



2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole

Entwicklung und Untersuchung funktionaler Farbstoffe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Tobias Glißmann
aus Stadthagen

Düsseldorf, März 2016

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller
Koreferent: PD Dr. Klaus Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.2016

Die hier vorliegende Arbeit habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den

Tobias Glißmann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2011 bis März 2016 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Leitung von Prof. Dr. Thomas J. J. Müller angefertigt.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wäre nicht ohne die Hilfe und Unterstützung vieler einzelner Personen entstanden. Daher möchte ich diese Seite denjenigen widmen, denen mein Dank gilt. Ich kann nur hoffen, dass ich im Folgenden niemanden vergesse, und falls doch, dass der- oder diejenige Person mir verzeihen möge...

Zuerst möchte ich *Prof. Dr. Thomas J. J. Müller* für die freundliche Aufnahme im Arbeitskreis, die spannende Aufgabenstellung, hilfreiche Hinweise und die kritische Auseinandersetzung mit meiner Arbeit danken. Besonders für den ersten Punkt gilt mein Dank auch dem gesamten AK *Müller*, in dem ich mich während meiner Promotionszeit auch neben der eigentlichen Arbeit bei Kaffee, Bier und/oder Grillfleisch stets sehr wohl gefühlt habe. Hervorheben möchte ich an dieser Stelle meinen Laborpartner *Dr. Jesco Panther*. Danke für zahlreiche Diskussionsstunden, das unkomplizierte Zusammenleben im Labor und einen neuen Blickwinkel in die Welt von Hopfen und Malz. Weiterhin möchte ich *Dr. Sarah Bay* danken, nicht zuletzt für die kritische Durchsicht meiner Arbeit sondern auch für Nachhilfe in Filmgrundwissen und über 200 gemeinsam gefundene Geocaches. Danke an *Dr. Melanie Denißen* für die gute Atmosphäre im Büro, kompetente fachliche Diskussionen und die Gespräche auf der Feuertreppe. Ringrazio di cuore il mio amico *Manuel "sun-of-a-beach" Anselmo*. A presto!

Danke auch an *Dr. Tim Meyer, Gianluca Valentini, Dr. Catherine Dostert, Dr. Marco Teiber, Dr. Dominik Urselmann, Markus Börgardts, Dr. Charlotte Gers-Panther, Marvin Stephan, Alissa Götzinger, Elena Dirksen, Franziska Merkt, Natascha Breuer, Timo Lessing, Patrik Niesobski, Dr. Lucilla Levi, Julian Papadoupulos, Pascal Gesse, Janis Dohe, Tobias Deden, Dragutin Antovic* und *Gereon Sommer*.

Vielen Dank an *Dr. Klaus Schaper* und *Maria Beuer* für das Zusammenhalten der NMR-Abteilung und die Aufnahme zahlloser Spektren sowie die Erfüllung aller Sonderwünsche. Noch mehr Dank geht an: *Sascha Fröbel* für die Unterstützung bei der Berechnung von Komplexbildungskonstanten; *Christian Heering* für die Röntgenkristallstrukturanalysen; *Gabriele Zerta* für die Messung der Elementaranalysen; *Dr. Peter Tommes* und *Ralf Bürgel* für die Massenspektren; *Dagmar Koschel* für die IR-Spektren; *Heidi Webers, Dagmar Riedel* und *Eric Schönstein* für die Bereitstellung von Laborutensilien. Danke an *Dr. Bernhard Mayer* für das organisatorische Zusammenhalten des Arbeitskreises.

Ohne Freunde geht es nicht: Daher danke ich *Julia, Frank* und *Tine* für jahrzehntelange Freundschaft, *Carmen* und *Thomas* für bedingungslose Hilfe in der Not, *Willi* für jeden schlechten Wortwitz, *Gesa, Isa, Philipp, Sebi, Thomas O.* und allen anderen!

Besonderer Dank gilt meinen Eltern *Karin* und *Ernst* und meinem Bruder *Ingo* für anhaltend geduldige Unterstützung. Danke an *Lisa* für alles.

Teile dieser Arbeit wurden bereits durch Posterpräsentationen bei wissenschaftlichen Tagungen präsentiert:

“Design of Fluorescent, Cation- and Base-Sensitive Pyranoindoles”,
T. Glißmann, T. J. J. Müller, KOPO 2013, Retzbach-Zellingen.

“Design of Fluorescent, Cation-Sensitive Pyranoindoles”,
T. Glißmann, T. J. J. Müller, ORCHEM 2014, Weimar.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Zusammenfassung.....	1
2 Abstract.....	9
3 Einleitung.....	17
3.1 Zielsetzung.....	21
4 Allgemeiner Teil.....	22
4.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht.....	22
4.1.1 Vorarbeiten auf dem Gebiet der 2,4-Diarylpyrano[2,3- <i>b</i>]-indole.....	22
4.1.2 Pyranoindole in der Literatur.....	24
4.1.3 Chemosensoren in der Literatur.....	27
4.2 Ergebnisse und Diskussion.....	34
4.2.1 Pyranoindolsynthese: Variation verschiedener Reaktionsparameter.....	34
4.2.2 Einfluss elektronenziehender Gruppen auf die Pyranoindolsynthese.....	37
4.2.3 Methoxysubstituierte Pyranoindole – Synthese, Spektroskopie und Titration ..	45
4.2.4 Absorptionsverhalten nach Stickstoffquaternisierung.....	60
4.2.5 Monoarylpyranoindole in der Synthese.....	65
4.2.6 Pyranoindol als Ampholyt - Synthese und Spektroskopie.....	78
4.2.7 Öffnung des Pyranrings durch Stickstoffquaternisierung.....	81
4.2.8 Wasserlösliche Pyranoindole durch Einführung polarer Gruppen.....	88
4.2.9 Untersuchung der Komplexierungseigenschaften von Pyranoindol 4a	102
5 Ausblick.....	126
6 Experimenteller Teil.....	130
6.1 Allgemeine Bedingungen zu Synthese und Analytik.....	130
6.2 Vorläuferverbindungen.....	132
6.3 Propiolsäureamide.....	141
6.4 Pyranoindole.....	153
6.5 Andere Produkte.....	178
7 Molekülverzeichnis.....	191
7.1 Vorläufer.....	191
7.2 Propiolsäureamide.....	192
7.3 Pyranoindole.....	193
7.4 Andere Produkte.....	196

8	Anhang.....	197
8.1	Tabellen zu Berechnung der Komplexbildungskonstanten (Kapitel 4.2.9)	197
8.2	Titrationsspektren zu Kapitel 4.2.3	200
8.3	Absorptionsspektren der Pyranoindole 4a-4h und 4j zu Kapitel 4.2.3.....	210
9	Literaturverzeichnis.....	215

Abkürzungsverzeichnis

A	Absorption
a.u.	arbitrary unit (dt.: willkürliche Einheit)
Äq	Äquivalent(e)
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
δ	chemische Verschiebung $\left[\frac{\Delta \nu}{\nu_0} \cdot 10^6 \right]$
Chr.	Chromophor
d	day
dd	Dublett vom Dublett
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (NMR-Experiment)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
Diboc	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
ϵ	molarer Extinktionskoeffizient
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EI	electron impact (dt.: Elektronenstoß)
Em.	Emission
eq.	equivalents (dt.: Äquivalente)
ESI	electron spray ionization
ESI-HR	electron spray ionization - high resolution
exc.	excitation
Φ_f	Fluoreszenzquantenausbeute
GC/MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
h	hour(s)
HOMO	highest occupied molecular orbital
Hz	Hertz
IR	Infrarot
$^x J_{a-b}$	Kopplungskonstante über x Bindungen zwischen den Kernen a und b
λ	Wellenlänge
Lm	Lumen
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
m	medium (IR), Multiplett (NMR)
MIC	minimum inhibitory concentration
III	

$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
nm	Nanometer (= $1 \cdot 10^{-9}$ m)
NMR	nuclear magnetic resonance
OLED	organic light emitting diode
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
OTf	Triflat
Py	Pyranoindol
PyH ⁺	Pyranoindol (protoniert)
quart.	quartär
R	Rest
RT	Raumtemperatur
s	strong (IR), Singulett (NMR)
SMOLED	small molecule organic light emitting diode
t	Triplett
<i>T</i>	Temperatur
TFA	trifluoro acetic acid (Trifluoessigsäure)
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Trimethylsilyl
Tos	Tosyl(-gruppe)
UV	Ultraviolett
Vis	visible
w	weak (IR)
W	Watt
XF	Kruziform

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt verschiedene Aspekte und Eigenschaften der noch jungen, kaum untersuchten Stoffklasse der 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole (Abbildung 1).

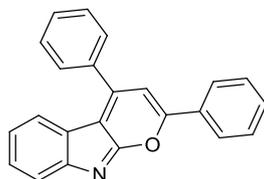


Abbildung 1: 2,4-Diphenylpyrano[2,3-*b*]indol (**4b**).

Die 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole wurden im Jahr 2010 durch *Jan Schönhaber* im Rahmen dessen Promotion im Arbeitskreis *Müller* entdeckt und erstmals beschrieben.^{13,14}

Durch gezielte Variation der Synthesebedingungen wurde die Ausbeute der Pyranoindolsynthese moderat gesteigert. Es konnte eine Ein-Topf-Synthese der Pyranoindole ausgehend von 2-Iodphenylisocyanat entwickelt werden, die eine vereinfachte Syntheseprozedur ermöglicht, allerdings nicht vorteilhaft in Bezug auf Ausbeute und Produktreinheit ist. Iodierte Propiolsäureamide erwiesen sich den bromierten gegenüber als Ausgangsmaterial in ihrer Reaktivität als überlegen und sind daher zu bevorzugen.

Durch die Wahl geeigneter Vorstufen konnten vier neue und ein bekanntes elektronenziehend substituiertes Propiolsäureamid in guten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt werden (Abbildung 2).

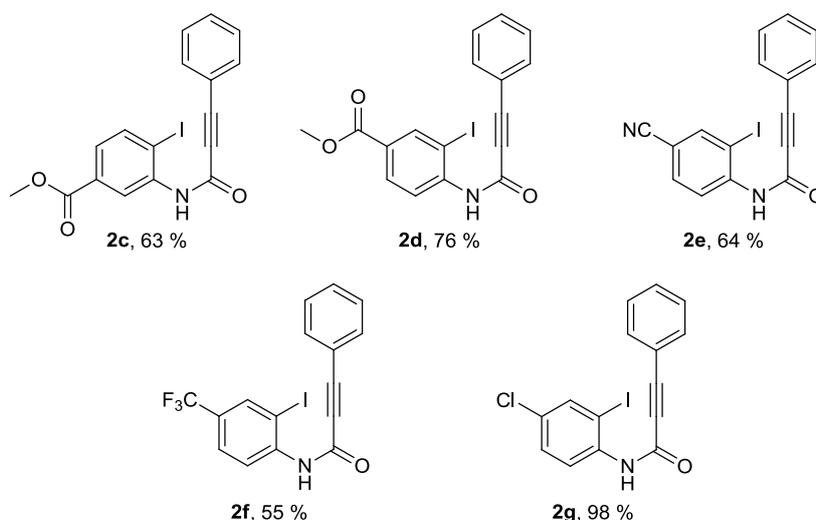
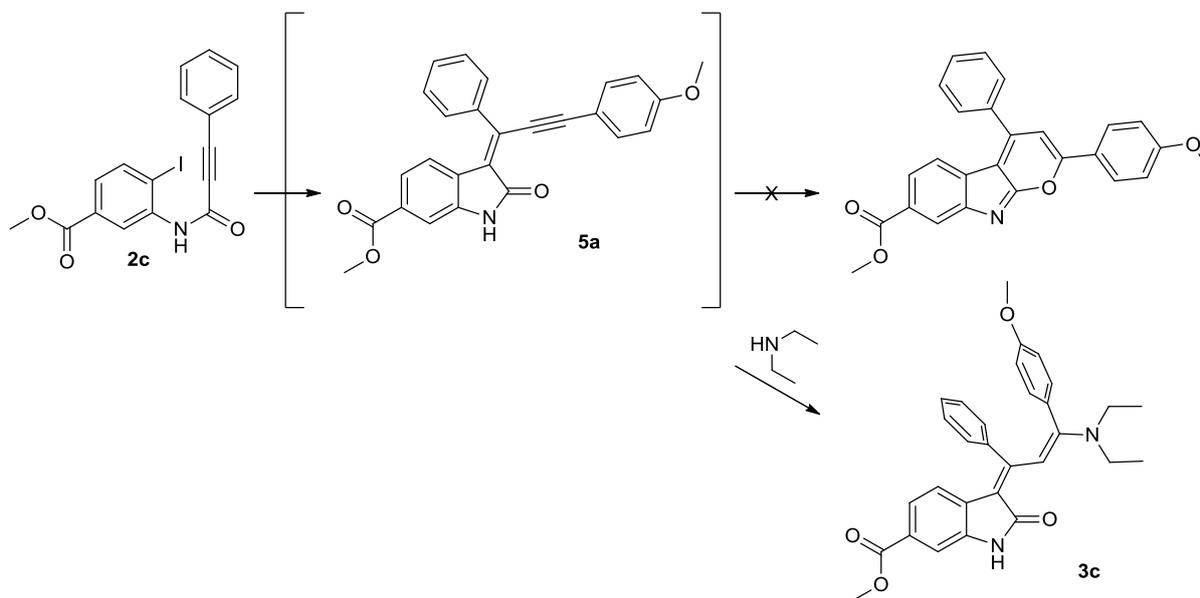


Abbildung 2: Synthetisierte Propiolsäureamide **2** und isolierte Ausbeuten.

