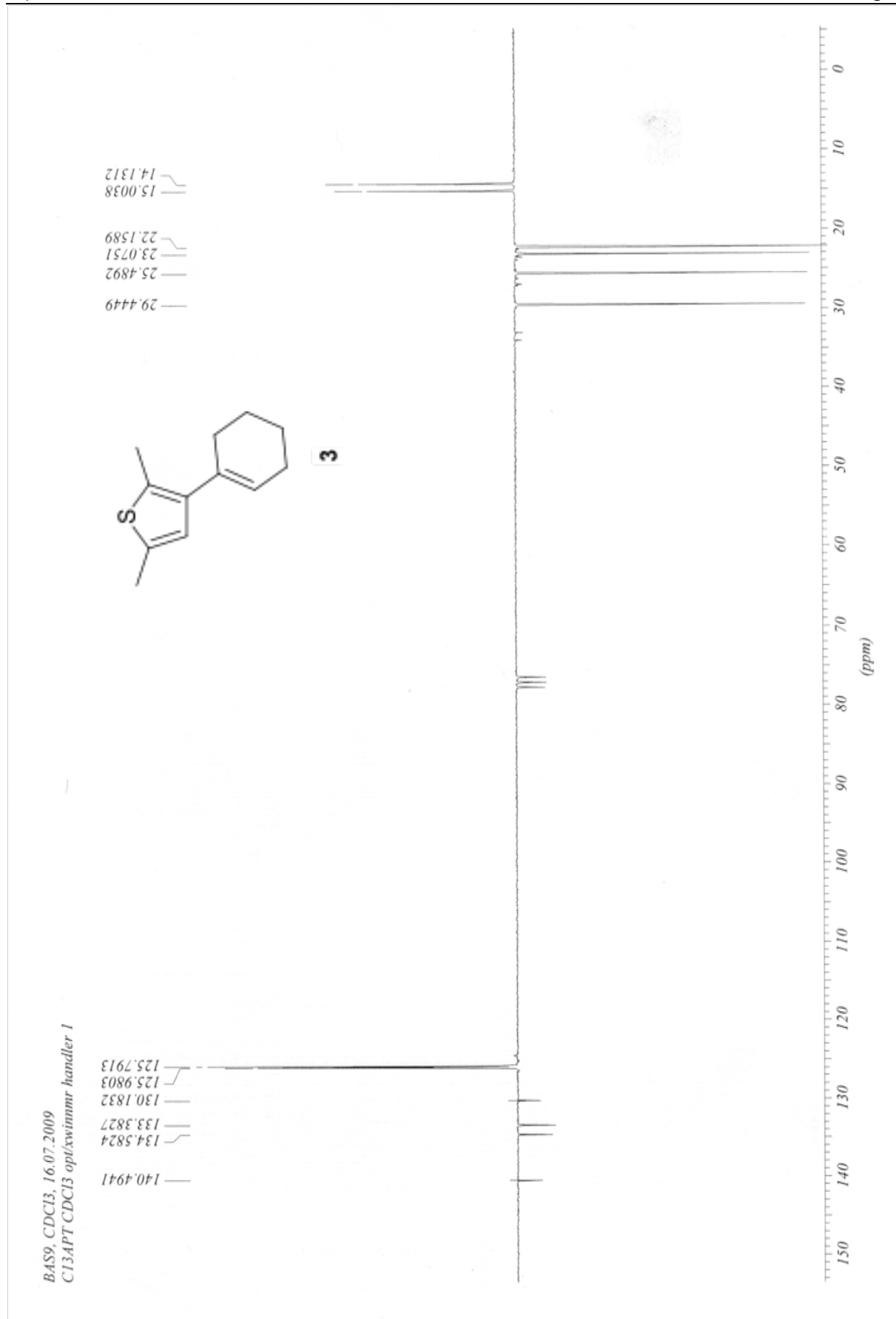


Abb. 43: ^1H -NMR Verbindung 3

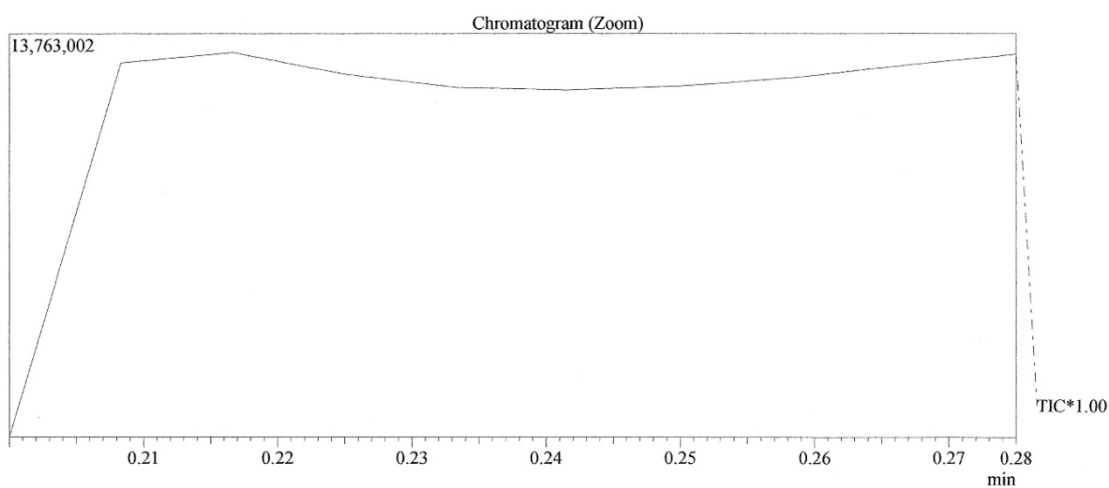
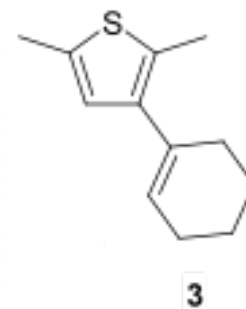
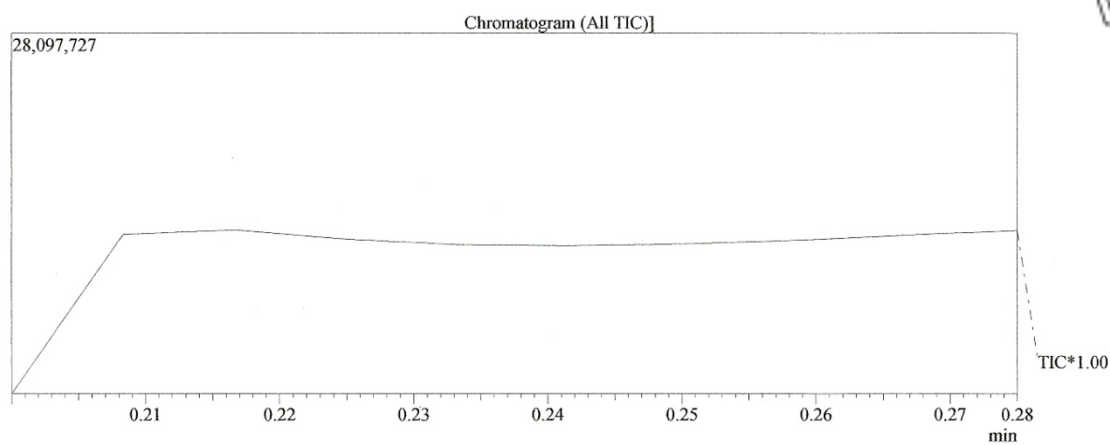

Abb. 44: ¹³C-NMR Verbindung 3

bas-9

30°C

04.08.2009 14:03:53

C:\GCMSsolution\Sample\bas9.QGD



Spectrum

Line#:1 R.Time:0.267(Scan#:9)
 MassPeaks:80
 RawMode:Single 0.267(9) BasePeak:191.95(2364455)
 BG Mode:None

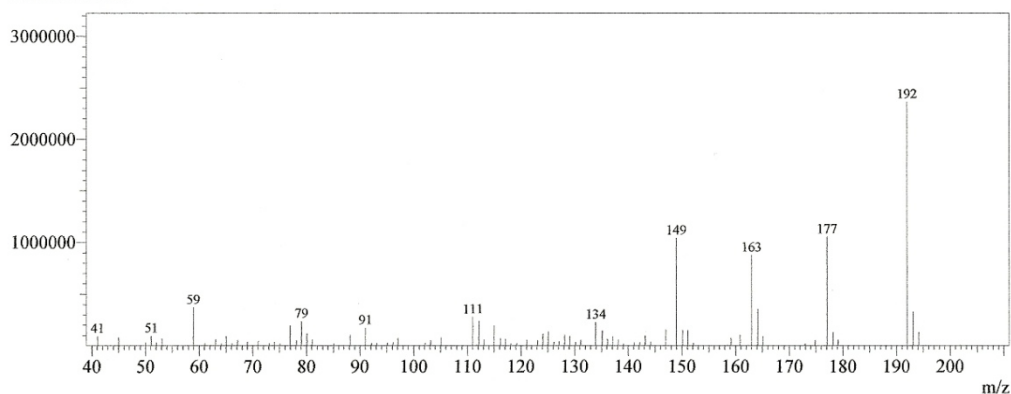
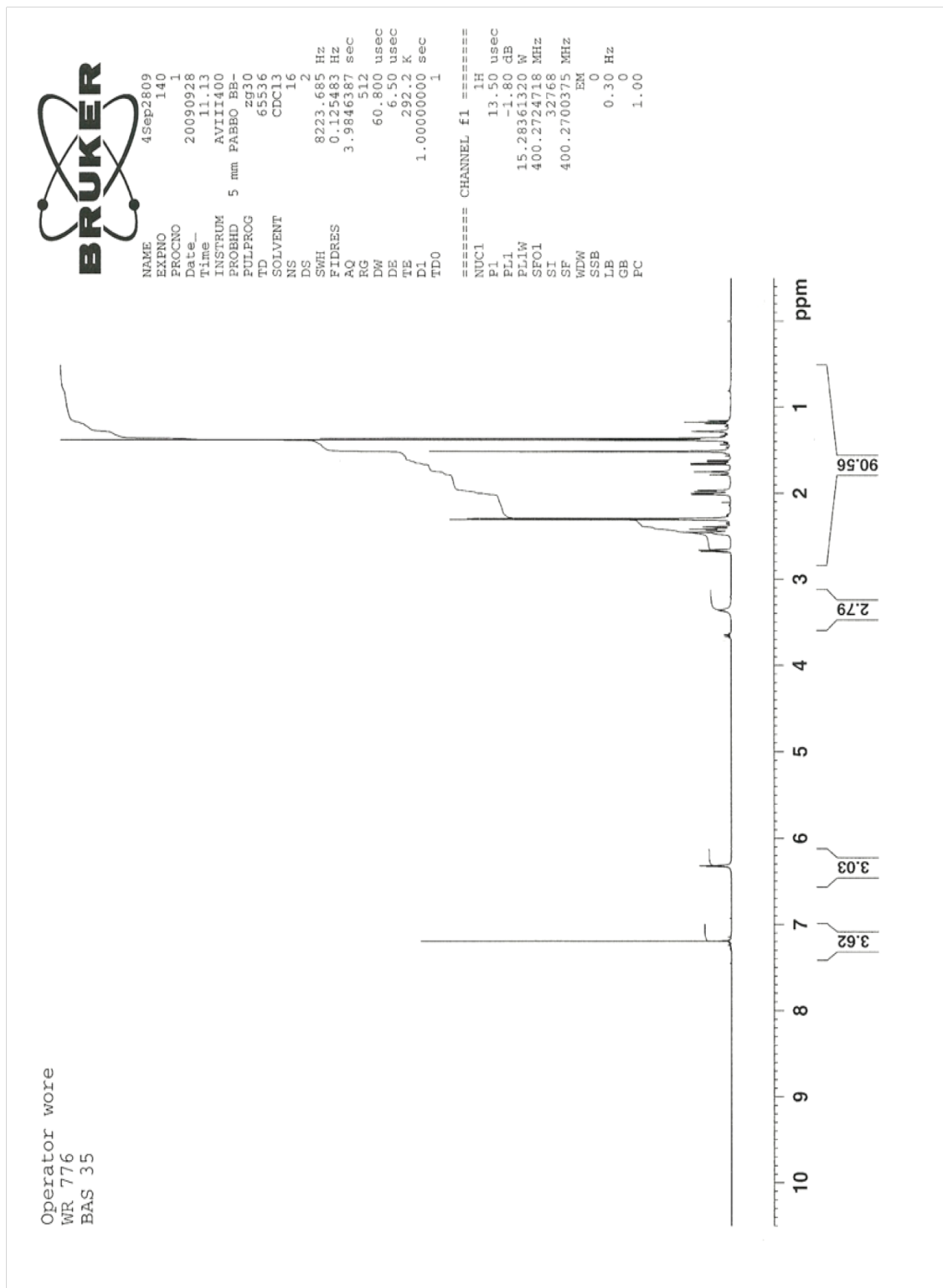
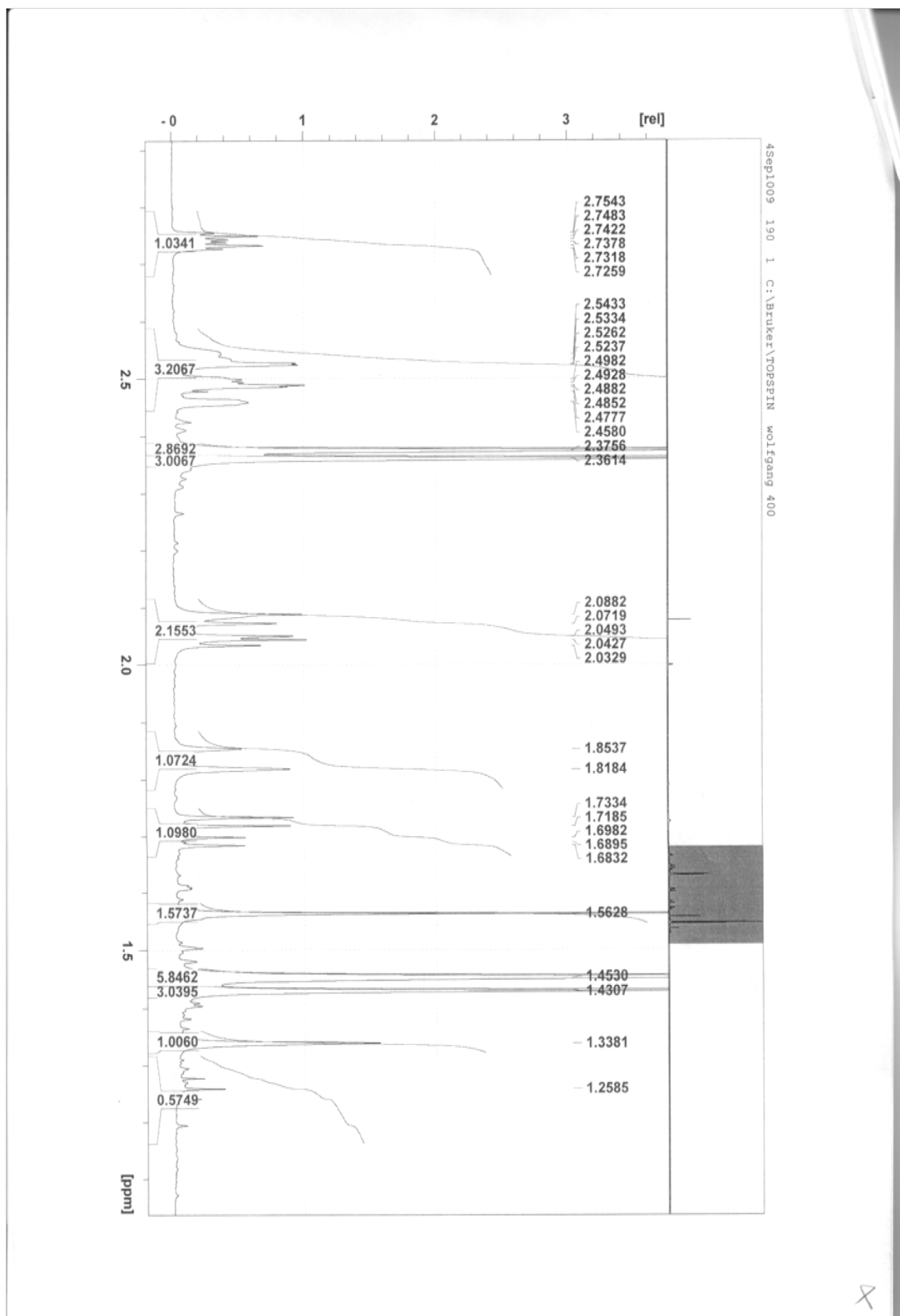


Abb. 45: MS-Analyse Verbindung 3

Abb. 46: Panoramaspektrum Verbindung 4, CDCl_3

Abb. 47: ^1H -NMR Verbindung 4, d_6 -Benzol

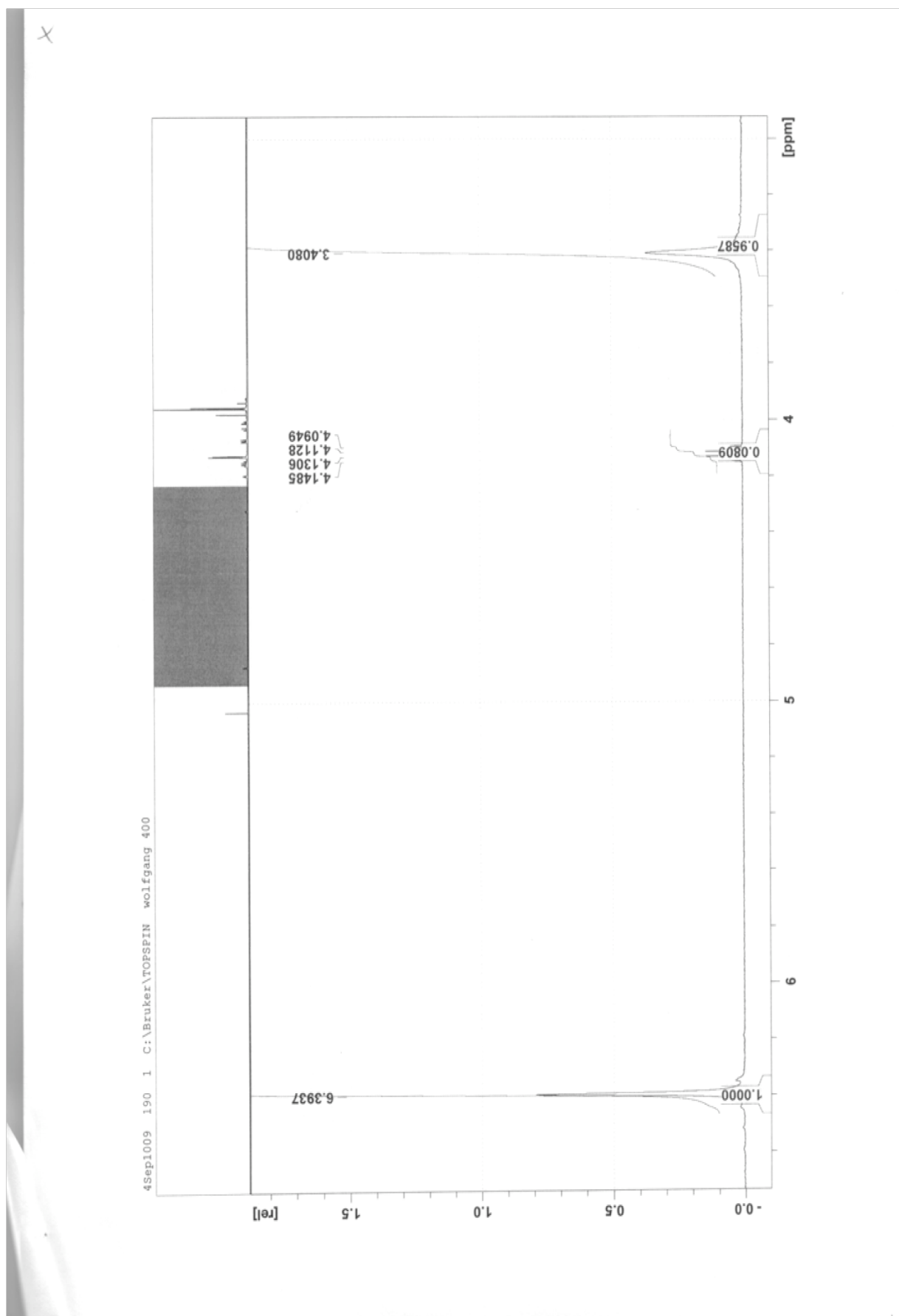
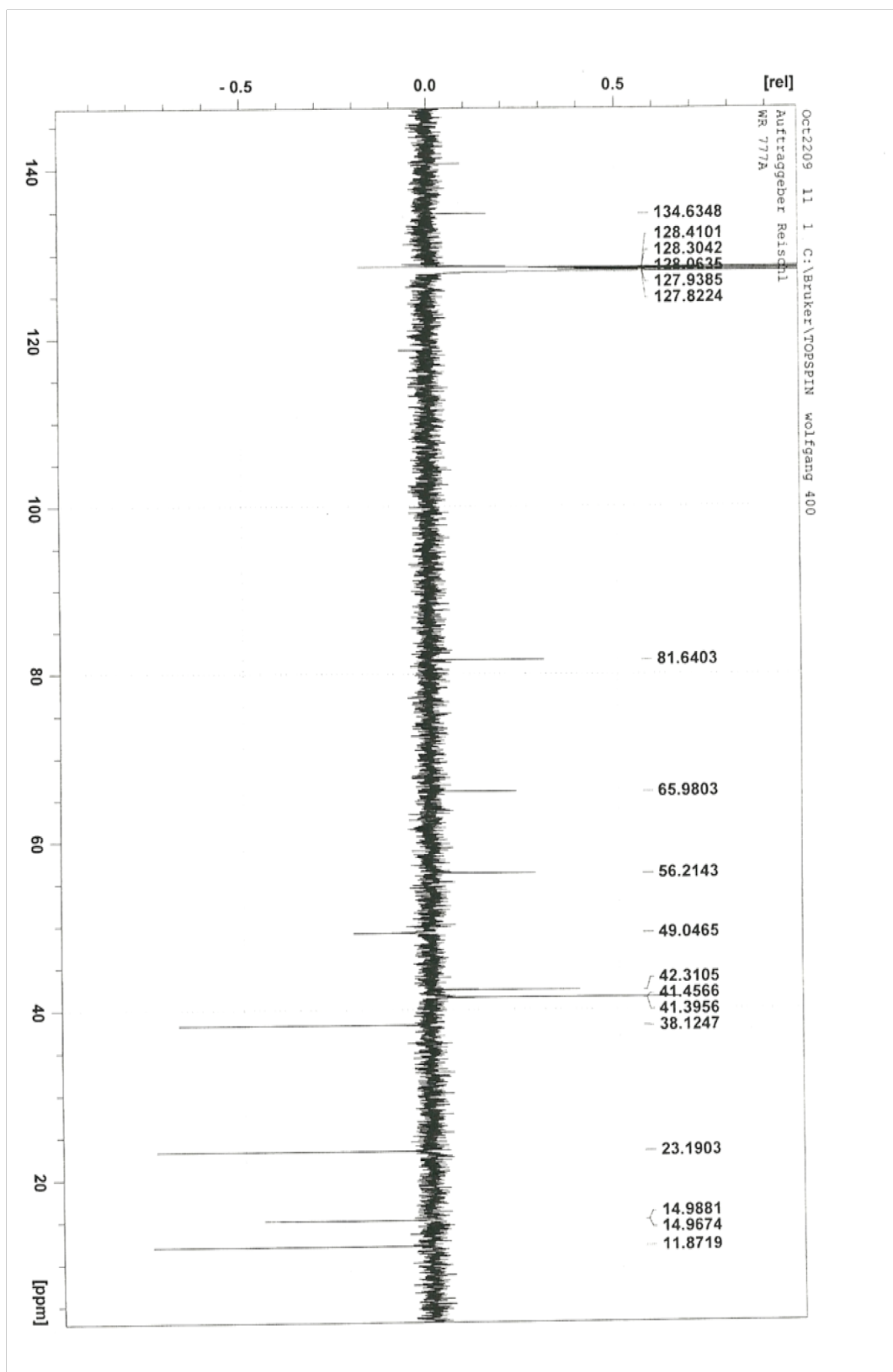
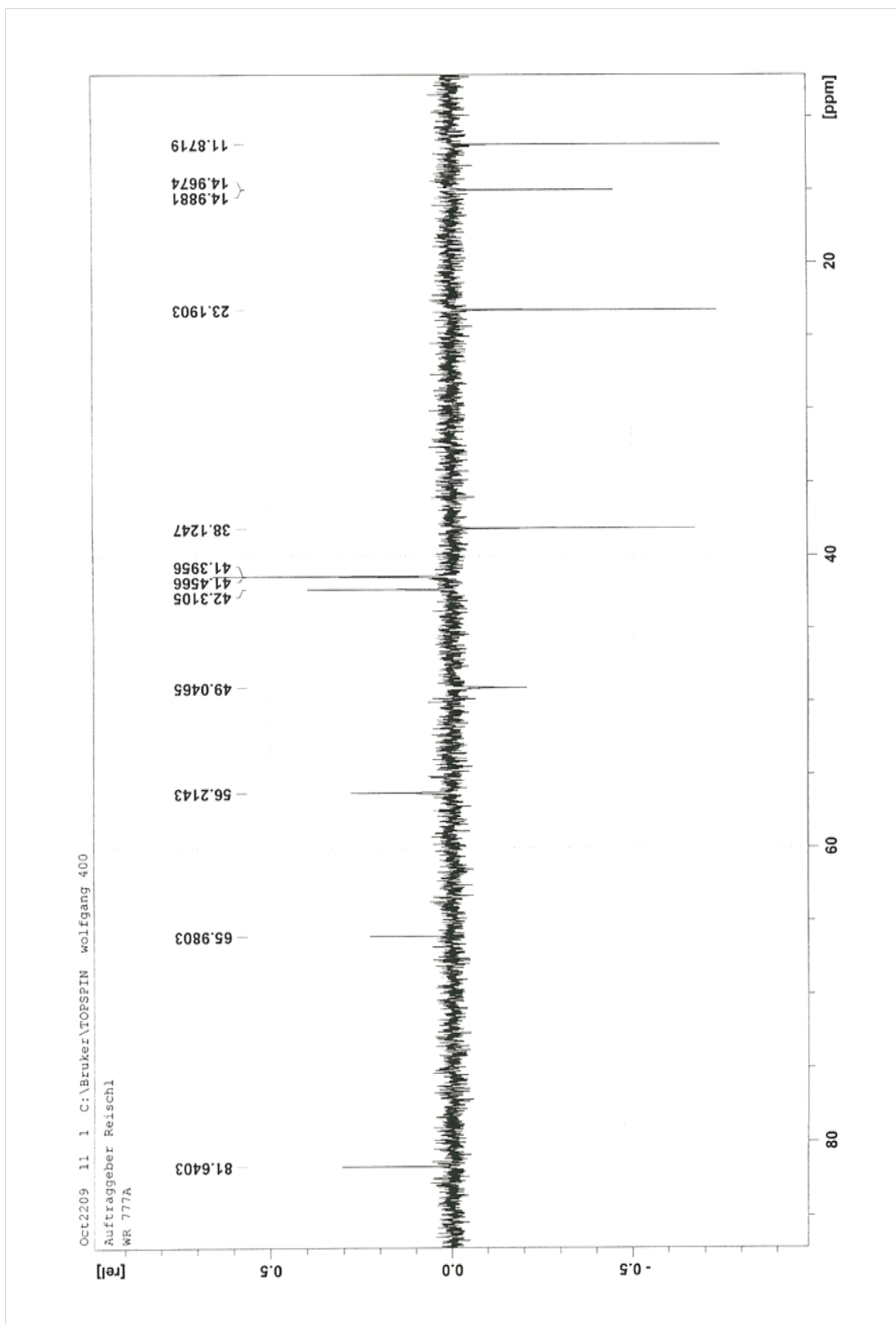