Die synthetisierten Propiolsäureamide wurden als Ausgangsmaterialien in der Pyranoindolsynthese eingesetzt. Die Amide **2c** und **2d** reagieren zur entsprechenden Indolonzwischenstufe, welche dann mit einem Zerfallsprodukt der eingesetzten Base eine *Michael*-Addition eingeht, anstatt den Ringschluss zum Pyranoindol zu vollziehen (Schema 1).

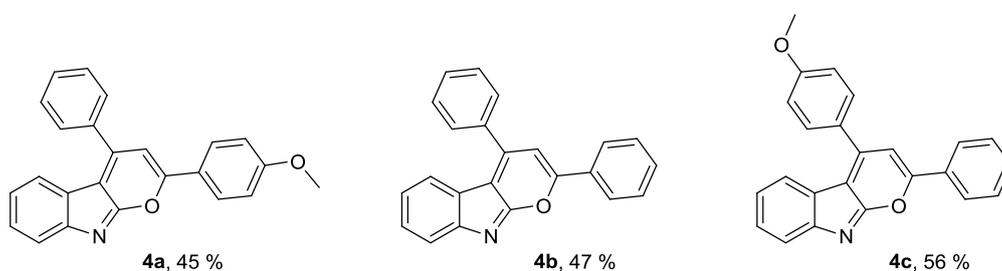


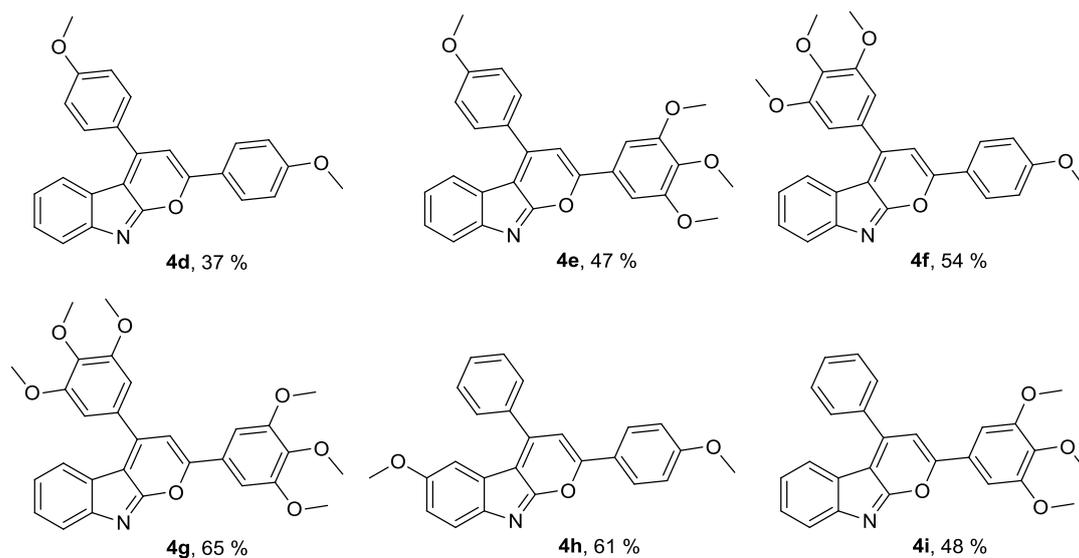
Schema 1: *Michael*-Addition von Diethylamin an Zwischenstufe **5a**.

Die Struktur von **3c** wurde durch Röntgenkristallstrukturanalyse aufgeklärt.

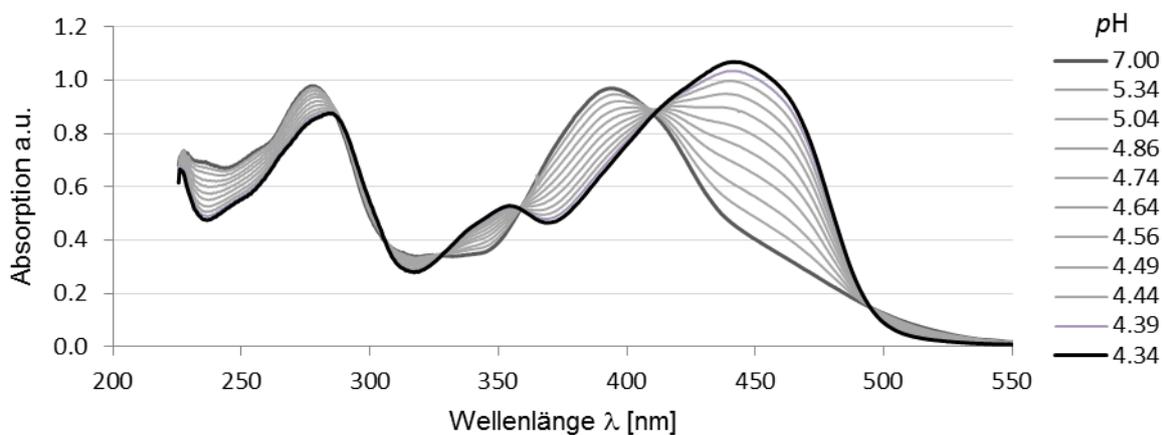
Unklar ist, auf welche Weise die anderen drei Amide reagieren. Keines der elektronenziehend substituierten Amide reagiert zum entsprechenden Pyranoindol.

Durch die Synthese weiterer teils literaturunbekannter Propiolsäureamide wurde eine Bandbreite divers methoxysubstituierter Pyranoindole hergestellt (Abbildung 3) und auf ihre Absorptionseigenschaften in Lösung untersucht.



Abbildung 3: Synthetisierte methoxysubstituierte Pyranoindole **4a-i** und Ausbeuten.

In Titrationsstudien mit Trifluoressigsäure (Diagramm 1) wurde der Zusammenhang zwischen der Anzahl und Position der Methoxysubstituenten und dem Absorptionsverhalten der Pyranoindole hergestellt. Darüber hinaus wurden die pK_S -Werte dieser und anderer Pyranoindole bestimmt und in einer Hammett-Auftragung mit den σ_p -Werten der entsprechenden Substituenten korreliert.

Diagramm 1: Titrationspektren von Pyranoindol **4a** ($4.57 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 gegen TFA.

Das Verhalten bei Übertitration wurde ebenso untersucht: Durch Zugabe eines Überschusses von TFA kommt es zu einem positiven solvatochromen Effekt (Diagramm 2).

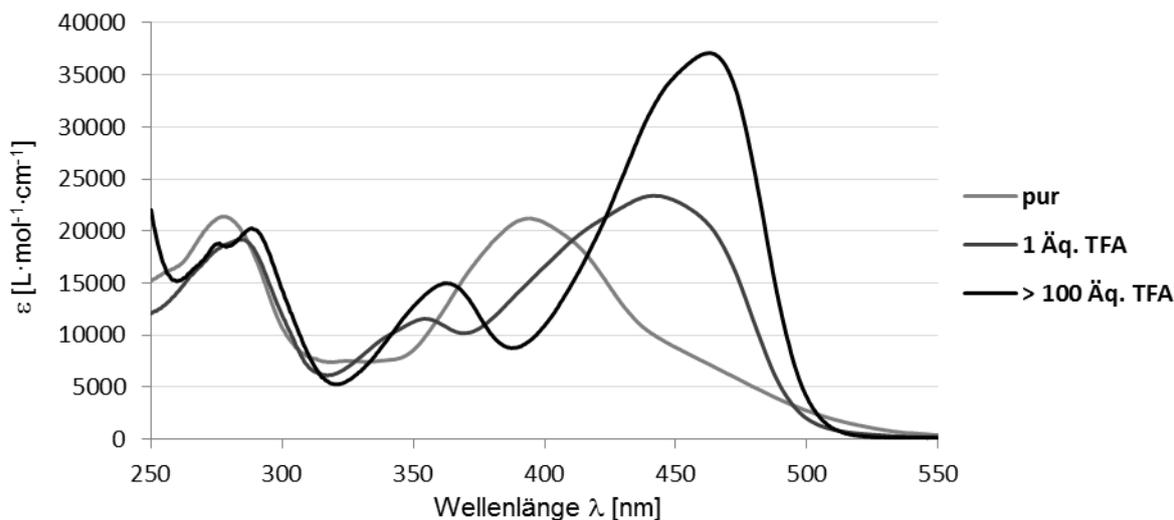
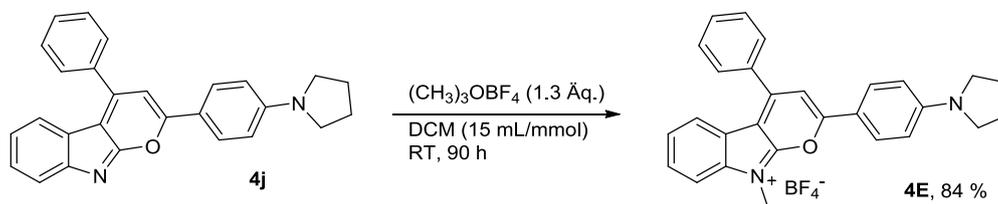


Diagramm 2: Absorption von Pyranoindol **4a**: pur, mit 1 Äq. TFA und mit > 100 Äq. TFA in Dichlormethan, 293 K.

Der angeregte Zustand des protonierten Pyranoindols weist ein Dipolmoment auf, welches durch Erhöhung der Polarität (gelöstes TFA) stabilisiert wird. Der dadurch verringerte HOMO-LUMO-Abstand verursacht die bathochrome Verschiebung der Absorption.

Durch Quaternisierung des Pyranoindols **4j** (Schema 2) wurde ein Pyranoindoliumsalz (**4E**) erhalten, welches dem protonierten Pyranoindol **4j**+H⁺ analoge Absorptionseigenschaften aufweist (Diagramm 3).



Schema 2: Methylierung von Pyranoindol **4j** mit *Meerwein*-Salz.

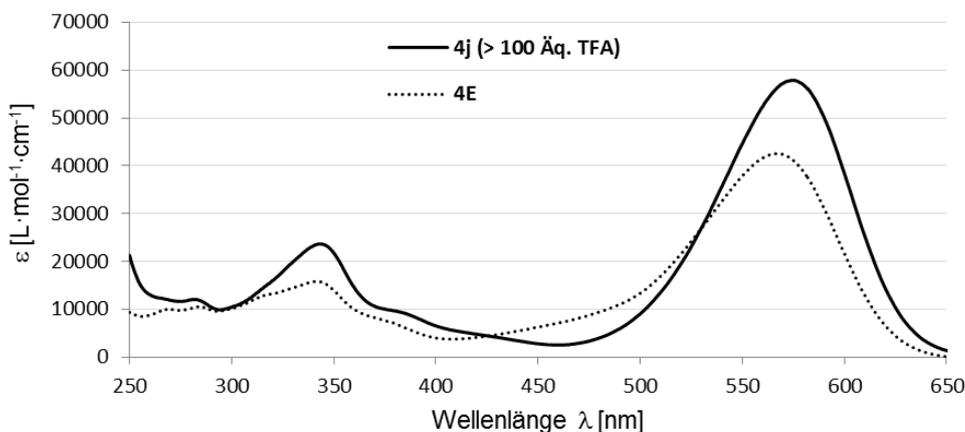
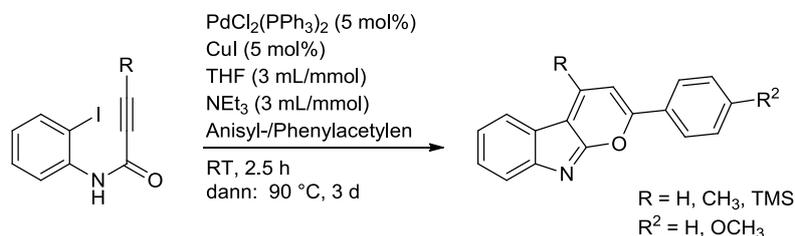


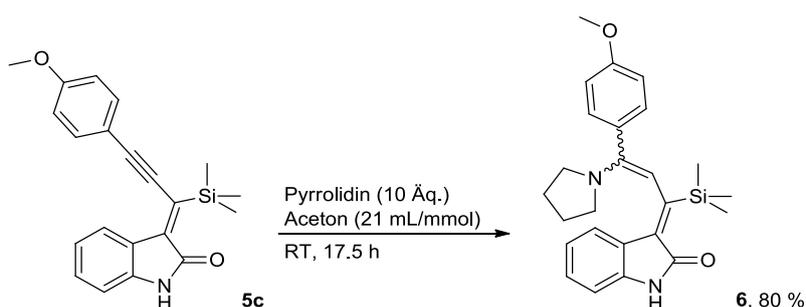
Diagramm 3: Vergleich der Absorptionseigenschaften von Pyranoindol **4j**+H⁺ und dem *N*-methylierten Pyranoindoliumsalz **4E** in Dichlormethan, 293 K.