Abb. 48:

Abb. 49: ¹H-NMR Verbindung 4, d₆-Benzol

Abb. 50: ^{13}C -NMR Verbindung 4, d_6 -Benzol

Abb. 51: ^{13}C -NMR Verbindung 4, d_6 -Benzol

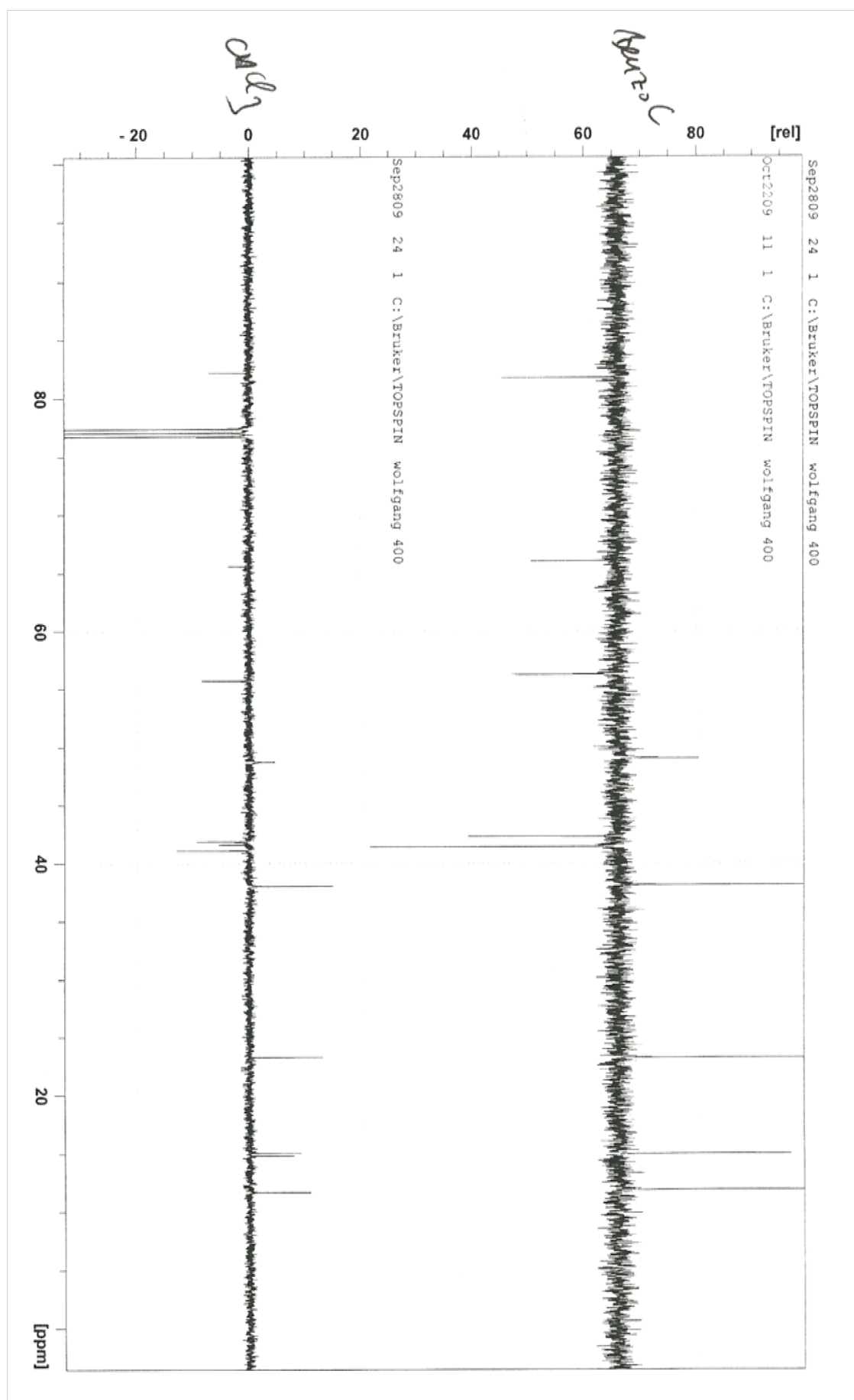


Abb. 52: Vergleichsspektren; Aufnahme in d₆-Benzol und CDCl₃

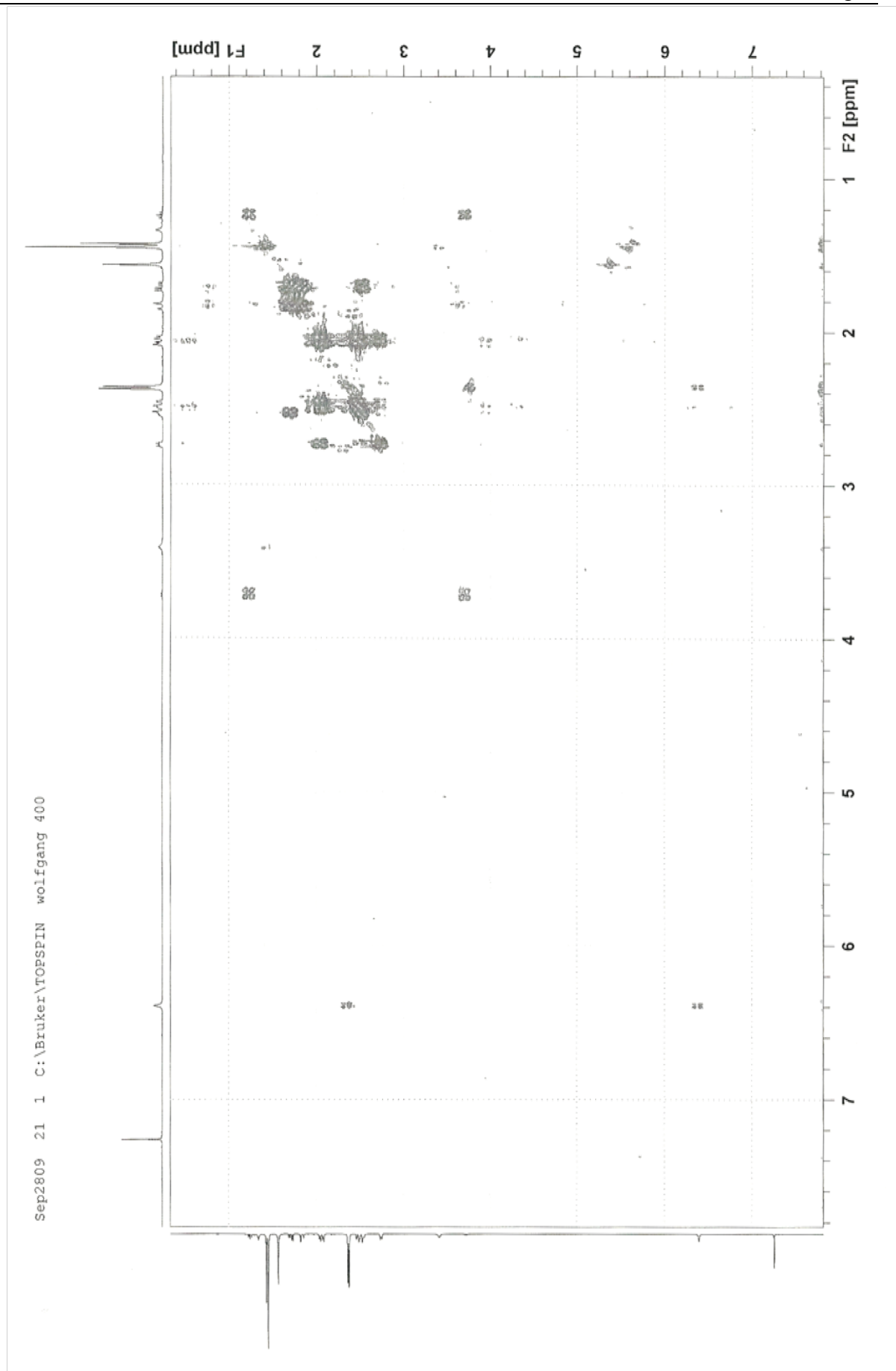