Es wurden verschiedene Ansätze zur Synthese von Monoarylpyranoindolen verfolgt, wobei von eigens hergestellten Propiolsäureamiden mit unterschiedlichen Substituenten in 3-Position ausgegangen wurde (Schema 3).



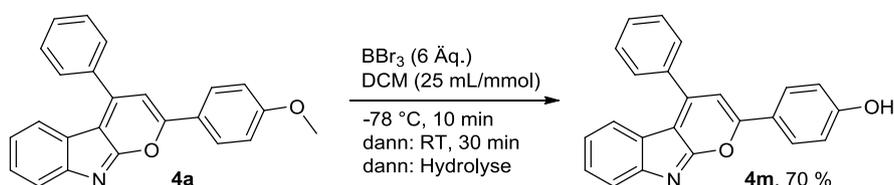
Schema 3: Synthese monoarylierter Pyranoindole.

Es wurden zwei in 4-Position methylierte Pyranoindole hergestellt, aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit jedoch nicht isoliert. Eine TMS-Schutzgruppe in 3-Position des Amids verhindert den notwendigen Isomerisierungsschritt in der Pyranoindolsynthese. Das entstehende Zwischenprodukt **5c** wurde stattdessen in einer weiteren Reaktion als *Michael*-Akzeptor eingesetzt (Schema 4).



Schema 4: **5c** als *Michael*-Akzeptor.

Durch die Spaltung einer Methoxygruppe wurde ein *pH*-sensitives Pyranoindol synthetisiert (Schema 5), welches über drei Protonierungsstadien verfügt, die mit dem bloßen Auge verfolgt werden können (Abbildung 4).



Schema 5: Synthese eines *pH*-sensitiven Pyranoindols.

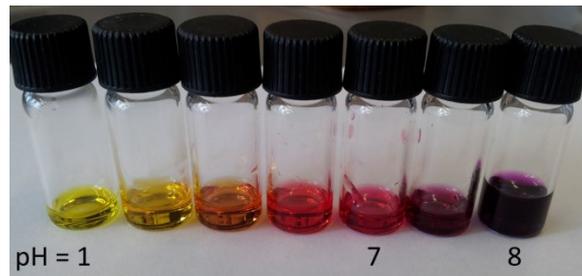


Abbildung 4: Sichtbare Änderung der Absorption von **4m** durch Zugabe von Säure oder Base.

Durch Zugabe von Säure erfolgt die Protonierung am Indolstickstoffatom, welches die Akzeptorstärke des *Push-Pull*-Systems beeinflusst. Die Zugabe einer Base bewirkt die Deprotonierung der phenolischen Hydroxygruppe in Donorposition.

Der Pyranring des Pyranoindols kann durch die Reaktion mit verschiedenen Säurechloriden geöffnet werden, wodurch ein pharmakologisch interessantes Strukturmotiv (Abbildung 5) zugänglich ist.

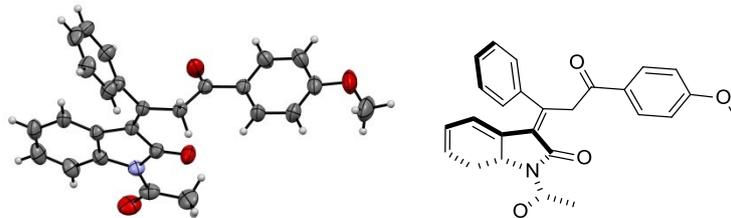
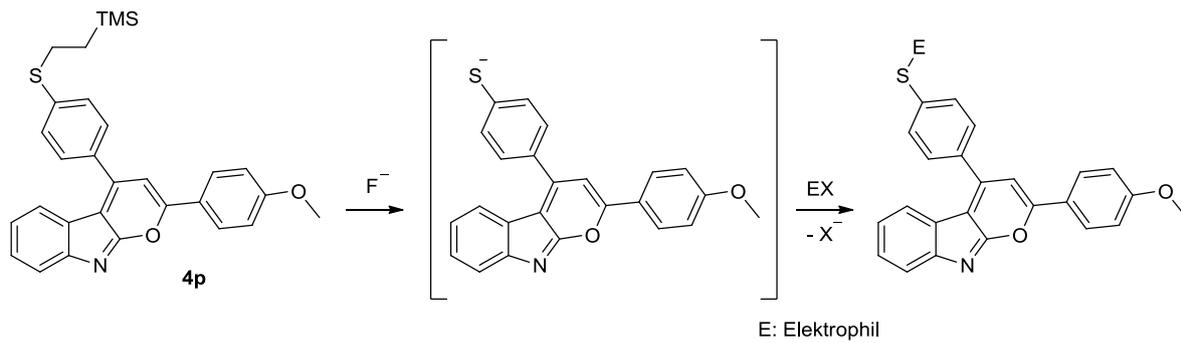


Abbildung 5: Geöffnete Struktur nach Reaktion mit Acetylchlorid.

Im Anschluss an den Strukturbeweis via Röntgenkristallstrukturanalyse wurden die Reaktionsparameter variiert und ein Bildungsmechanismus postuliert.

Die Synthese eines wasserlöslichen Pyranoindols auf direktem Wege führte nicht zum Erfolg. Daher wurde eine Ankerstelle in das Pyranoindol implementiert, die es ermöglicht, diverse Elektrophile in einem letzten Reaktionsschritt an das Molekül zu knüpfen (Schema 6).



Schema 6: Konzept einer nukleophilen Ankerstelle am Pyranoindol.

Durch dieses einfache, aber effektive Konzept wurden ein Glycoether, ein Zucker und β -Cyclodextrin an das Pyranoindol angeknüpft. Die entsprechenden Produkte sind jedoch nicht wasserlöslich.

Ein wasserlösliches Pyranoindol (**4s**) konnte durch die elektrophile Öffnung von 1,3-Propansulton (wodurch ein Sulfonat entsteht) generiert werden. Die Absorptions- und Emissionseigenschaften des sulfonierten Pyranoindols wurden in verschiedenen organischen Lösungsmitteln und Wasser in Abhängigkeit des Protonierungsgrades untersucht (Abbildung 6).

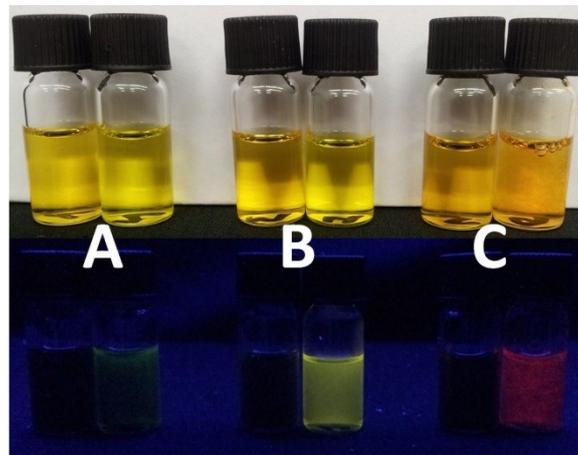


Abbildung 6: Lösungen von **4s** ($1.5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in **A**) MeOH, **B**) DCM (8 % MeOH), **C**) H₂O jeweils pur (links) und protoniert (TFA, rechts), oben: Tageslicht; unten: UV-Licht (320 nm).

Die Komplexstöchiometrien und –stabilitätskonstanten verschiedener Pyranoindol-metallkomplexe wurden durch Titrations- und *Job*-Plot-Experimente (Diagramm 4) anhand eines Pyranoindols und mehrerer Metalltriflatsalze untersucht. Dabei wurden charakteristische Banden der UV-/Vis-Absorptionsspektren als Observable verwendet.

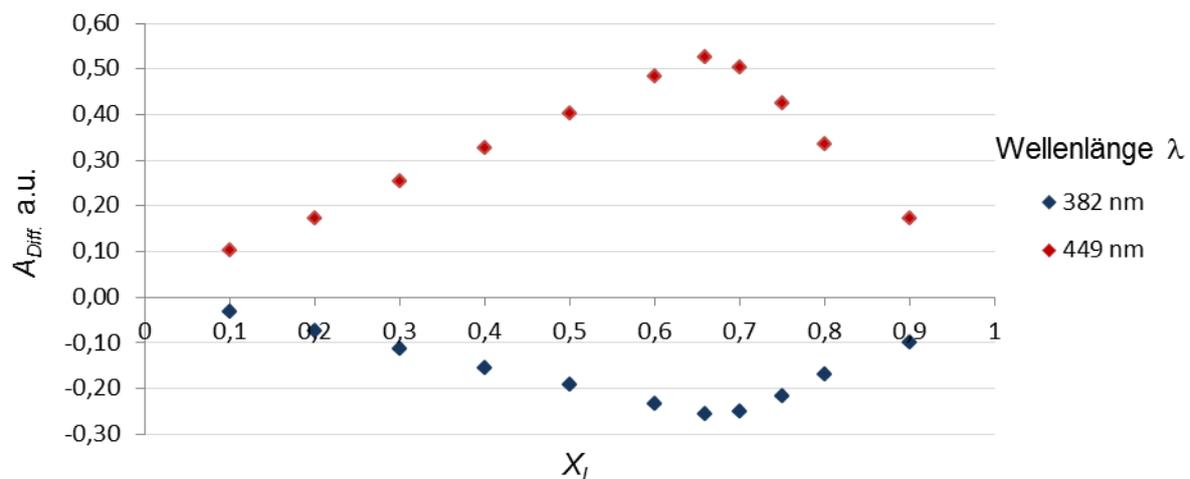


Diagramm 4: Job-Plot von **4a** mit Aluminium^{III}-triflat in Acetonitril.

Dabei wurde eine mathematische Korrelation zur Verifikation eines der Titrationsexperimente herangezogen. Die Pyranoindole bilden mit Metallkationen stabile Komplexe ($K > 10^{12}$) im Verhältnis Pyranoindol:Metallkation = 2:1 ($X_L = 0.66$).

2 Abstract

This thesis covers several aspects about the relatively unexplored class of 2,4-diarylpyrano[2,3-*b*]indoles.

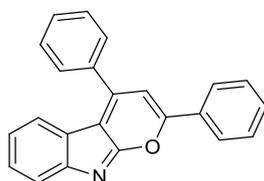


Figure 1: 2,4-Diphenylpyrano[2,3-*b*]indole (**4b**).

This specific class of compounds was discovered and described in 2010 by *Jan Schönhaber* during his PhD work in the *Müller* group.^{13,14}

The yield of the pyranoindole synthesis has been moderately raised by modification of the reaction conditions. A one-pot sequence for the synthesis of the pyranoindoles has been developed and applied. The reaction in a one-pot fashion leads to a drop in yield and purity of the product. Iodinated propiolic acid amides have proven to be more reactive compared to the brominated derivatives and are therefore to be preferred.

Four new and one known propiolic acid amide with electron withdrawing substituents were synthesized in good to excellent yield by the choice of corresponding starting materials (Figure 2).

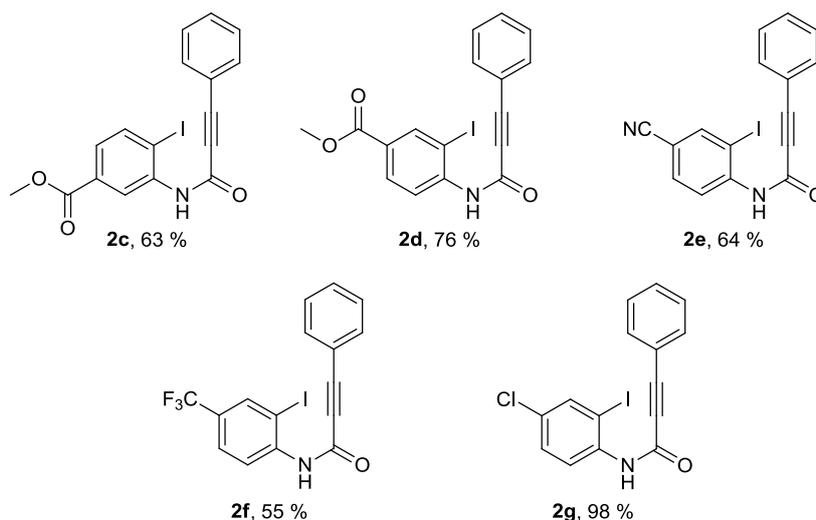
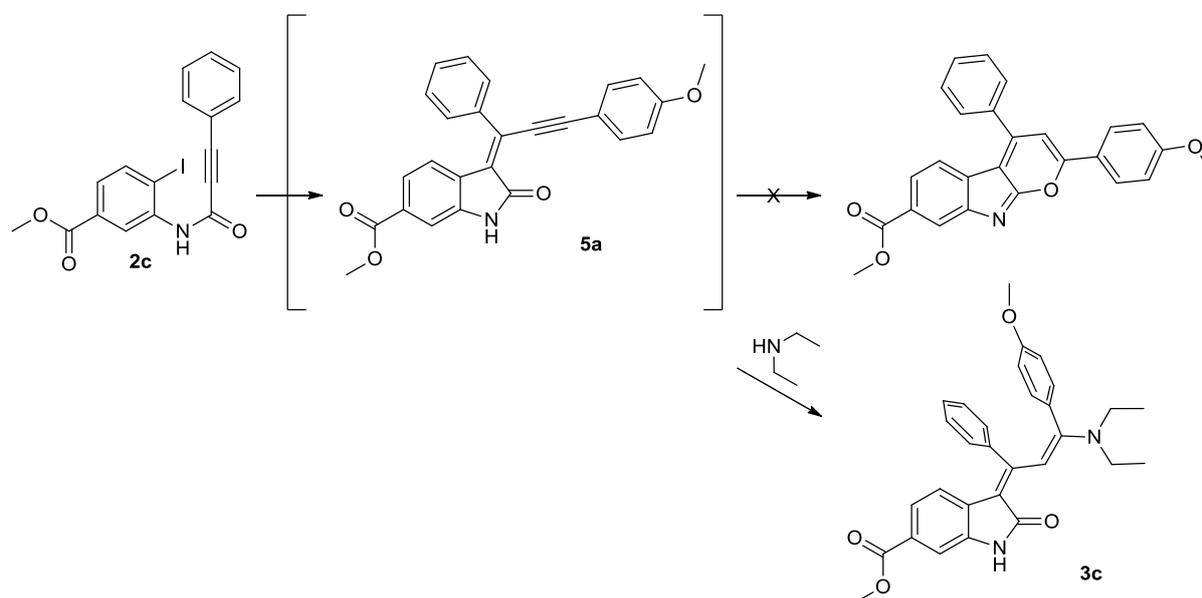


Figure 2: Synthesized propiolic amides **2** and isolated yields.

Those amides have been applied to the synthesis of pyranoindoles. The two amides **2c** and **2d** yield the corresponding intermediate which undergoes a *Michael* addition with the base applied in the reaction instead of forming the desired pyranoindole (Scheme 1).

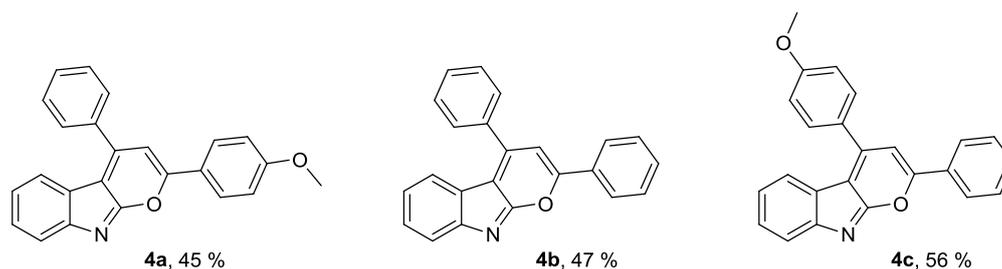


Scheme 1: *Michael* addition of diethylamine at intermediate **5a**.

The structure of **3c** was determined by x-ray crystallography.

The remaining amides react in an unknown fashion and do not form a proper product. None of the amides with an electron withdrawing substituent yields a pyranoindole.

The synthesis of partially known and unknown propiolic acid amides opened access to a variety of methoxylated pyranoindoles (Figure 3). Their absorption properties were also examined.



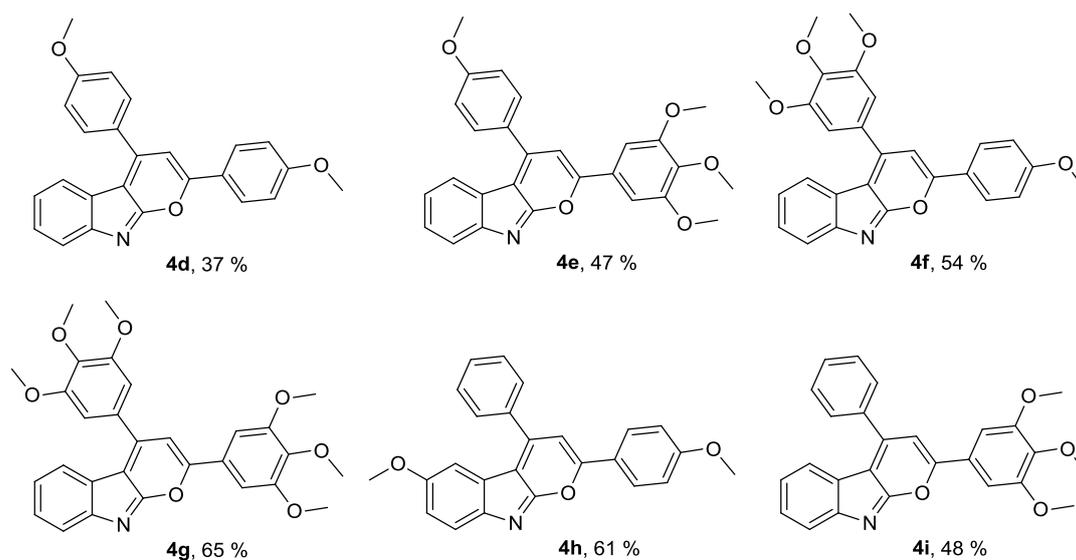


Figure 3: Synthesized methoxylated pyranoindoles **4a-i** and yields.

Those and other pyranoindoles' absorption properties were examined in solution by titration with TFA (Diagram 1) to correlate the number and position of the methoxy substituents with the pyranoindole's pK_a . The pK_a were also correlated in a *Hammett*-plot with the substituents' σ_p -value.

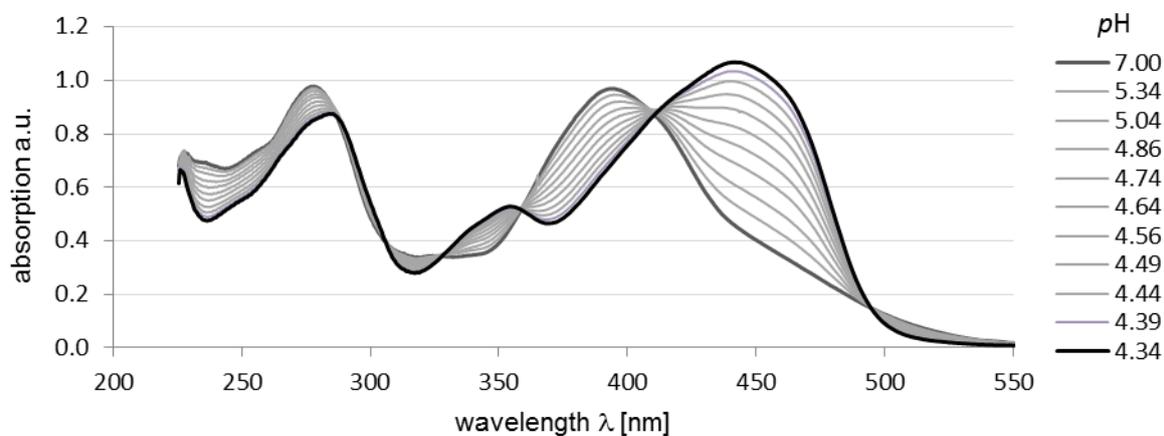


Diagram 1: Titration spectra of pyranoindole **4a** ($4.57 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 with TFA.

The use of a large excess of the acid possibly induces a solvatochromic effect (Diagram 2).

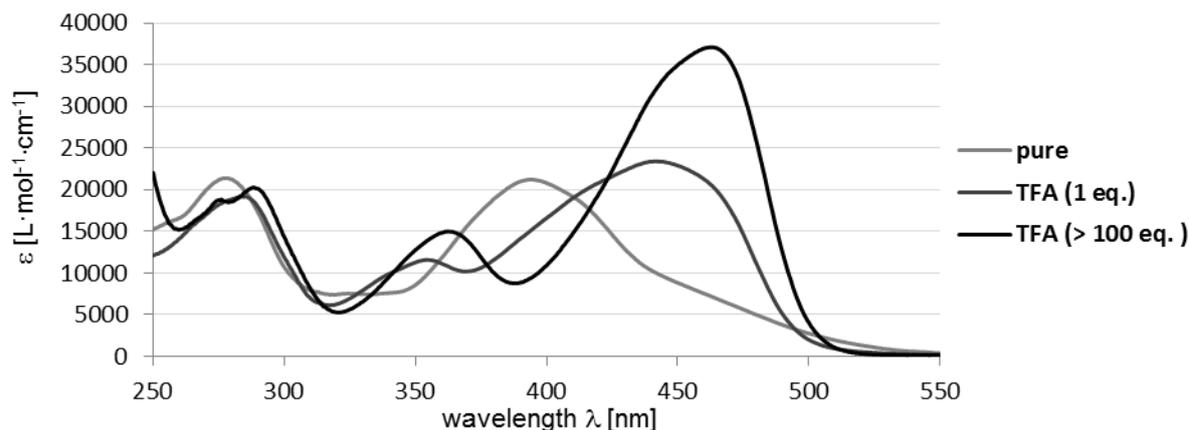
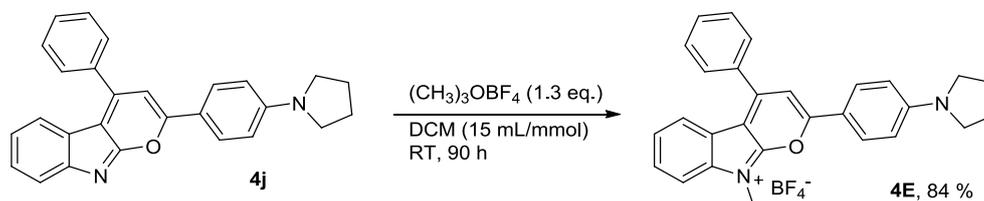


Diagram 2: Absorption of pyranindole **4a**: pure, with 1 eq. and an excess (> 100 eq.) of TFA in CH_2Cl_2 , 293 K.

The excited state's dipole is stabilized by increased amount of TFA (increase of solvent polarity). This causes a smaller HOMO-LUMO gap and therefore a bathochromic shift in the absorption spectrum.

Quaternisation of pyranindole **4j** (Scheme 2) results in the formation of a pyranindolium salt (**4E**) with absorption properties analogue to the protonated pyranindole **4j**+ H^+ (Diagram 3).



Scheme 2: *Michael* addition of diethylamine at intermediate **5a**.