Abb. 53: COSY Verbindung 4

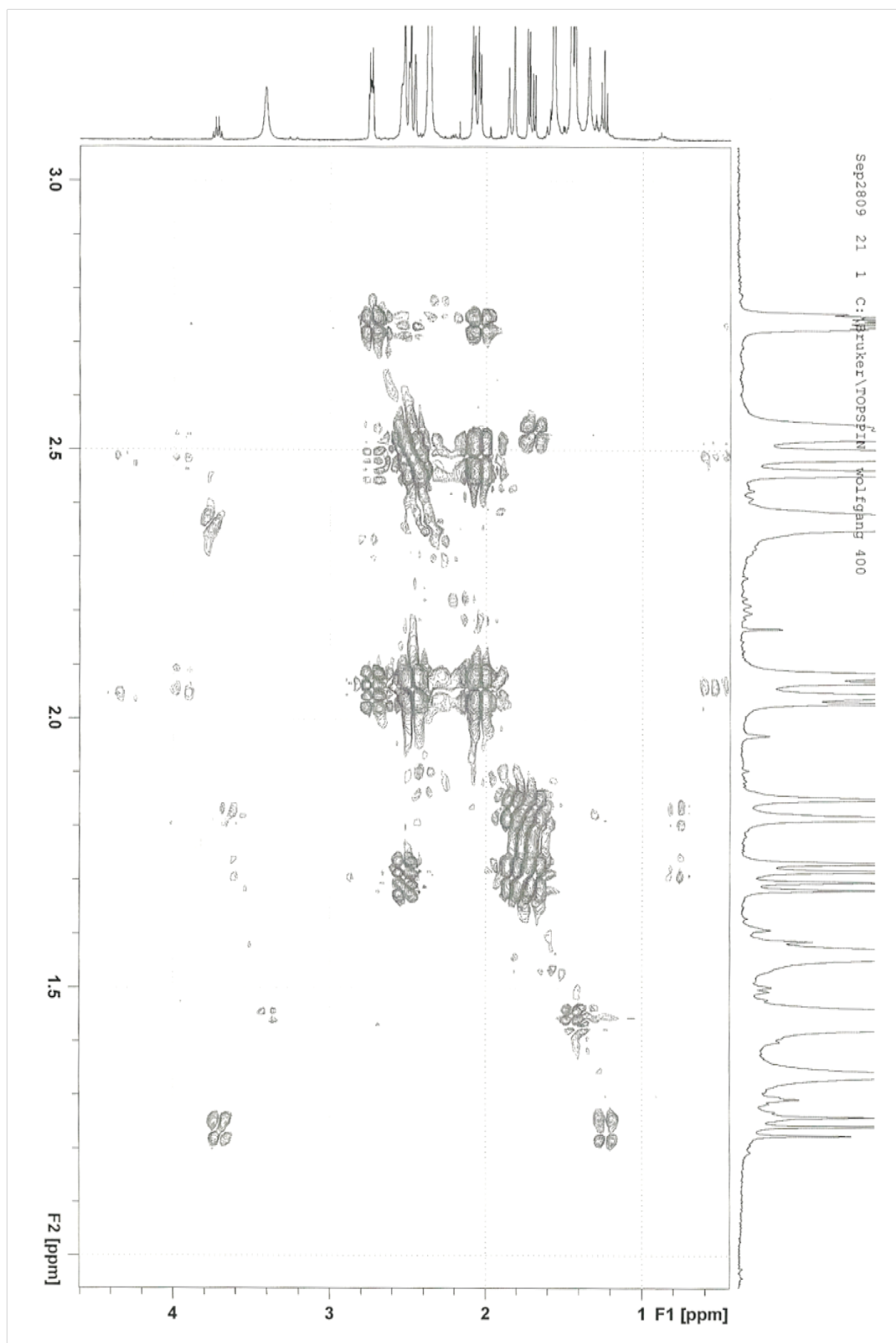


Abb. 54: COSY Verbindung 4

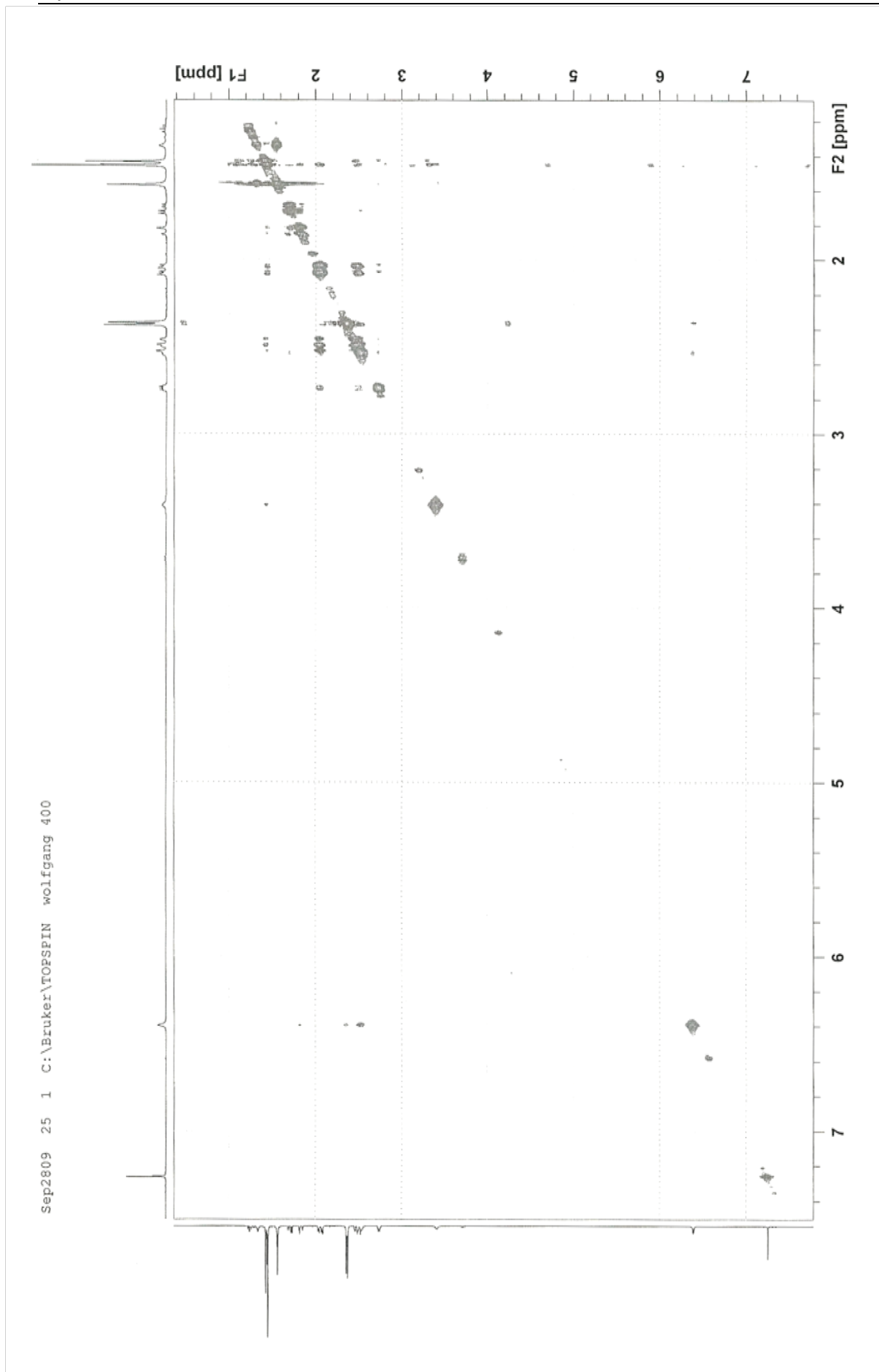


Abb. 55: NOSY Verbindung 4

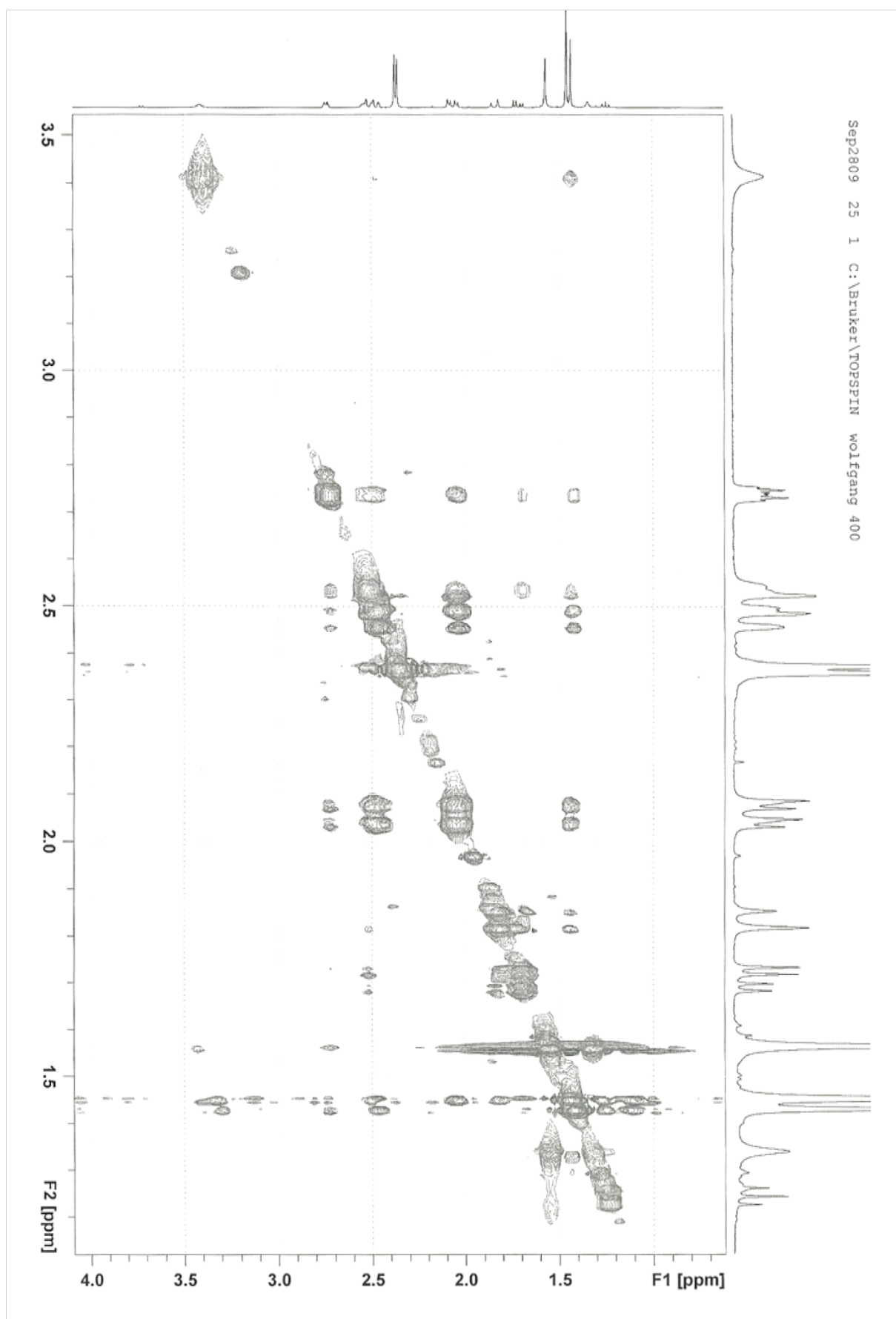


Abb. 56: NOSY Verbindung 4

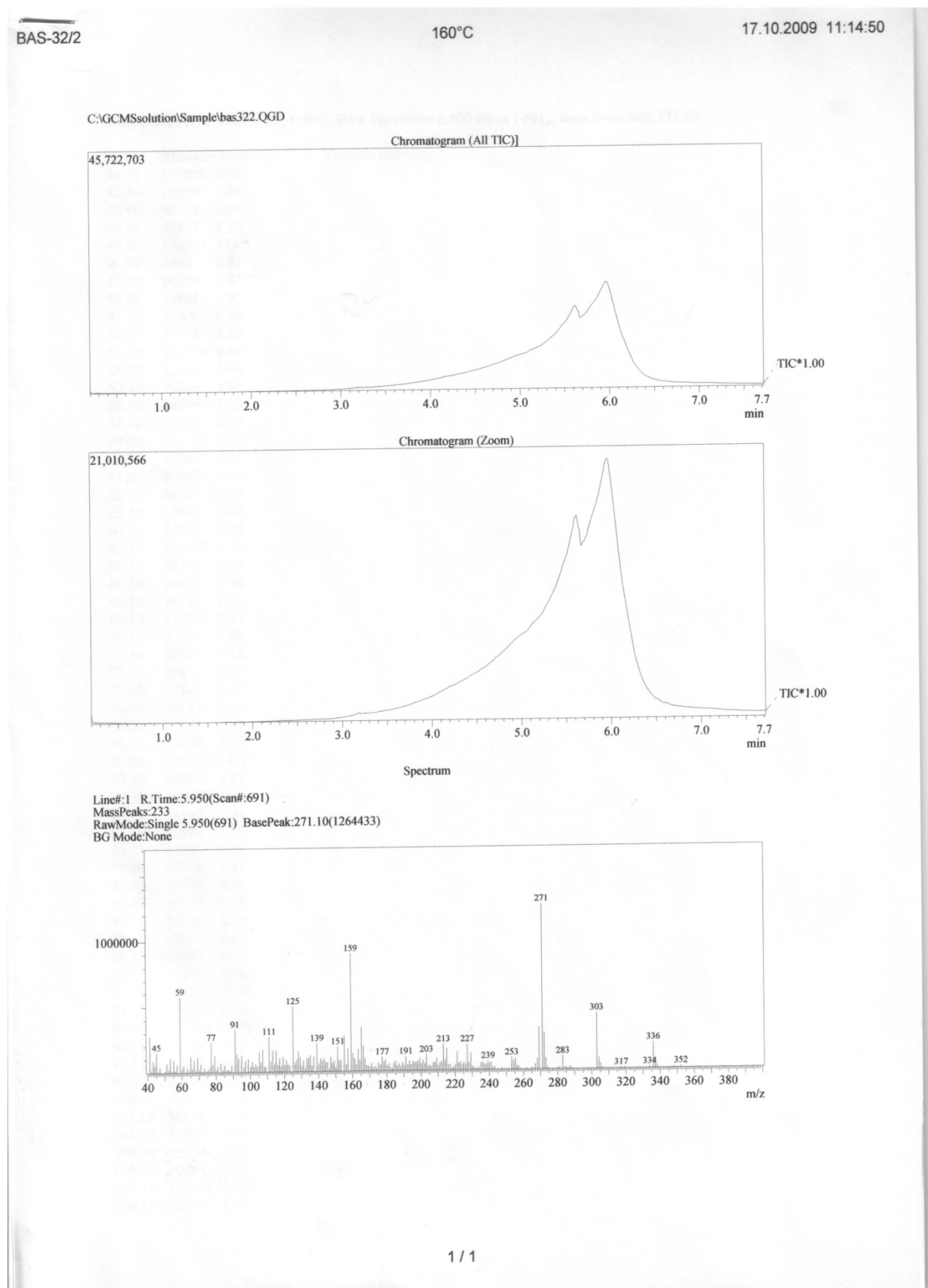