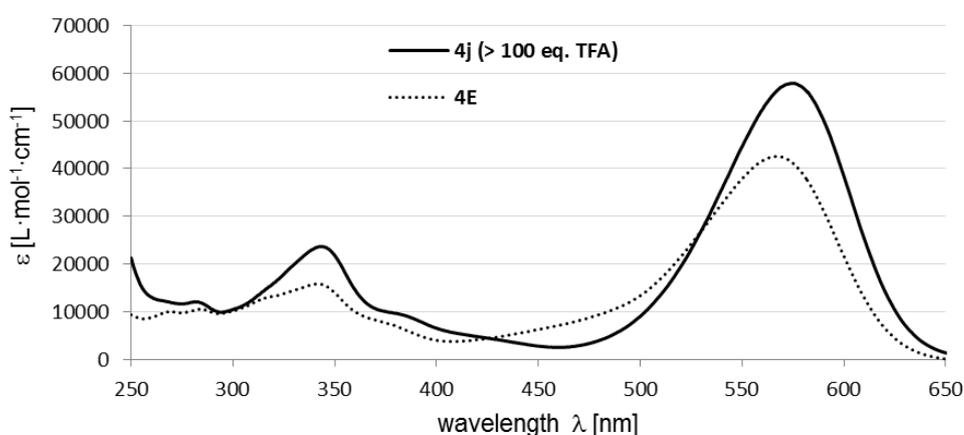
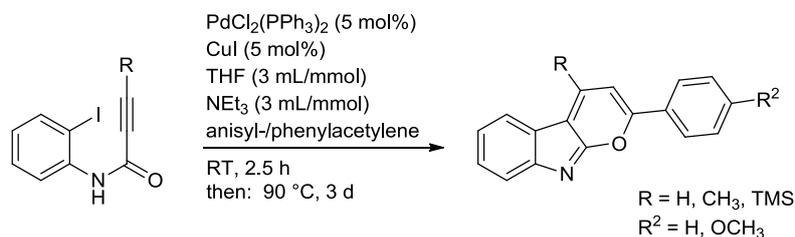


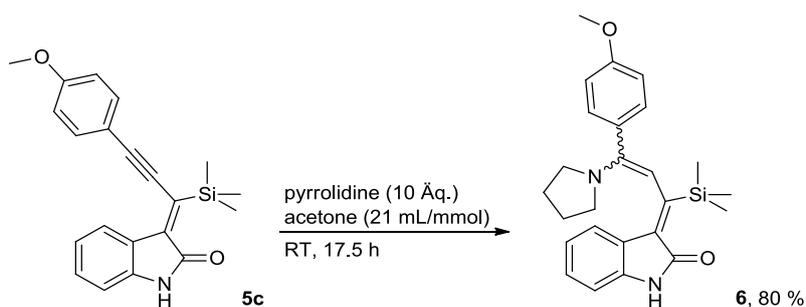
Diagram 3: Absorption spectra of pyranindole **4j**+ H^+ and *N*-methylated pyranindolium salt **4E** in dichloromethane, 293 K.

Several 3-substituted propiolic acid amides were synthesized and applied in order to obtain a monoarylated pyranoindole (Scheme 3).



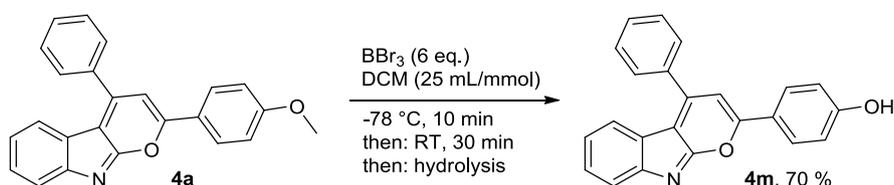
Scheme 3: Synthesis of monoarylated pyranoindoles.

Two pyranoindoles with a methyl group in 4-position were successfully synthesized but could not be isolated due to solubility issues. Application of a TMS protection group in 3-position of the amide inhibits the necessary isomerization step of the pyranoindole synthesis. Instead, the obtained intermediate **5c** was used as a *Michael* acceptor in another reaction (Scheme 4).



Scheme 4: **5c** as a *Michael* acceptor.

The cleavage of a methoxy group in donor position results in a *pH*-sensitive phenolic hydroxyl functionality (Scheme 5). The corresponding pyranoindole has three stages of protonation which can be distinguished up on eye sight (Figure 4).



Scheme 5: Synthesis of a *pH*-sensitive pyranoindole.

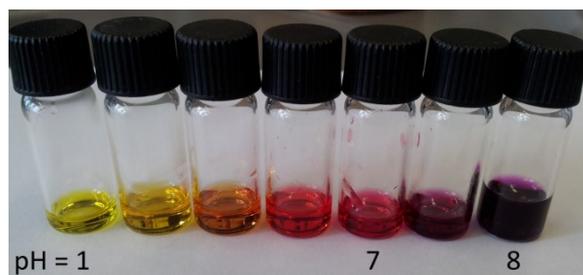


Figure 4: Visible alteration of the absorption of **4m** by addition of acid or base.

Addition of acid results in the protonation of the indole nitrogen atom and influences the acceptor's strength of the *push-pull* system. The addition of a base leads to the deprotonation of the phenolic hydroxyl group in donor position.

The reaction of a pyranindole with a variety of acid chlorides results in the opening of the pyrane ring. The obtained structures (Figure 5) are similar to a number of pharmacologically interesting molecules.

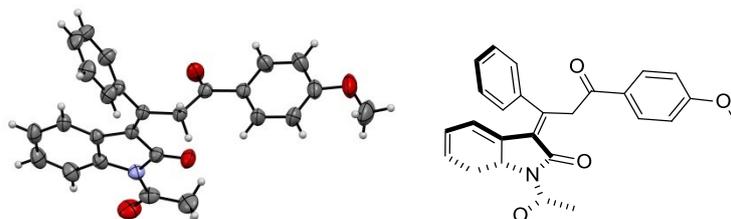
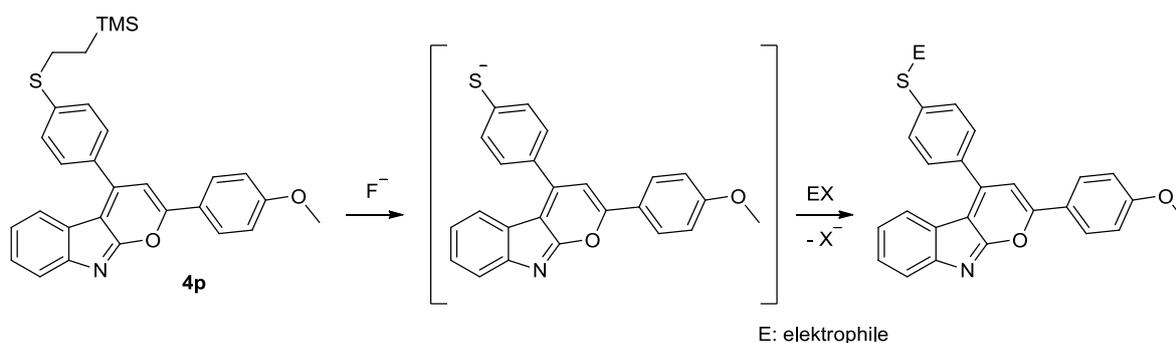


Figure 5: Opened structure after the reaction with acetyl chloride.

Successfully grown crystals were examined by x-ray crystallography to determine the structure. A mechanism of the formation of the new structures is proposed.

The synthesis of a water soluble pyranindole was not successful in a direct fashion. Therefore, an anchor unit was incorporated in the molecule's scaffold which enables the binding of a variety of electrophiles to the molecule in another reaction step (Scheme 6).



Scheme 6: Concept of a nucleophile anchor unit at the pyranindole's scaffold.

This simple but effective concept was applied to bind a glycol ether, a sugar and even β -cyclodextrine to a pyranoindole. The corresponding products are not water soluble.

Finally, a water soluble pyranoindole (**4s**) was obtained by the nucleophile opening of 1,3-propanesultone (which releases a sulfonate). Afterwards its absorption and emission properties were examined in different solvents and in dependence of its state of protonation (Figure 6).

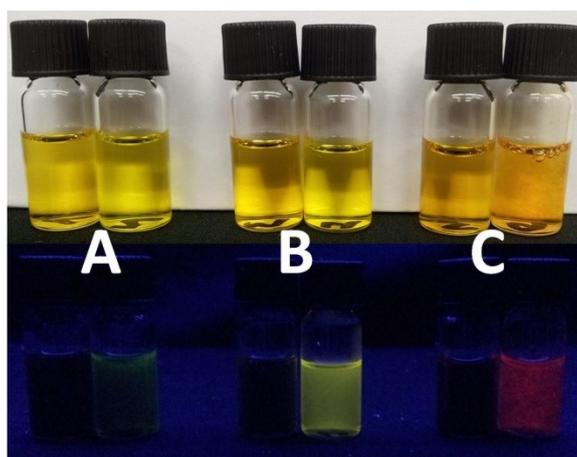


Figure 6: Solutions of **4s** ($1.5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in **A**) MeOH, **B**) DCM (8 % MeOH), **C**) H_2O pure (left) and protonated (TFA, right), respectively, top: daylight; bottom: UV-light (320 nm).

The stoichiometry and stability constants of various pyranoindole-metal-complexes were determined by titration and *Job*-plot experiments (Diagram 3) using one pyranoindole and a number of triflate salts. Therefore, characteristic bands of the UV-Vis absorption spectra were used as observable.

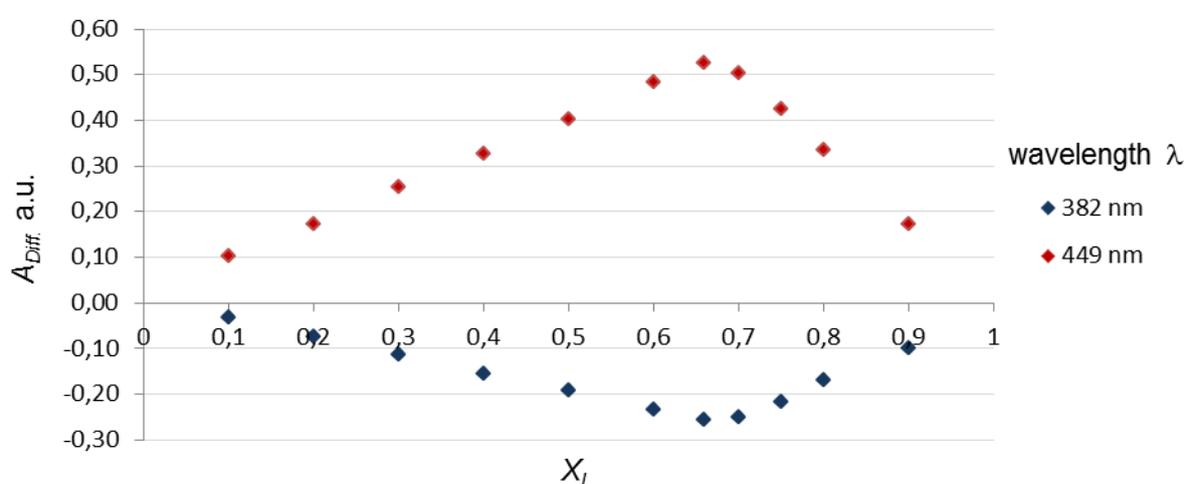


Diagram 3: *Job*-plot of **4a** with aluminum^{III}-triflate in acetonitrile.

One of the titration experiments has been applied to a mathematical correlation to verify the results. The pyranoindoles form stable complexes ($K > 10^{12}$) of a ratio metal pyranoindole:cation = 2:1 ($X_L = 0.66$).

3 Einleitung

Die Entwicklung von funktionalen Materialien und insbesondere von organischen Farbstoffen stellt eine mit dem Fortschritt der Technik immer wichtiger werdende Herausforderung dar. Das Anwendungsfeld organischer Farbstoffe ist ausgesprochen breit und reicht von der Licht- und Anzeigetechnologie (OLED) und lichtbasierten Stromerzeugung durch organische Photovoltaik über bildgebende Diagnose- und Therapieverfahren in der Medizin bis hin zur Verwendung als Chemosensoren in der Umwelt- und Medizintechnik.

Vor dem Hintergrund des Atomausstiegs der Bundesrepublik Deutschland bis zum Jahr 2022 und der damit verbundenen Energiewende gewinnen energiesparende Beleuchtungstechnologien und die (organische) Photovoltaik zunehmend an Relevanz. Diesem Trend folgend wurde das Jahr 2015 durch die UN-Generalversammlung zum „Internationalen Jahr des Lichts und der lichtbasierten Technologien“ erklärt, um an Licht als „zentralen Bestandteil von Wissenschaft und Kultur“ zu erinnern.¹

Die Verwendung von (O)-LED Technologie zu Beleuchtungszwecken birgt ein enormes Energiesparpotential gegenüber konventioneller Beleuchtungstechnologie. Eine gebräuchliche Glühbirne mit einer Leistung von 100 W liefert einen Lichtstrom von 1380 Lumen (lm), was einer Lichtausbeute von 13,8 lm/W und einem Wirkungsgrad von 5 % entspricht. Mit kommerziellen LEDs hingegen werden nach derzeitigem Stand der Technik Lichtausbeuten um 100 lm/W und ein Wirkungsgrad von 33 % erreicht.²

Dieses Potential wurde inzwischen in der öffentlichen Verwaltung erkannt. Die Stadt Düsseldorf nimmt in puncto Energierestaurierung eine Vorreiterrolle ein: Bereits im Jahr 2007 wurde an einem Teil der Rheinuferpromenade ein Straßenzug komplett mit LED-Straßenlaternen (Lichtausbeute ca. 77 lm/W) ausgestattet. Auch die energetische Sanierung der 7000 noch im Betrieb befindlichen Gaslaternen Düsseldorfs wird derzeit überprüft.^{3,4}

Die gesellschaftliche Relevanz dieser Technologie spiegelt sich auch in der entsprechenden Würdigung der Materialwissenschaften wider: Für maßgebliche Entwicklungen auf dem Gebiet der LED-Forschung in den 90er Jahren wurden die drei japanischen Forscher *Akasaki*, *Amano* und *Nakamura* im Jahr 2014 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet.⁵

Organische LEDs stellen eine alternative, neuere Technologie dar: Herstellungsprozesse und Materialien sind noch nicht vollständig ausgereift. Daher ist das Anwendungsspektrum derzeit noch begrenzt und die entsprechenden Geräte relativ teuer. Wirtschaftsanalysten sagen voraus, dass sich dies mit zunehmender Marktreife und Optimierung der entsprechenden Herstellungsprozesse sehr bald ändern wird. In weniger als 10 Jahren soll der Marktanteil an flexiblen Displays auf OLED-Basis auf 15 % (derzeit ca. 1 %) ansteigen.⁶

Die Vorteile von organischen Materialien gegenüber konventionellen, anorganischen liegen vor allem in der Vielfalt der Verarbeitung. OLEDs oder organische Solarzellen können sehr flach und in beliebiger Form konstruiert werden. Sogar biegsame Oberflächen sind technisch möglich. Die Auftragung der Materialien auf Oberflächen erfolgt entweder durch Aufdampfen im Vakuum (wie bei anorganischen Materialien auch), durch spin-coating oder spezielle Druckverfahren. Problematisch ist die Empfindlichkeit der organischen Farbstoffe gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit. Daher müssen Displays und Solarzellen auf Basis organischer Materialien unter Reinraumbedingungen gefertigt und entsprechend versiegelt werden. Auch altern die verschiedenen Farbstoffe in Displays unterschiedlich schnell. Manche OLED-Displays verfügen daher über eine Regelelektronik, die eine Veränderung des Farbeindruckes über die Gebrauchsdauer des Gerätes kompensiert.

In der Medizin werden organische Fluoreszenzfarbstoffe u.a. zu Diagnosezwecken eingesetzt. Die Fluoreszenzangiografie stellt beispielsweise ein Verfahren aus dem Bereich der Augenheilkunde dar. Dabei wird der Fluoreszenzfarbstoff Indocyaningrün (Abbildung 7) intravenös verabreicht. Auch Fluoreszin wird bei diesem Verfahren verwendet. Beide Farbstoffe dienen als Kontrastmittel bei der Abbildung der Gefäßdurchblutung im Auge.⁷

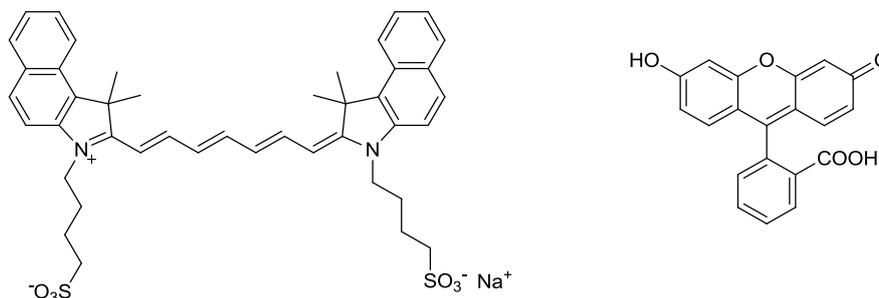
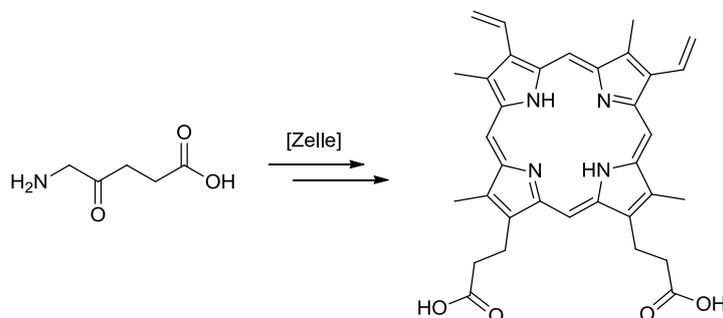


Abbildung 7: Indocyaningrün (links) und Fluorescein (rechts).

Indocyaningrün absorbiert und emittiert im nahen Infrarot und somit für das menschliche Auge nicht wahrnehmbar, was eine schonende Untersuchung ermöglicht. Da sich die Anregungs- und Emissionsbanden überlagern, werden spezielle Farbfilter bei der Anregung und Detektion verwendet.

Ein weiteres, sehr aktuelles Anwendungsgebiet organischer Farbstoffe stellt die photodynamische Therapie zur Behandlung von Krebserkrankungen dar. Dabei werden Farbstoffe eingesetzt, welche sich bevorzugt oder ausschließlich in Tumorzellen anreichern. Diese können zu diesem Zweck auch mit einer entsprechenden Bindungsstelle versehen sein. Durch Anregung des Farbstoffes mittels Laserlicht kommt es zur Bildung von Singulett-Sauerstoff und damit zum Zelltod. Dadurch können Tumore in sensiblem Umfeld, wie im Auge oder Gehirn, schonend entfernt werden. Der verwendete Farbstoff wird in diesem

Zusammenhang als Photosensibilisator bezeichnet. Zur Therapie von Hautkrebs wird beispielsweise 5-Aminolävulinsäure appliziert, welches sich in den Tumorzellen anreichert und dort enzymatisch zu Protoporphyrin IX (Schema 7) umgesetzt wird, was den eigentlichen Photosensibilisator darstellt.⁸



Schema 7: Enzymatische Generierung von Protoporphyrin IX.

Organische Farbstoffe werden auch als Chemosensoren eingesetzt. Ein Chemosensor besteht in aller Regel aus einer (selektiven) Bindestelle, die mit einem oder mehreren Analyten wechselwirken kann und aus einer Signaleinheit, z.B. einem Fluoreszenzfarbstoff. Die Wechselwirkung mit dem Analyten bewirkt eine Zustandsänderung wie das Ein- oder Ausschalten der Fluoreszenz oder einen Farbumschlag. Als Analyten kommen Metallkationen, Proteine oder auch DNA in Frage.

Chelatliganden stellen geeignete Bindestellen für Metallkationen dar. Im Alltag anwendbar ist dieses Konzept bei Schnelltests in Trinkwasser-, Abwasser- oder Gewässerproben, um eine Belastung mit einem entsprechenden Analyten festzustellen. Auf einem ähnlichen Konzept basiert der Schwangerschaftsschnelltest aus der Apotheke. Hierbei wird ein farbstoffmarkierter Antikörper (rosa) als Sensor für ein bestimmtes im Urin enthaltenes Schwangerschaftshormon verwendet. Der markierte Antikörper bildet mit dem Hormon einen Komplex, welcher in der Testzone von einem weiteren gebundenen Antikörper fixiert wird. Dadurch entsteht der erste rosa Streifen. Überschüssiger markierter Antikörper läuft, unabhängig vom Hormonspiegel, weiter bis zur Kontrollzone, wo er sichtbar gebunden wird (zweiter Streifen). Der zweite Streifen dient hierbei zur Validierung des Tests.

Inzwischen gibt es analoge farbstoffbasierte Konzepte zur Untersuchung von Nahrungsmitteln auf Pestizidrückstände.⁹

Eine weitere Verwendung organischer Farbstoffe stellt die Markierung von Zellen bzw. Zellteilen dar. Dadurch können Zellaufbauten unter dem Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht werden. Mittels der Durchflusszytometrie können Zellen anhand ihres Markierungszustandes zu Untersuchungszwecken automatisch und in großer Zahl ($n > 1000/s$) sortiert werden.¹⁰ Häufig werden dazu die Farbstoffe *DAPI* (Abbildung 8) oder *Hoechst 33342* verwendet, welche an die Zell-DNA und -RNA binden.

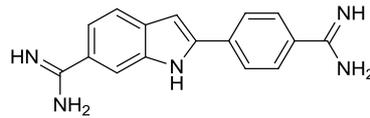


Abbildung 8: 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI).



Abbildung 9: 2'-(4-Ethoxyphenyl)-5-(4-methyl-1-piperazinyl)-2,5'-bi-1H-benzimidazol trihydrochlorid (Hoechst 33342).

DAPI hat dabei den Vorteil, dass sich an DNA oder RNA gebundene Farbstoffmoleküle unterscheiden lassen, da sie unterschiedlich an diese binden.¹¹ Durch ihr Bindungsverhalten an die DNA wirken diese Farbstoffe jedoch toxisch und mutagen. Zur Markierung lebender Zellen werden daher andere Farbstoffe, wie z.B. *Brillantkresylblau* (Abbildung 10) eingesetzt.

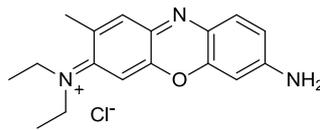


Abbildung 10: Brillantkresylblau.

Da dieser Farbstoff nicht toxisch ist, sind damit Untersuchungen in der lebenden Zelle möglich. An Mäusen wurden Studien durchgeführt, die die Selektion befruchteter Eizellen nach ihrem Entwicklungspotential durch Färbung mit Brillantkresylblau untersuchten.¹² Die dabei gewonnenen Erkenntnisse liefern Informationen über die Anwendbarkeit in der Humanmedizin.

Dies sind nur wenige Anwendungsbeispiele für organische Farbstoffe. Da das Anwendungsgebiet sehr breit ist und immer weitere Einsatzgebiete für Farbstoffe erschlossen werden, ist die Entwicklung und Untersuchung neuer Farbstoffklassen von großer wissenschaftlicher Bedeutung. Die Eigenschaften einer neuen Stoffklasse müssen möglichst genau untersucht werden, da sie letztendlich über ihre möglichen Anwendungsgebiete entscheiden.

3.1 Zielsetzung

Die im Arbeitskreis *Müller* entdeckte Stoffklasse der 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole (Abbildung 11) sollte auf ihre Absorptions- und Emissionseigenschaften untersucht werden. Durch Veränderung der Substituenten am Molekülgerüst sollten die Eigenschaften der Farbstoffe variiert werden.

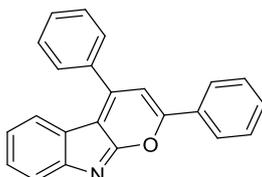


Abbildung 11: 2,4-Diphenylpyrano[2,3-*b*]indol (**4b**).

Die Untersuchungen sollten vor dem Hintergrund der säure- und metallsalzinduzierten Fluoreszenz stattfinden, um die Eignung der 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole als Chemosensoren zu bewerten.

Es sollte auch geklärt werden, welche Komplexe ein Pyranoindol mit Metallkationen bildet und wie stabil diese sind.

Durch Einführung polarer Gruppen sollte die Wasserlöslichkeit des Systems ermöglicht werden, um das potentielle Anwendungsspektrum auf wässrige Umgebungen, wie beispielsweise (lebende) Zellen, zu erweitern.

4 Allgemeiner Teil

4.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht

4.1.1 Vorarbeiten auf dem Gebiet der 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]-indole

Die Stoffklasse der 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole (Abbildung 12) wurde 2010 durch *Jan Schönhaber*¹³ im Rahmen dessen Promotion im Arbeitskreis *Müller* entdeckt und ist bis dahin nicht in der Literatur beschrieben.