Abb. 57: MS-Analyse Verbindung 4

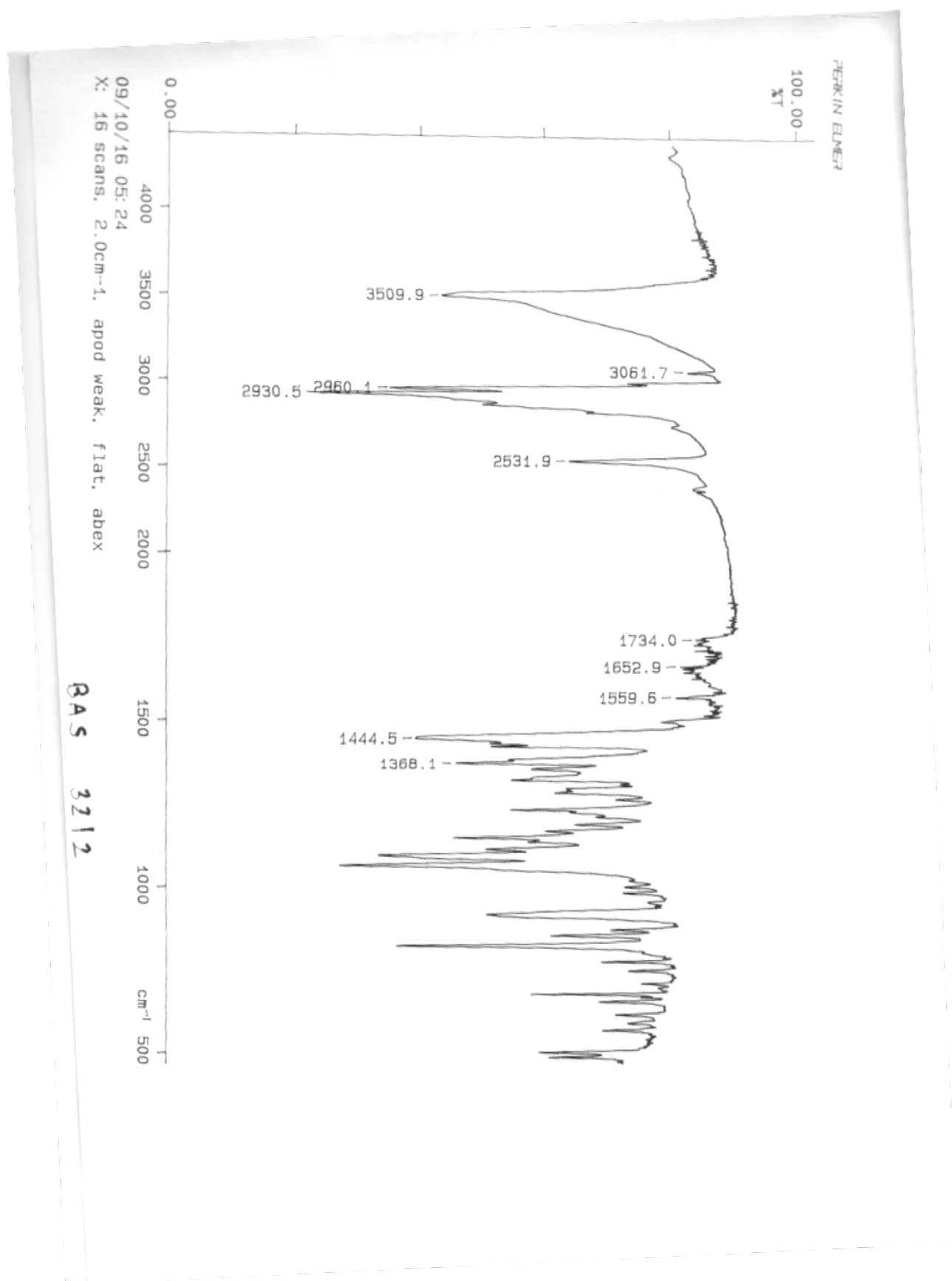


Abb. 58: IR-Analyse Verbindung 4

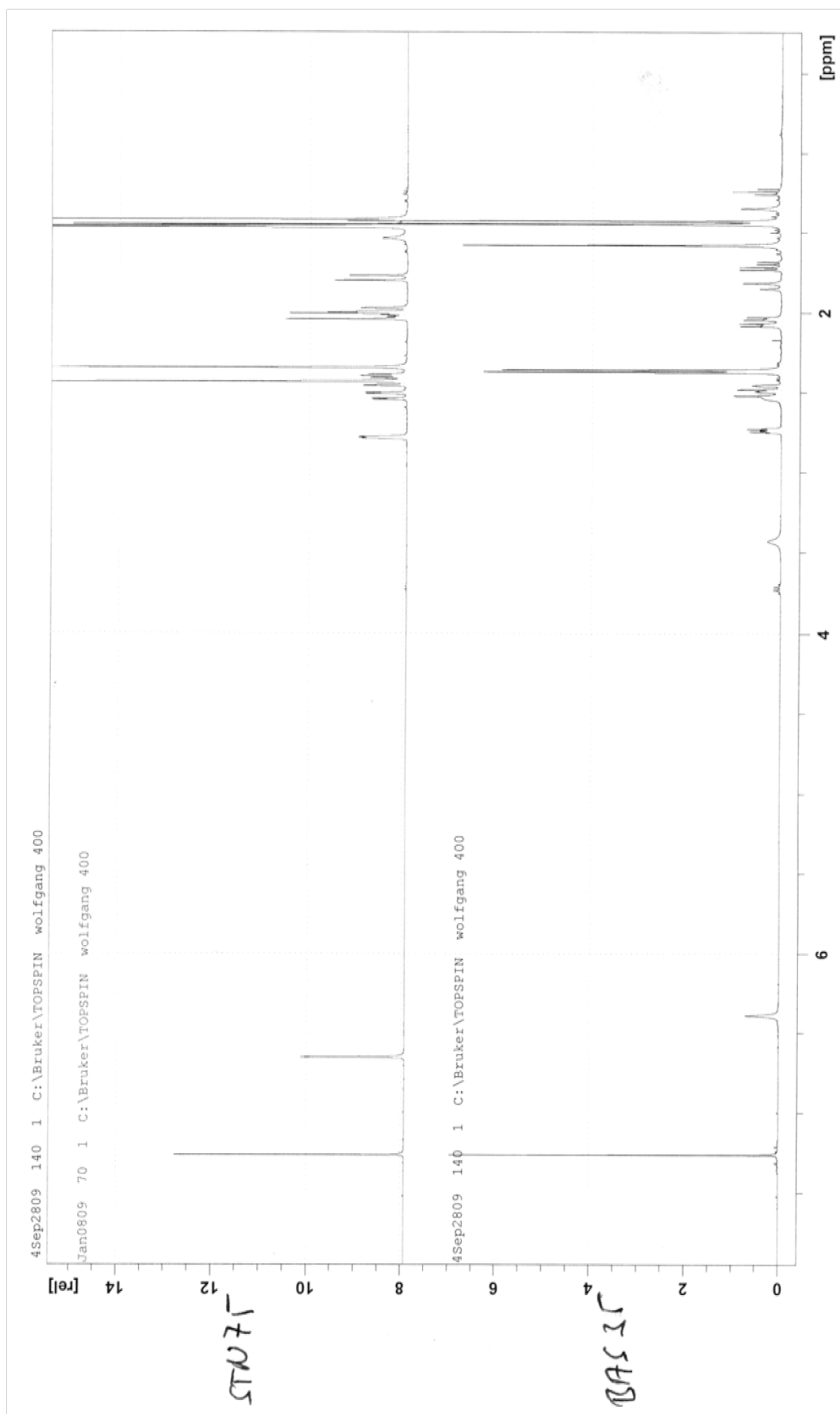
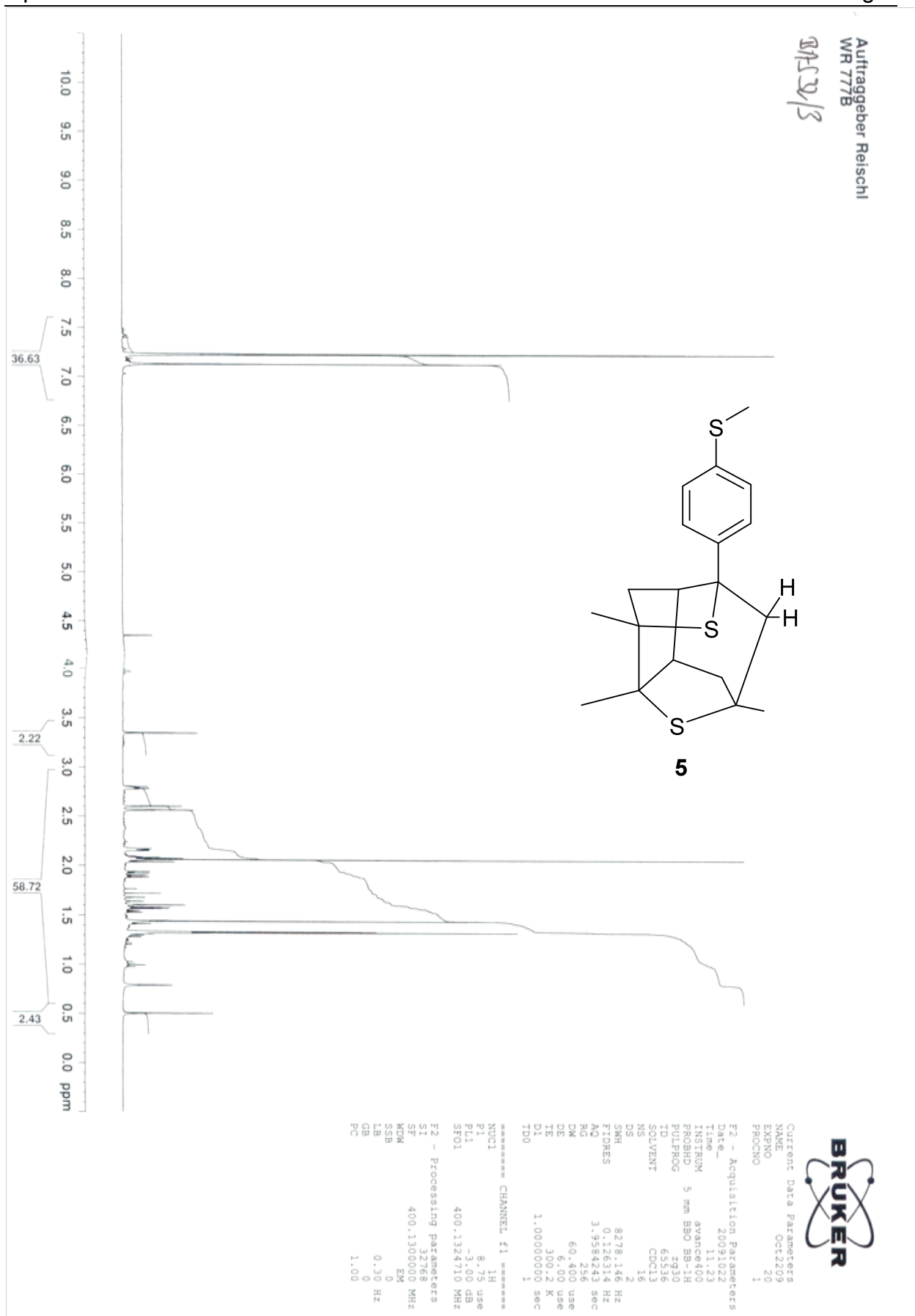
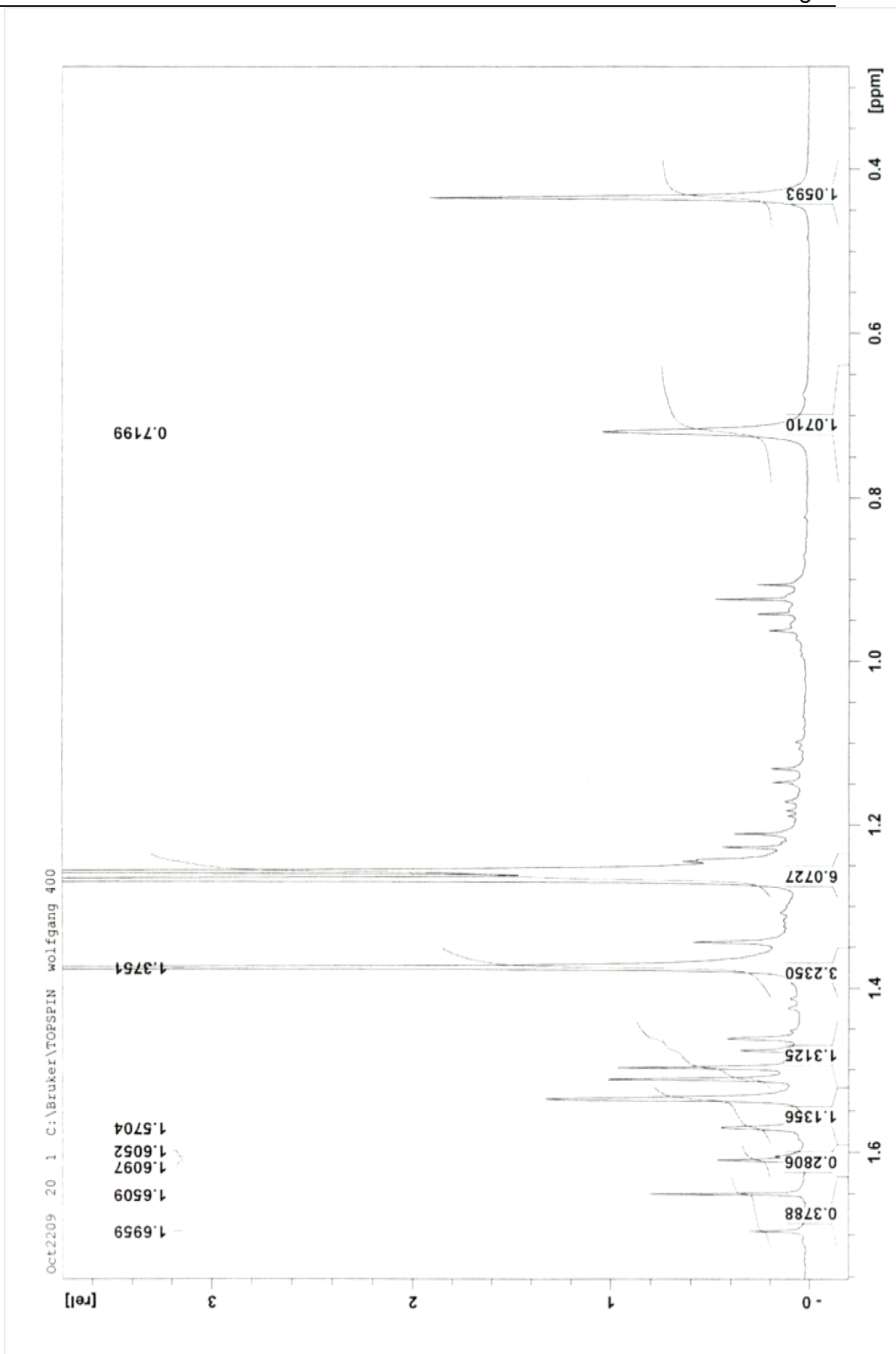
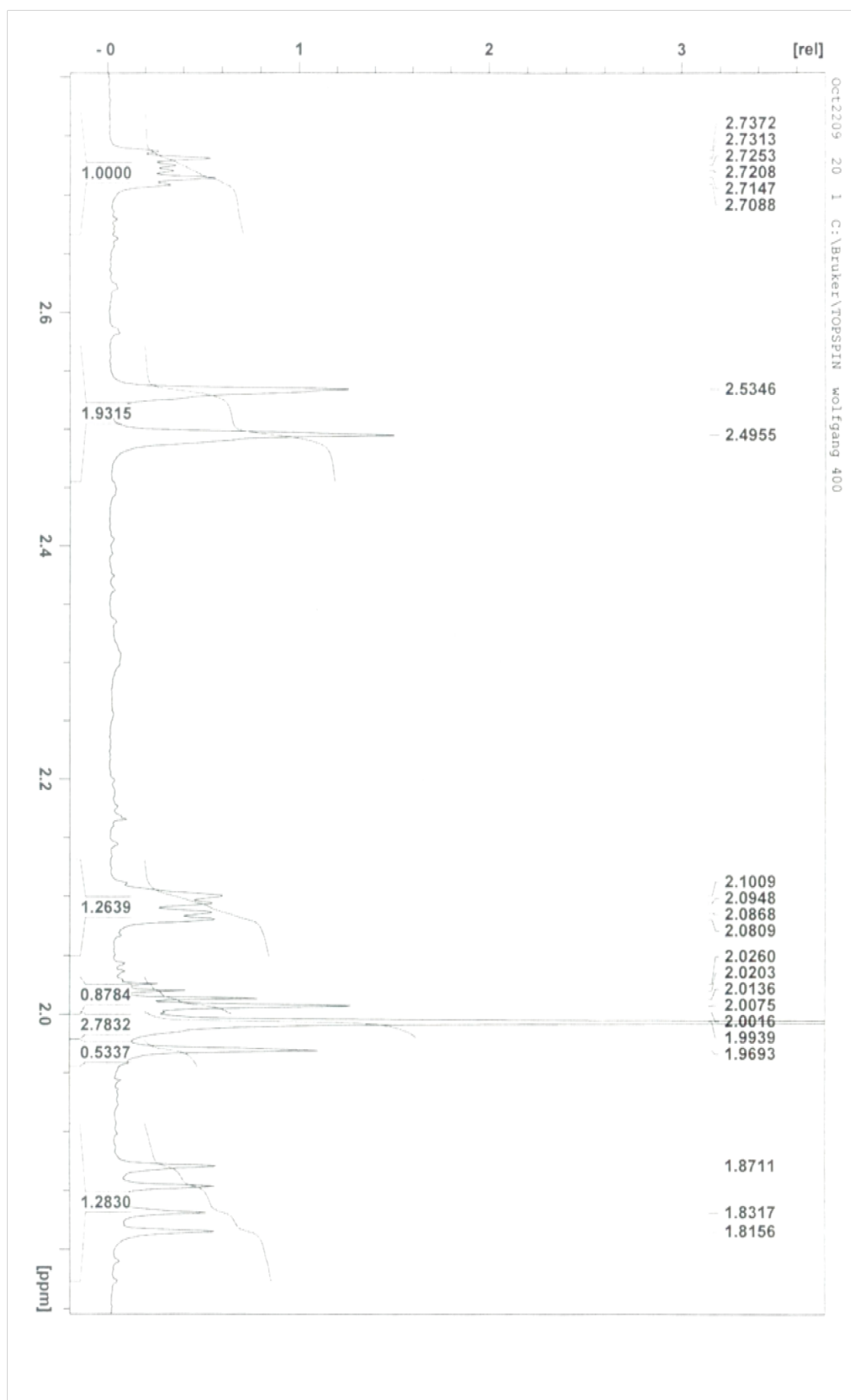


Abb. 59: Vgl. Verbindung 1 und Verbindung 4


Abb. 60: Panoramaspektrum Verbindung 5, d₆-Benzol


Abb. 61: ¹H-NMR Verbindung 5

Abb. 62: ^1H -NMR Verbindung 5, d_6 -Benzol

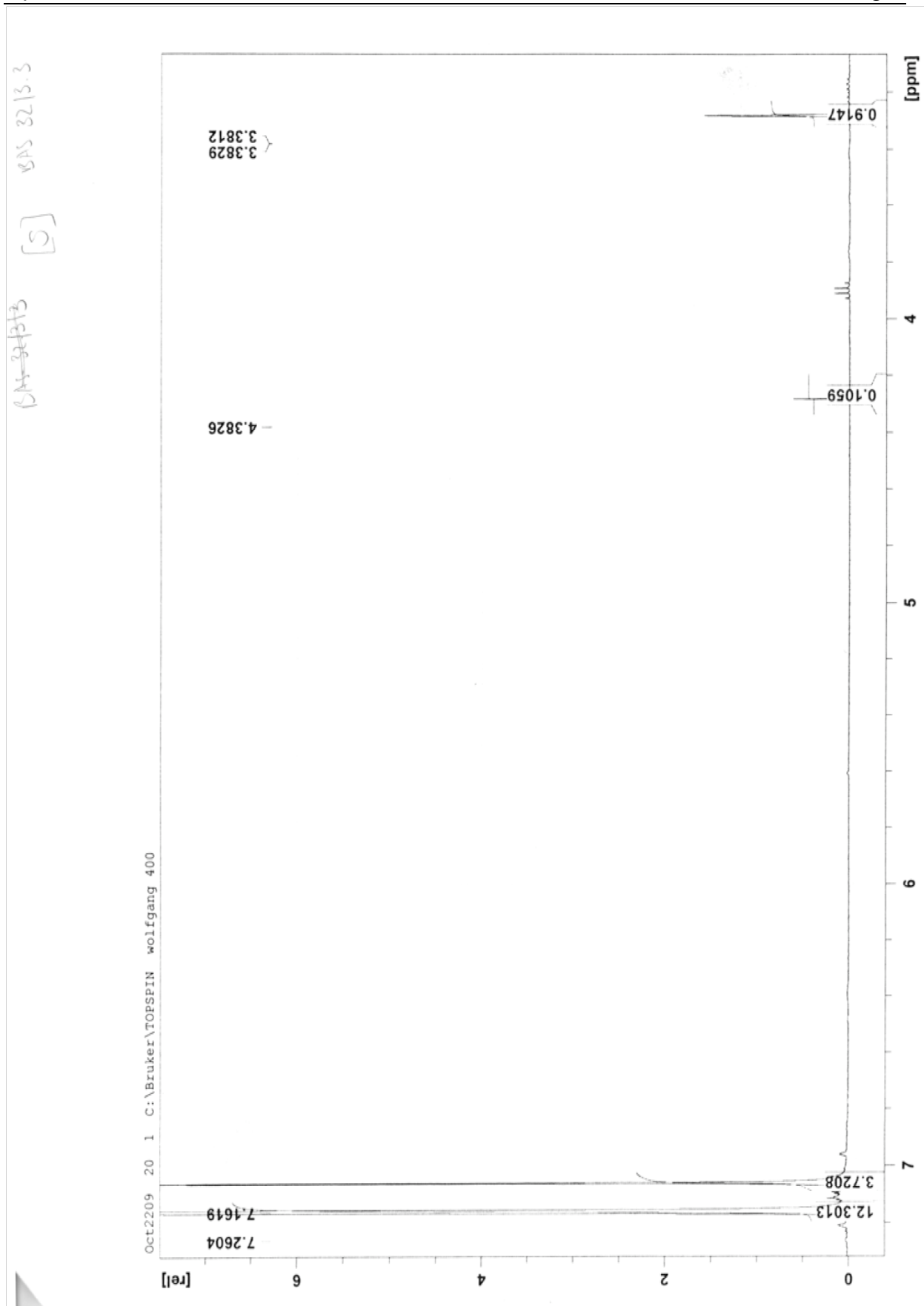
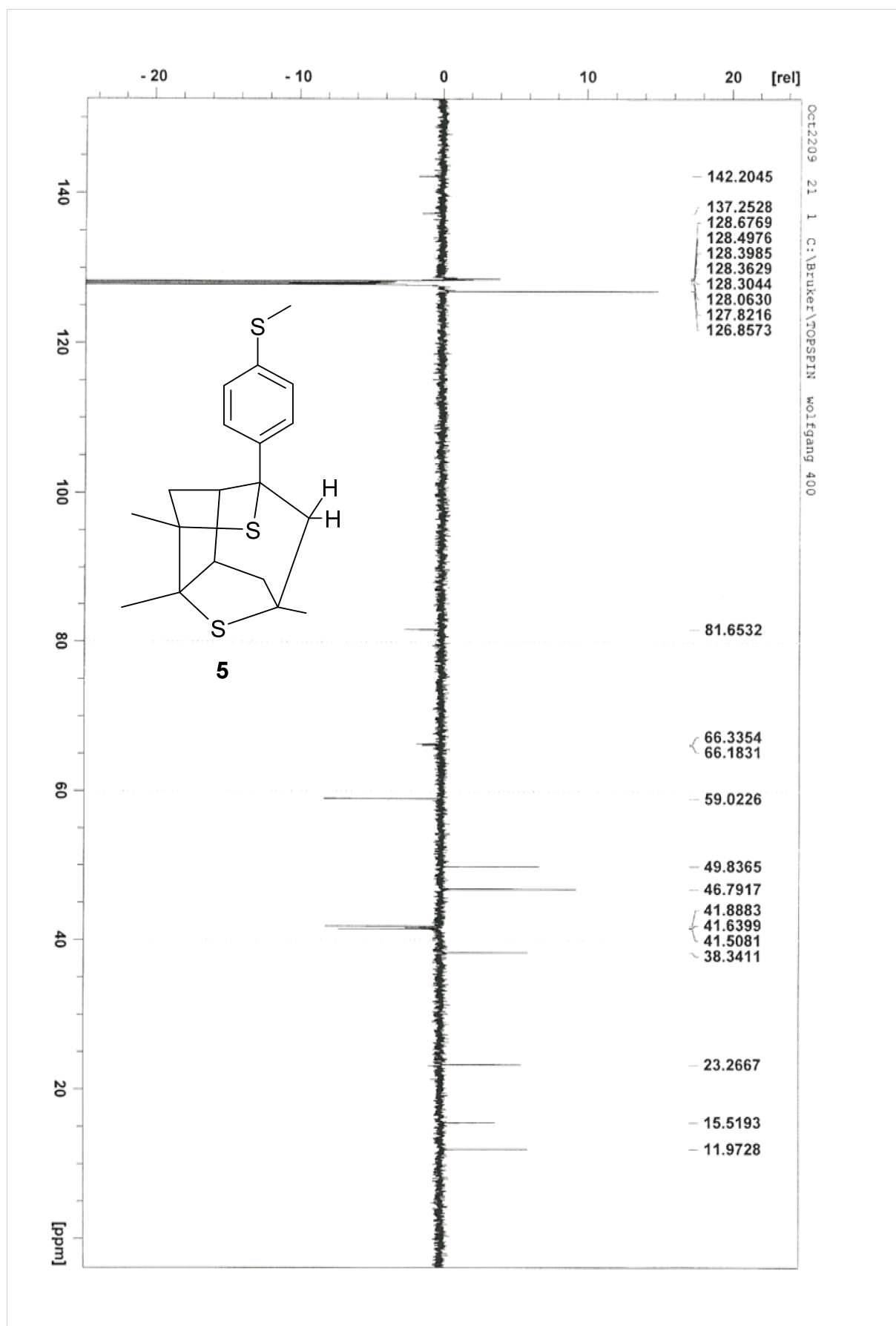


Abb. 63: ^1H -NMR Verbindung 5, d_6 -Benzol

Abb. 64: ^{13}C -NMR Verbindung 5, d_6 -Benzol

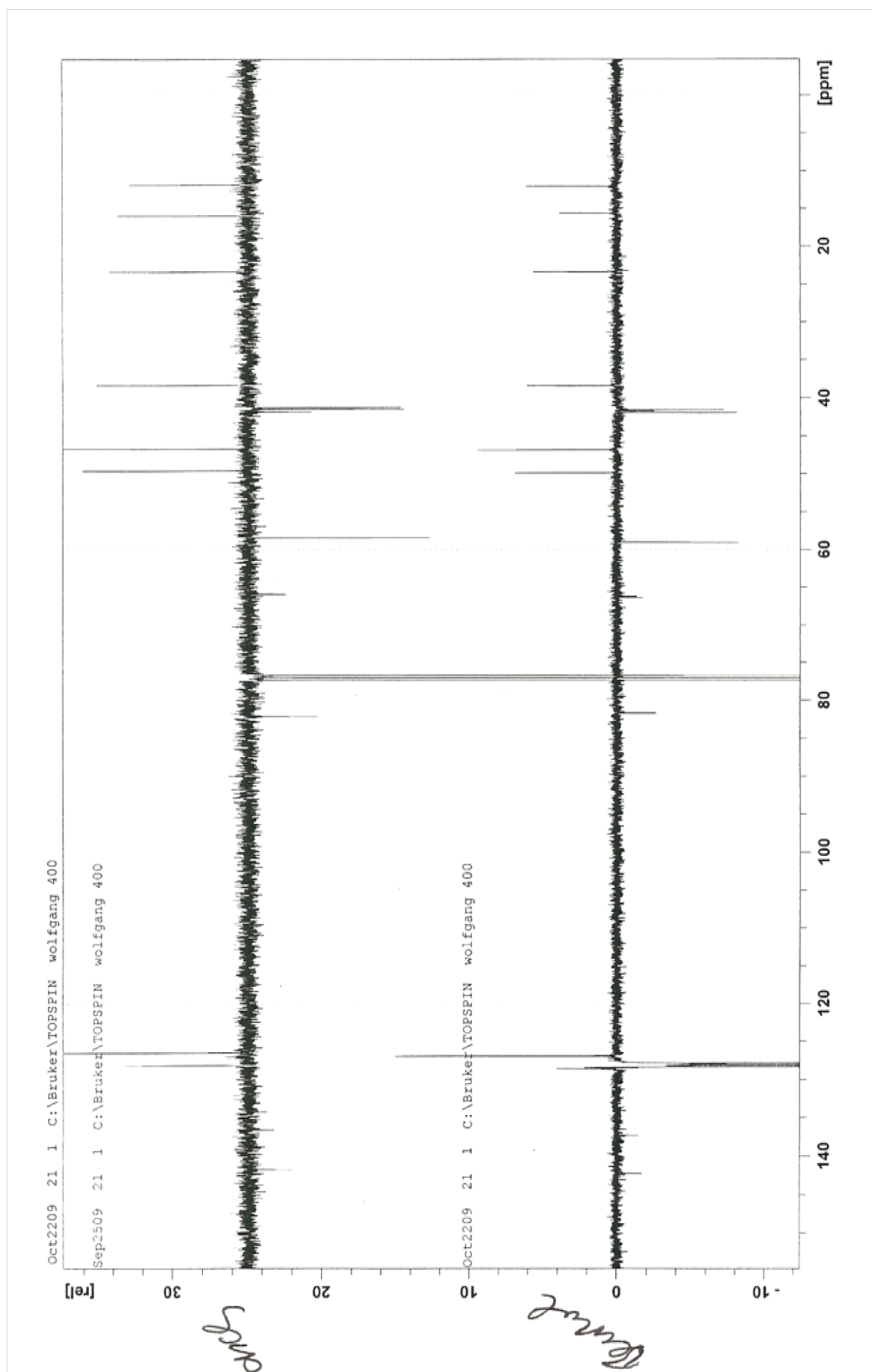
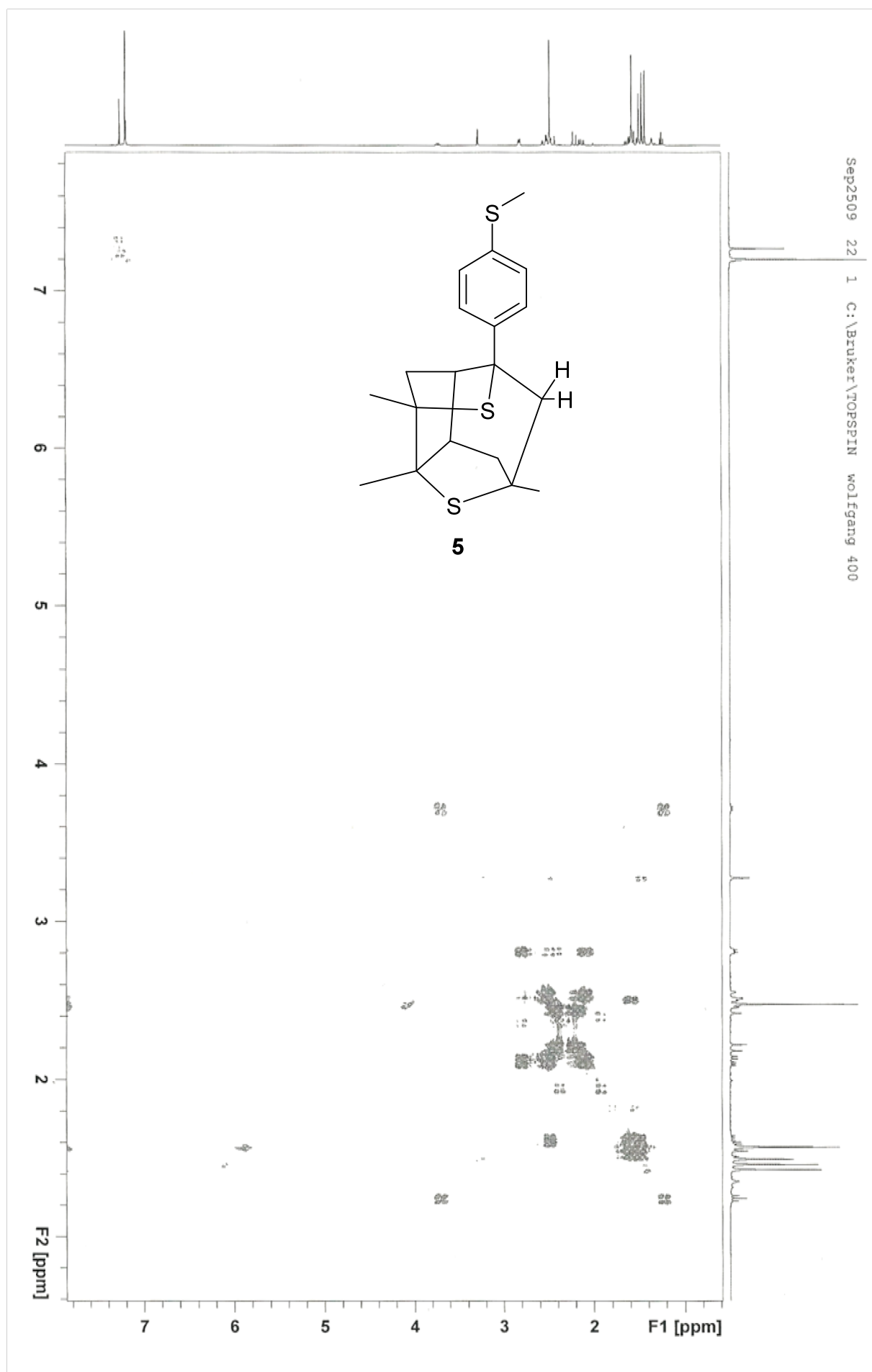