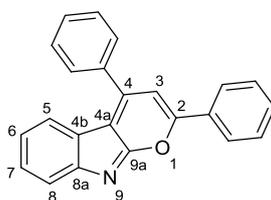
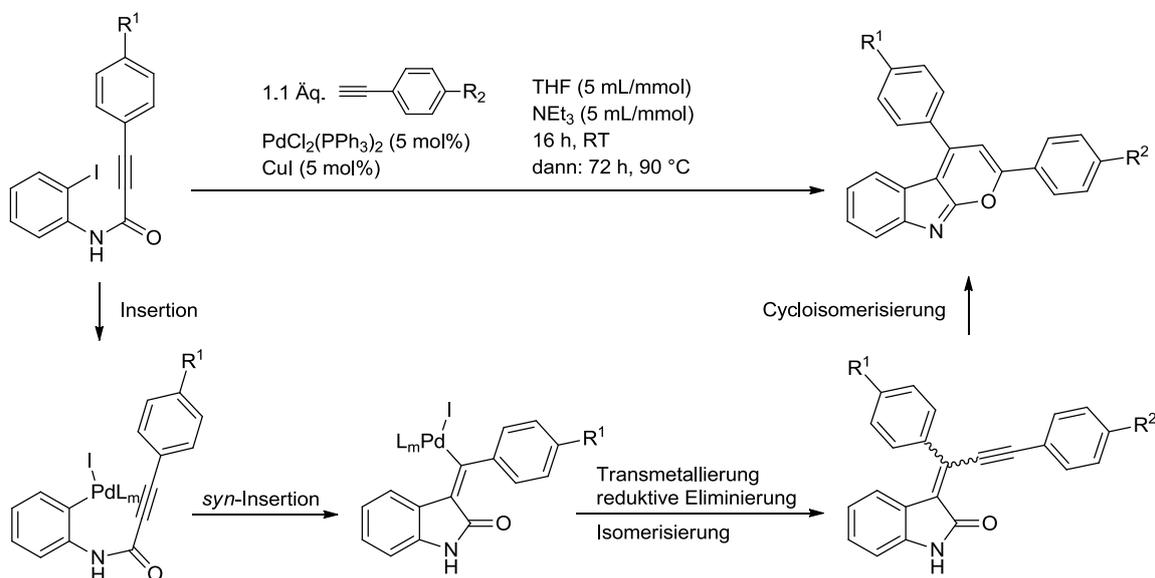


Abbildung 12: 2,4-Diphenylpyrano[2,3-*b*]indol (**4b**) mit Nummerierung der Heterocyclenpositionen.

Bei der Synthese der Chromophore handelt es sich um eine Palladium/Kupfer-katalysierte Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz (Schema 8).¹⁴



Schema 8: Synthese und vorgeschlagener Bildungsmechanismus der 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole.

Die Pyranoindole bilden rote kristalline Feststoffe, welche sich gut in organischen Lösungsmitteln wie THF und Ethylacetat lösen. Die Struktur der Pyranoindole wurde mit Hilfe umfassender Spektroskopie (¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie) und durch Röntgenkristallstrukturanalyse (Abbildung 13) eines Vertreters der Stoffklasse zweifelsfrei aufgeklärt. Die Röntgenkristallstrukturanalyse zeigt, dass der Phenylring an der 4-Position

um 58° gegen das planare Pyranoindolgerüst verdrillt ist. Somit entfaltet dieser Substituent keinen signifikanten elektronischen Beitrag zum übrigen π -Elektronensystem. Der Phenylring in der 2-Position ist mit 24° Torsion nur geringfügig zum Pyranoindolgerüst verdreht.

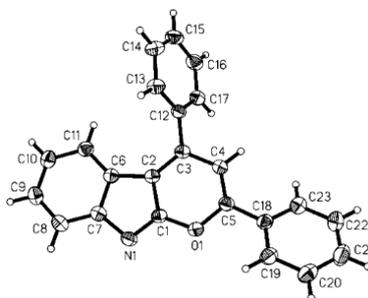


Abbildung 13: ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur von 2,4-Diphenylpyrano-[2,3-*b*]indol (**4b**).¹³

Die erhaltenen Pyranoindole zeigen im UV/Vis-Spektrum (Dichlormethan, 293 K) zwei Absorptionsbanden zwischen 250 und 285 nm ($\epsilon \approx 19500$ - $32200 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) und 380 und 485 nm ($\epsilon \approx 18200$ - $33800 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Je stärker der Donorcharakter des Arylsubstituenten in 2-Position, desto stärker rotverschoben sind diese Absorptionsbanden. Die Pyranoindole selbst sind weder in Lösung noch im Festkörper fluoreszent. Die Protonierung des Indolstickstoffatoms mit Trifluoressigsäure oder die Gegenwart von Metallkationen führt zu einer Änderung der Absorptionseigenschaften in Lösung: Die längstwellige Absorptionsbande verschiebt sich bathochrom und es tritt eine dritte Absorptionsbande bei 350 nm auf. Darüber hinaus induziert die Protonierung oder Metallkoordination Fluoreszenz um 520 nm (Abbildung 14). Die Fluoreszenz kann weiterhin permanent durch Quaternisierung des Indolstickstoffatoms sowohl in Lösung wie auch im Festkörper hervorgerufen werden.

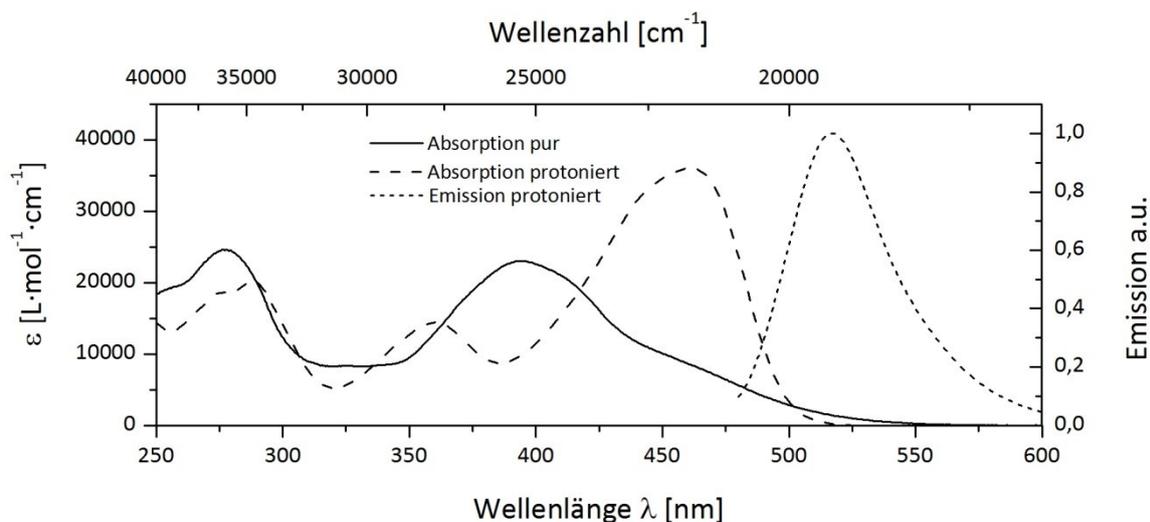


Abbildung 14: Absorptions- und Emissionseigenschaftenpektren des Pyranoindols **4a**, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_3$.

Im Verlauf meiner Masterarbeit sind weitere Derivate der 2,4-Diarylpyrano-[2,3-*b*]indole synthetisiert und photophysikalisch charakterisiert worden.¹⁵ Der Fokus lag dabei auf der Variation des Substituenten R².

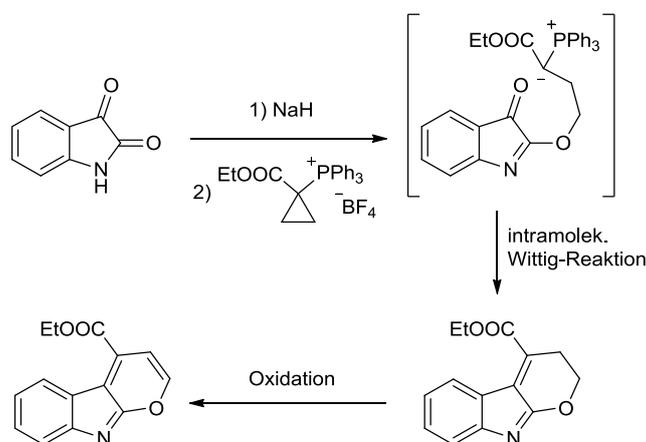
Setzt man als Donorsubstituenten ein tertiäres Amin ein, so kommt es bei der Protonierung oder Metallkoordination zusätzlich zu einem deutlichen Farbumschlag von orange nach violett. Ein Titrationsexperiment und Fluoreszenzmessungen lassen den Schluss zu, dass in diesem Fall ebenfalls das Indolstickstoffatom zuerst protoniert wird. Die zweite Protonierung bzw. Metallkoordination am Aminstickstoffatom bewirkt eine starke hypsochrome Verschiebung der UV/Vis-Absorptionsbanden, was mit einer Entfärbung einhergeht. Darüber hinaus ist nach der zweiten Protonierung bzw. Metallkoordination keinerlei Fluoreszenz mehr zu beobachten.

4.1.2 Pyranoindole in der Literatur

Indol ist der in der Natur am häufigsten vorkommende aromatische Heterocyclus und genießt seit nunmehr 150 Jahren großes Interesse in der chemischen Fachwelt.^{16,17} Trotz zahlreicher klassischer Synthesemethoden wie z.B. der *Fischer-Indolsynthese*¹⁸, der *Madelung-* und der *Reisert-Indolsynthese*¹⁹ steht die Entwicklung neuer Methoden zur Synthese und Funktionalisierung von Indolen immer noch im Fokus der aktuellen Forschung.^{20,21}

Über Vorkommen, Synthese und Verwendung von Pyrano[2,3-*b*]indolen sind in der Literatur jedoch nur vereinzelte Einträge zu finden.

Muchowski und *Nelson* berichteten 1980 von der unerwarteten Bildung eines Pyrano[2,3-*b*]indols bei der Reaktion von Isatin mit Carbethoxycyclopropyltriphenylphosphoniumtetrafluoroborat (Schema 9).²²

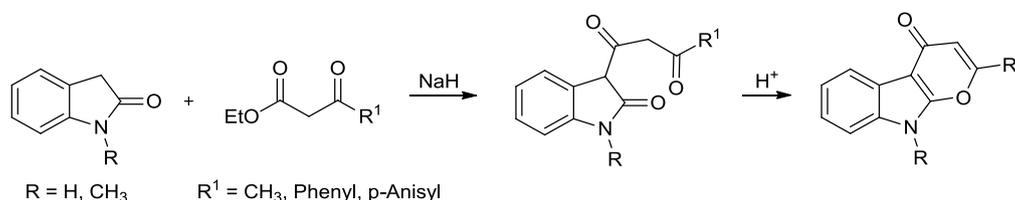


Schema 9: Bildung eines Pyrano[2,3-*b*]indols nach *Muchowski* und *Nelson*.

Zwei Dinge sind den Autoren nach ungewöhnlich und ungeklärt: 1) Üblicherweise findet die Alkylierung des Isatins am Stickstoffatom statt und nicht am Sauerstoffatom. 2) Die finale

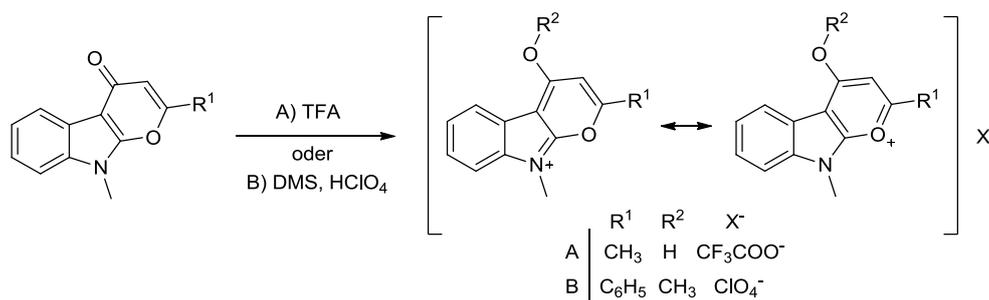
Oxidation zum Pyranoindol ist nicht einleuchtend, da die Reaktion unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt wurde.

Eiden und *Dobinsky* beschrieben 1974 die von Oxindolen ausgehende Synthese von Pyrano[2,3-*b*]indolonen (Schema 10).²³



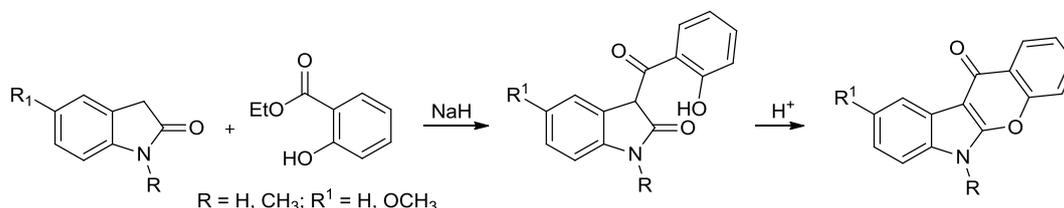
Schema 10: Synthese von Pyrano[2,3-*b*]indolonen.