Abb. 65: Vgl. ^{13}C -NMR Verbindung 5, CDCl_3 vs. d_6 -Benzol



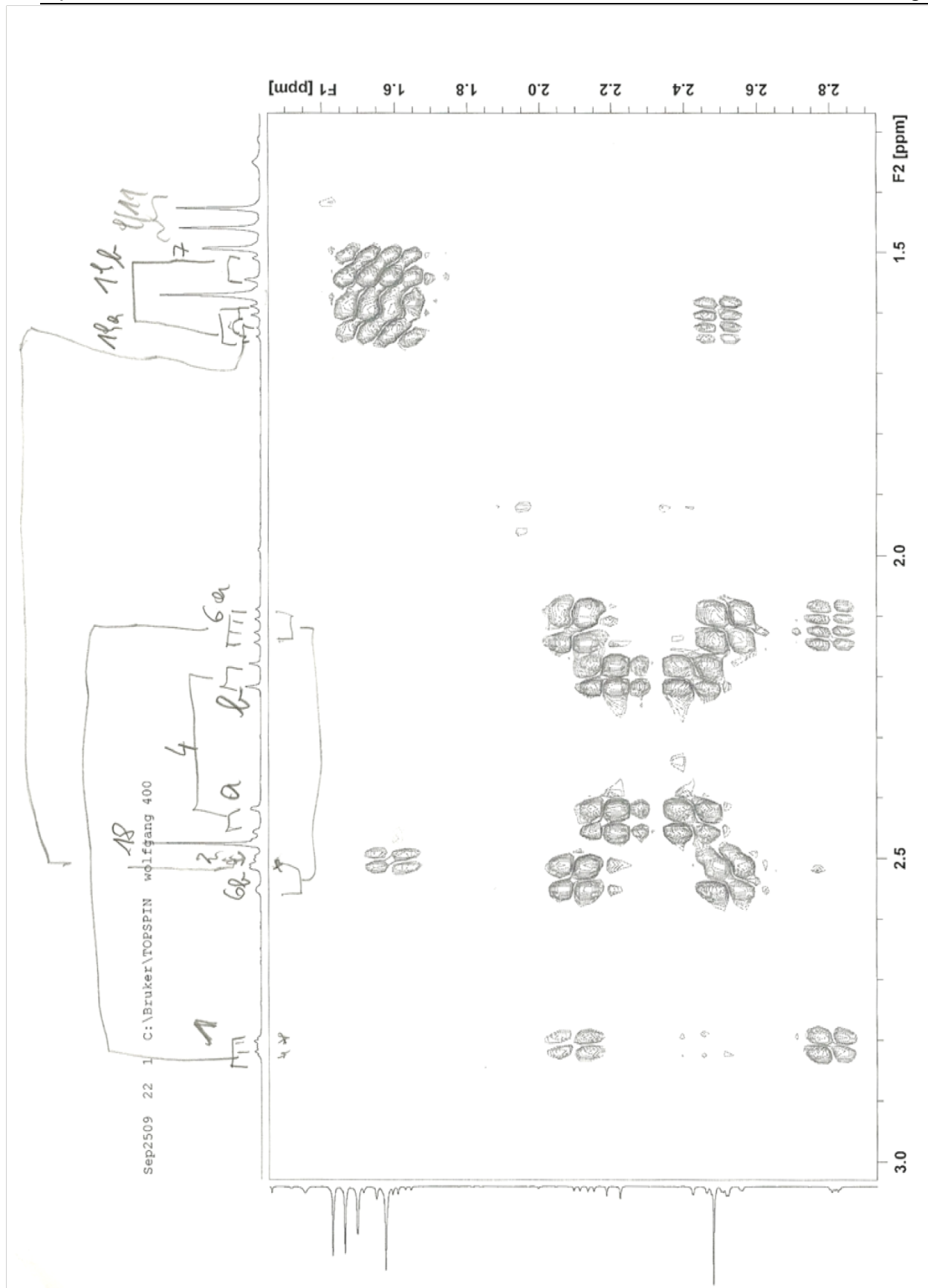
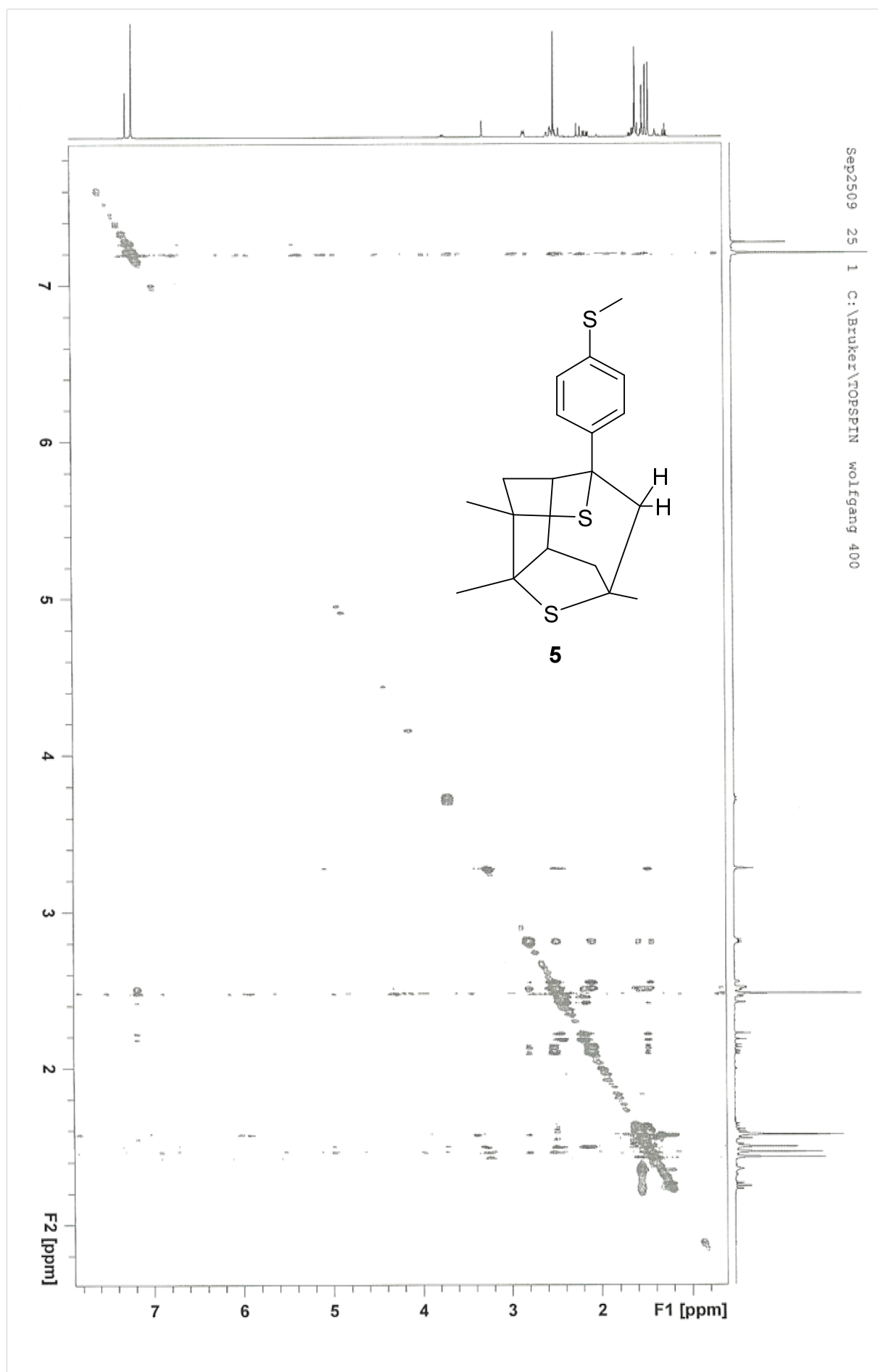


Abb. 67: COSY Verbindung 5



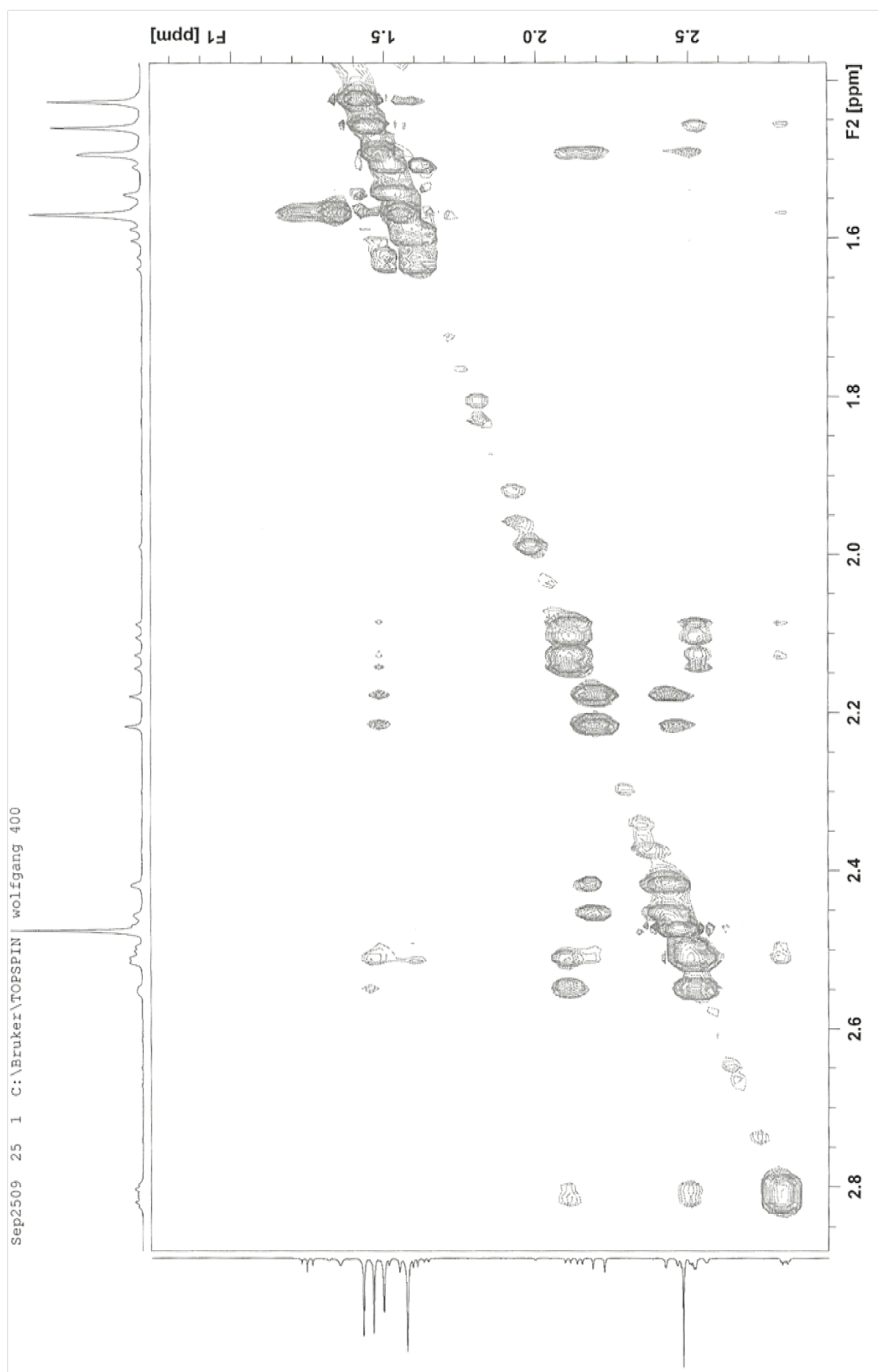


Abb. 69: NOSY Verbindung 5

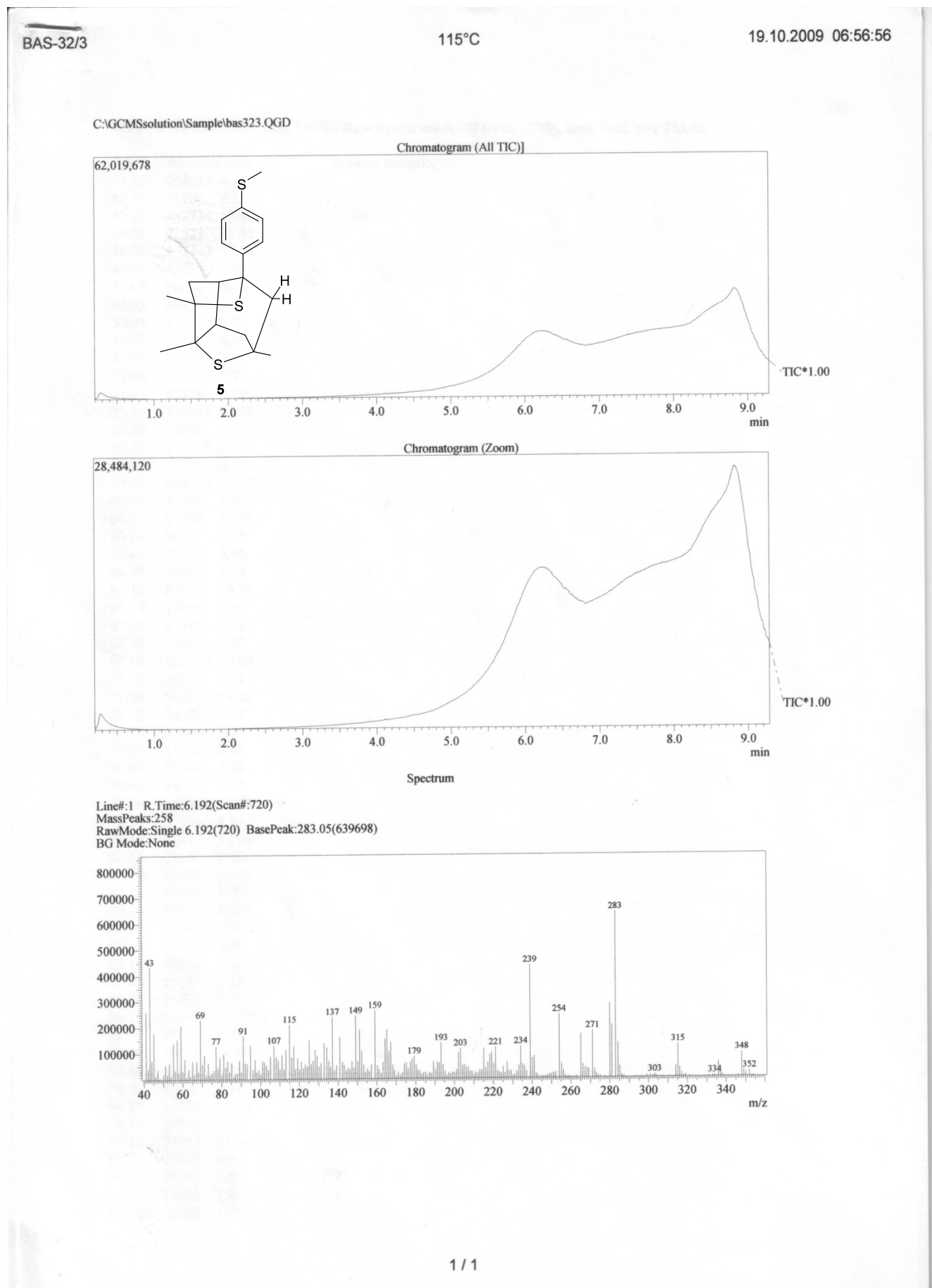


Abb. 70: MS-Analyse Verbindung 5

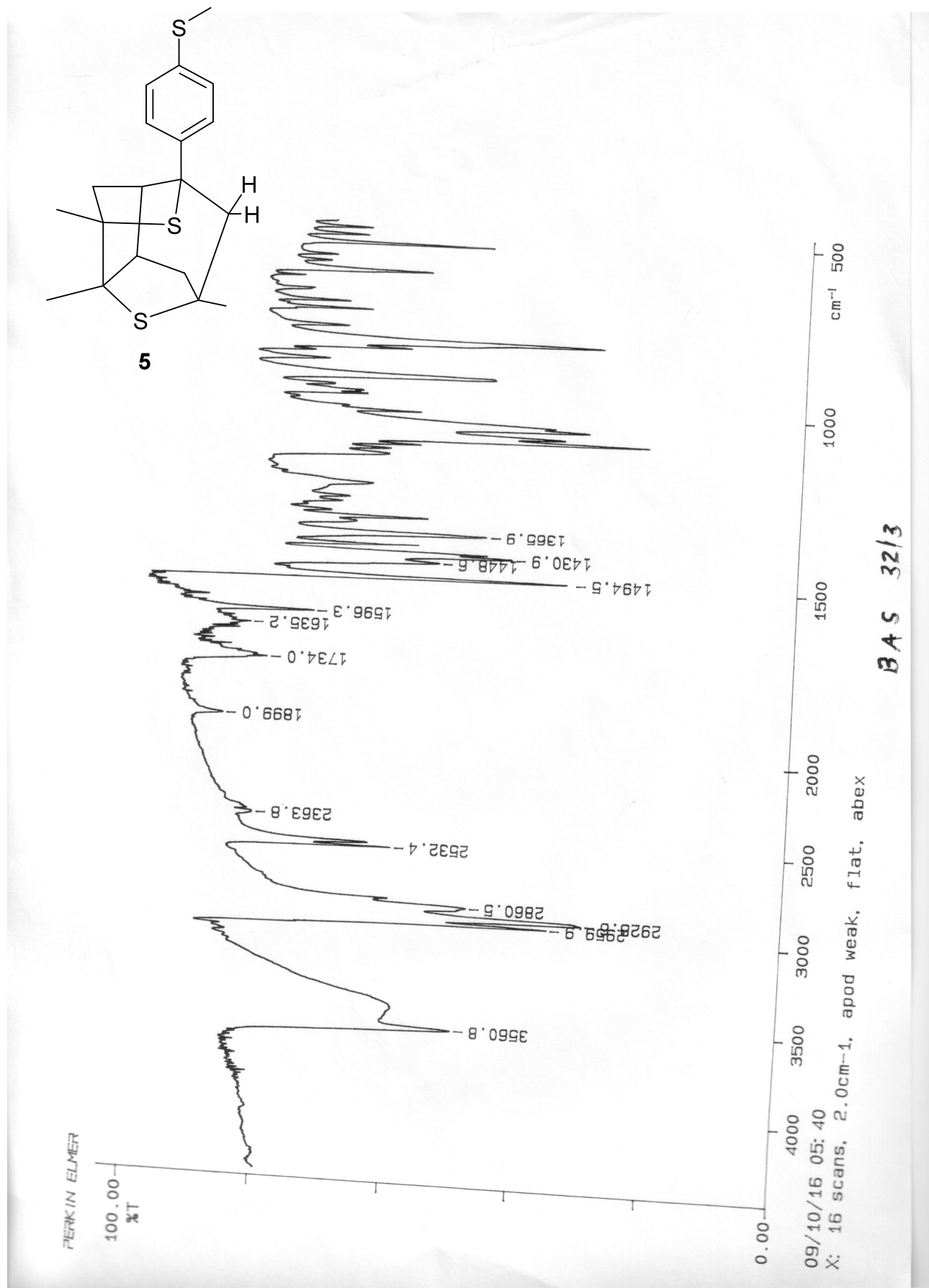
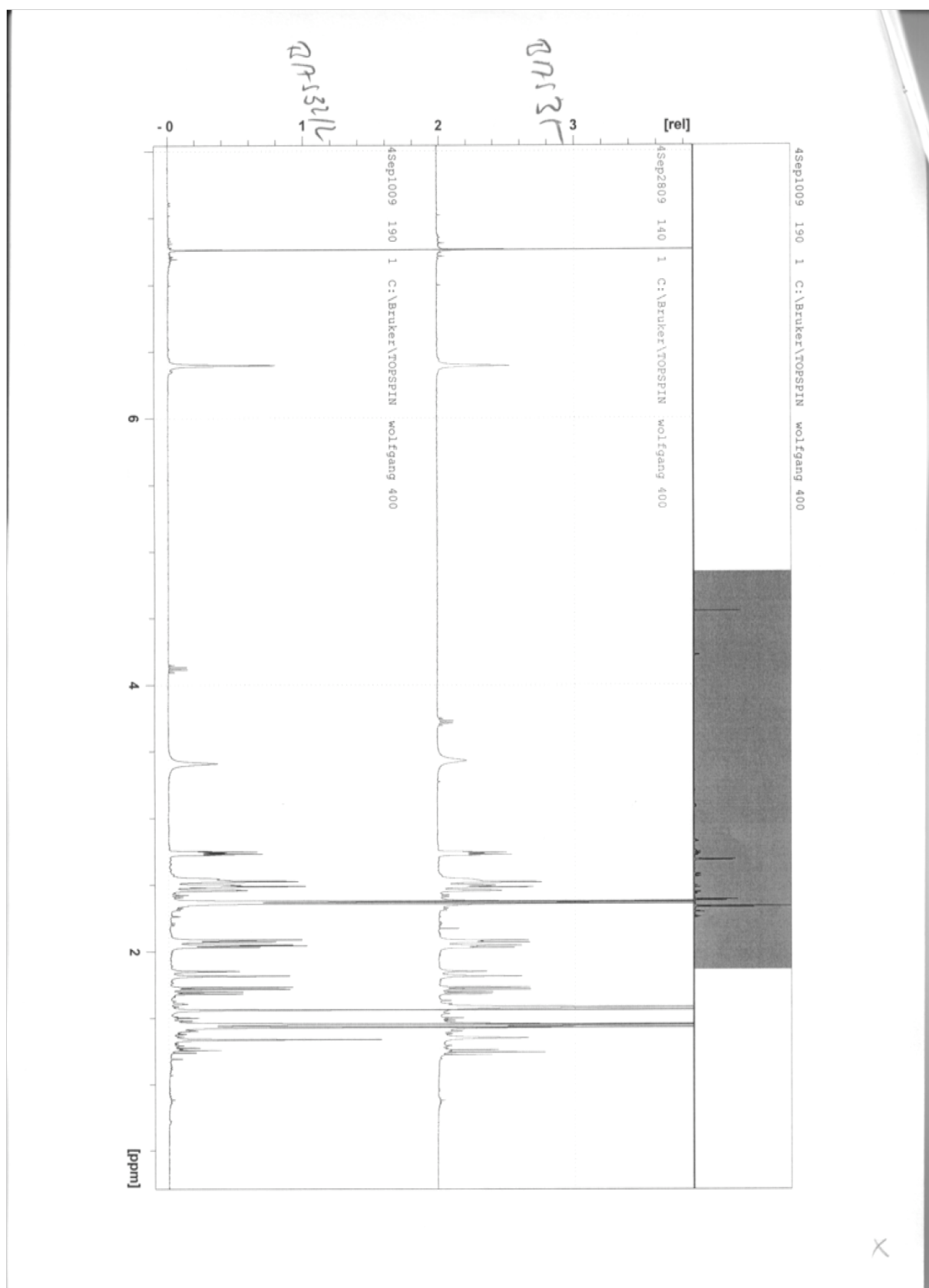


Abb. 71: IR-Analyse Verbindung 5

Abb. 72: ^1H -NMR Vgl. Verbindung 4, Versuch 14 und 17

10) Literaturverzeichnis und Quellenangaben

1	Meisel, S. L.; Johnson, G. C.; Hartough, H. D. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1950 , 72, 1910-1912.
2	Ishigaki, A.; Shono, T. <i>Bull. Chem. Soc. Jap.</i> 1975 , 48, 2977-2978.
3	Feng, Q.; Luo, S.; Olmstead, M.; Rauchfuss, T. B.; Stafford, P. R. <i>Chemistry of Materials</i> 1997 , 9, 641-643.
4	Eicher, T.; Hauptmann, S. <i>The Chemistry of Heterocycles</i> . Wiley-VCH Verlagsgesellschaft Weinheim 2003 , 273-274.
5	Campaigne, E.; Foye W. O. <i>J. Org. Chem.</i> 1952 , 17, 1405-1412.
6	Schatz, J. <i>Science of Synthesis</i> . George Thieme Verlag Stuttgart 2000 , Vol. 9, 298.
7	White, J. D. <i>Chemical Communication</i> 1966 , 20, 711-712.

11) Curriculum vitae

Ich wurde am 08.10.1985 in Bruneck (I) geboren.

In den Jahren 1991-1996 besuchte ich die Grundschule in Welsberg-Taisten (I), wechselte anschließend in die Mittelschule „Paul-Troger“ in Welsberg, welche ich mit ausgezeichnetem Erfolg abschloss.

1999-2004 besuchte ich das Pädagogische Gymnasium in Bruneck mit Schwerpunkt Sozialwissenschaften und maturierte im Juni 2004 mit einem Erfolg von 93/100.

Im September 2004 begann ich das Studium der Pharmazie an der Universität Wien, welches ich mit Beginn des Jahres 2010 beenden werde.

Mein Lebensweg wurde jedoch nicht nur durch Bücher und Unterrichtsstunden bereichert, im Dezember 2007 kam mein Sohn David zur Welt, welcher mir so manch' neue Lektion lehrte.

12) Danksagung

Abschließend gebührt es mir noch jenen Menschen zu danken, welche das Entstehen dieser Arbeit und das damit verbundene Ende meines Studiums ermöglicht haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Thomas Erker für seine Geduld sowie seine vielen Ideen. Er hatte immer ein offenes Ohr für meine Anliegen.

Weiters danke ich meinem Betreuer Dr. Norbert Handler, der mir vieles gezeigt und gelehrt hat und mir dabei doch die Möglichkeit zum freien Arbeiten bot.

Großes Dankeschön auch an Georg für die Hilfe beim Suchen und Finden von Chemikalien, Utensilien oder Gedankenanstößen.

Auch jenen Menschen möchte ich ein herzliches Dankeschön sagen, welche im Stillen viele Handgriffe getan haben.

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Reischl für die aufgezeichneten NMR-Spektren, Univ.-Prof. Dr. Heinz Berner für seine Mitarbeit beim Klären von Reaktionsmechanismen und Strukturen, Dr. Jirovetz für die MS-Analysen, Prof. Theiner für die CHN-Analysen, Dr. Gerda Brunhofer für die Durchführung der Biologischen Tests und Univ.-Prof. Dr. Volker Kahlenberg vom Institut für Mineralogie und Petrographie in Innsbruck, für die Röntgenstrukturanalysen.

And last but not least danke ich auf diesem Wege meiner Familie, meinen Eltern, die mich stets unterstützten und motiviert hatten sowie dir Thomas, der du mir emotional wie auch organisatorisch stets ein Fels in der Brandung warst.