Dabei wird das zuvor mit Natriumhydrid deprotonierte Oxindol mit einem β -Ketoester umgesetzt und anschließend unter sauren Bedingungen cyclokondensiert. Die Autoren konnten anhand von NMR-Spektren zeigen, dass die Pyrano[2,3-*b*]indolone in saurer Lösung (Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure) an der Carbonylgruppe protoniert vorliegen. Mit Hilfe von Dimethylsulfat gelang die Methylierung der Carbonylgruppe (Schema 11).



Schema 11: Protonierung (A) bzw. Methylierung (B) von Pyrano[2,3-*b*]indolon.

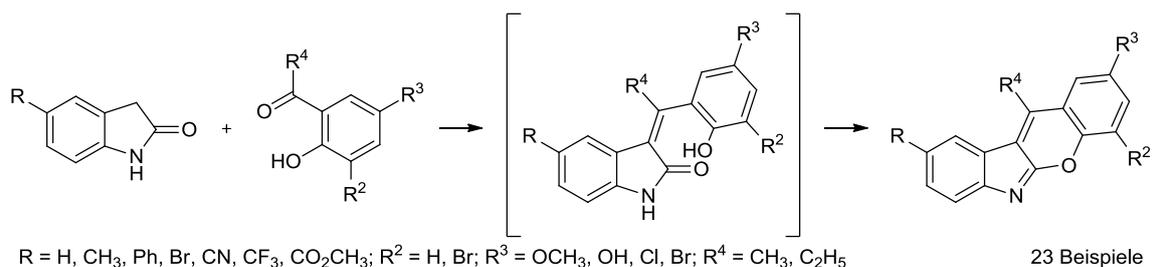
Auf ähnliche Weise ist der Zugang zu Benzopyrano[2,3-*b*]indolonen möglich (Schema 12).



Schema 12: Synthese von Benzopyrano[2,3-*b*]indolonen.

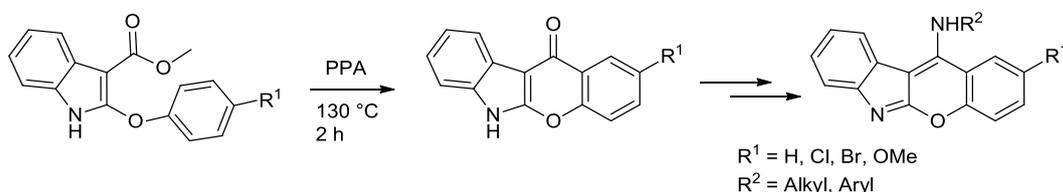
Statt eines β -Ketoesters wird ein Salicylsäureester als Elektrophil eingesetzt.

Gráczol-Fördös *et al.* konnten 2013 zeigen, dass der Einsatz von substituierten 2'-Hydroxyacetophenonen oder -propiophenonen auf vergleichbare Weise zur Bildung von Chromeno[2,3-*b*]indolen führt.²⁴



Schema 13: Synthese von Chromeno[2,3-*b*]indolen nach Gráczol-Fördös *et al.*.

Bei der in Schema 13 gezeigten Synthese handelt es sich um eine Ein-Topf-Reaktion, bei der Base (*N*-Butylamin) und Säure (Essigsäure) zu gleichen Teilen nebeneinander vorliegen. Der *Knoevenagel*-Kondensation schließt sich eine katalysierte Cyclokondensation an. *Inokuchi et al.* berichteten bereits 2012 von einem Zugang zu Chromeno[2,3-*b*]indolen, welcher im Artikel von *Gráczol-Fördös et al.* nicht genannt wird.²⁵



Schema 14: Zugang zu den Chromeno[2,3-*b*]indolen nach *Inokuchi et al.*.

Bei der Ringschlussreaktion handelt es sich um eine intramolekulare *Friedel-Crafts*-Acylierung mit Polyphosphorsäure (PPA). Nach der Chlorierung des Ketons mit Phosphorichlorid erfolgt eine nukleophile Substitution durch ein primäres bzw. sekundäres Amin. Die so synthetisierten Chromeno[2,3-*b*]indole weisen eine selektive antiproliferative Wirkung gegen bestimmte Blut-, Lungen- und Darmkrebszelllinien auf.

2014 beschrieben *Kobayashi et al.* die Strukturen und biologischen Aktivitäten der aus dem marinen Schwamm *Hyrtios sp* isolierten Alkaloide Hyrtimomine, von denen zwei ein Pyranoindolgrundgerüst aufweisen (Abbildung 15).^{26,27}

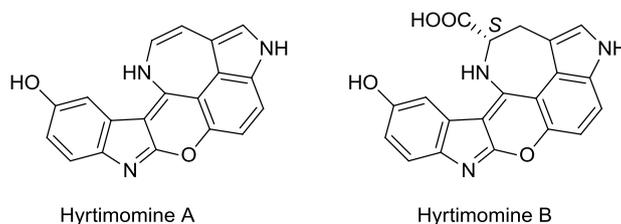


Abbildung 15: Hyrtimomine A und B nach *Kobayashi et al.* mit Pyranoindolgerüst.

Die Hyrtimomine A und B erweisen sich als wirksam gegenüber einer Auswahl von schädlichen Pilzen (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* und *Aspergillus niger*), sind

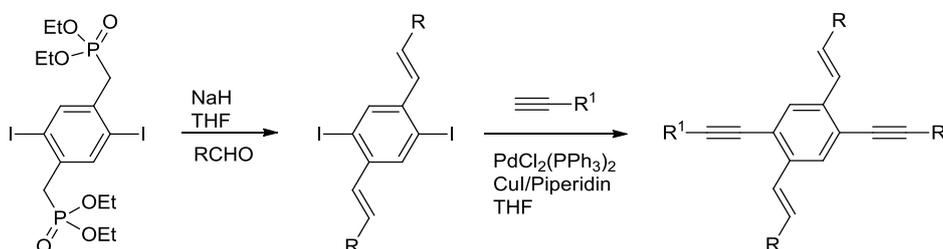
jedoch unwirksam gegenüber diversen getesteten Bakterienstämmen (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* und *Micrococcus luteus*).

4.1.3 Chemosensoren in der Literatur

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen funktionalisierten und funktionalen Chromophoren. Funktionalisierte Chromophore sind solche, bei denen Heteroatome oder funktionelle Gruppen an einen fluoreszenten Kern gebunden sind, statt Teil des Chromophorsystems zu sein. Funktionale Chromophore dagegen beinhalten in das π -Elektronensystem integrierte Heteroatome. Ein funktionaler Chromophor mit einem basischen Stickstoffatom oder einem phenolischen Sauerstoffatom reagiert auf die Anwesenheit eines Analyten (z. B. H^+ oder Metallkationen) mit einer signifikanten Änderung seiner photophysikalischen Eigenschaften.²⁸ Ein solches System wird als *Chemosensor* bezeichnet.

Kruziforme nach *Bunz*²⁹

Einen prominenten Vertreter der funktionalen Chromophore stellt die von *Bunz* und Mitarbeitern gefundene Stoffklasse der π -konjugierten Kruziforme (XF) dar. Diese Stoffklasse wird über einen zweistufigen *Horner-Sonogashira*-Prozess zugänglich (Schema 15).



Schema 15: Zweistufige Sequenz zur Synthese der Kruziforme nach *Bunz*.

Die Substitutionsmuster der Molekülachsen wurden systematisch variiert und die diversen Chromophore auf ihre photophysikalischen Eigenschaften untersucht. Im Zusammenspiel mit quantenmechanischen Rechnungen ergibt sich ein konsistentes Bild der elektronischen Eigenschaften der Kruziforme. Die verschiedenen Derivate der Kruziforme lassen sich anhand ihrer elektronischen Eigenschaften in zwei Klassen einteilen. Von einer Klasse C (congruent) Kruziform spricht man, wenn beide Achsen des Moleküls zugleich entweder Donor- oder Akzeptorsubstituenten tragen. In diesem Fall findet man eine annähernd gleichmäßige Verteilung der π -Koeffizienten im HOMO und auch im LUMO. Um eine Klasse D (disjoint) Kruziform handelt es sich, wenn eine Achse mit Akzeptor-, die andere Achse mit Donorsubstituenten versehen ist. Dadurch wird eine räumliche Trennung der Grenzorbitale erreicht. HOMO oder LUMO einer solchen Verbindung sind durch Protonierung oder Koordination mit einer Lewis-Säure beeinflussbar. Dadurch sind die Absorptions- und

Emissionseigenschaften der Kruziforme nahezu beliebig einstellbar. Bei Protonierung oder Koordination mit einer Lewis-Säure der Verbindungen I, II und III (Abbildung 16) kommt es in Abhängigkeit der elektronischen Eigenschaften der Substanzen zu verschiedenen Effekten.

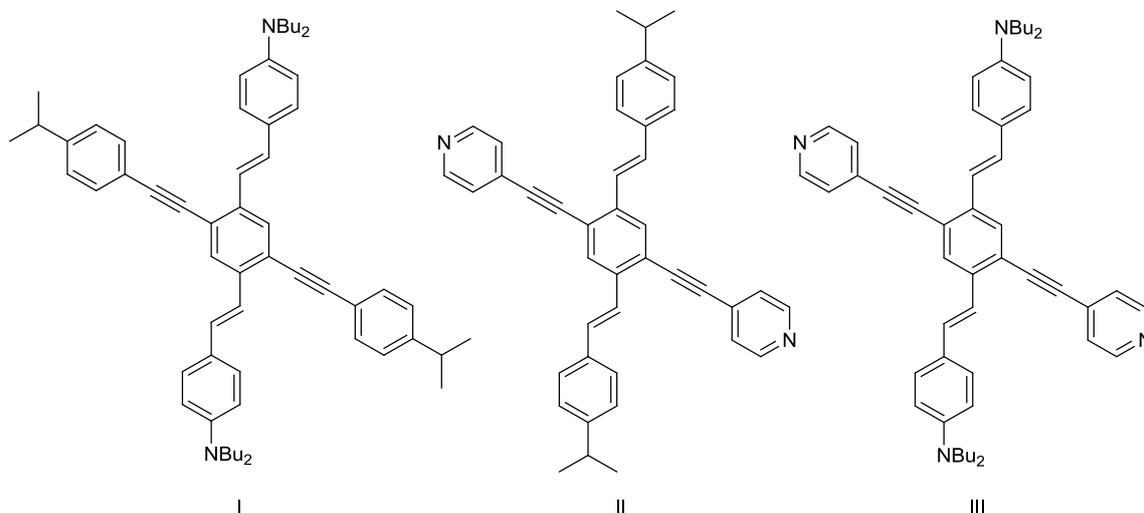


Abbildung 16: Verschiedene Kruziformen nach *Bunz*.

Verbindung I reagiert auf Protonierung mit Trifluoressigsäure mit einer hypsochromen Verschiebung des Absorptions- und Emissionsmaximums, da durch Protonierung der Anilingruppen das HOMO energetisch abgesenkt wird. Verbindung II hingegen zeigt einen bathochromen Shift in der Absorption und Emission nach Protonierung aufgrund der energetischen Absenkung des LUMO. Bei Verbindung III liegen im Gegensatz zu Verbindung I und II nun zwei verschiedenartige Stickstoffatome im Molekül vor. Es handelt sich hierbei um ein Klasse D Kruziform mit einer Donor- und einer Akzeptorachse. Die erste Protonierung erfolgt am basischeren Anilinstickstoff. Diese ruft eine Absenkung des HOMO und damit einen hypsochromen Shift in der Absorption und Emission hervor. Durch Zugabe eines weiteren Äquivalents an Trifluoressigsäure kommt es zur Protonierung am Pyridinstickstoffatom, was wiederum einen bathochromen Shift aufgrund der Absenkung des LUMO zur Folge hat. Abhängig vom *pH*-Wert lassen sich drei verschiedene Emissionsmaxima detektieren. Ähnliche Effekte beobachtet man bei Zugabe von Ca^{2+} , Mg^{2+} oder Zn^{2+} anstelle von Trifluoressigsäure. Durch Koordination an den basischen Stickstoffatomen sind auch sie in der Lage, die Grenzorbitale in ihrer energetischen Lage zu beeinflussen. Man beobachtet unterschiedliche Einflüsse bei Zugabe unterschiedlicher Metallkationen zu Derivaten, welche an der Styryl-Achse mit *N*-Hexylphenothiazinsubstituenten versehen sind (Abbildung 17).

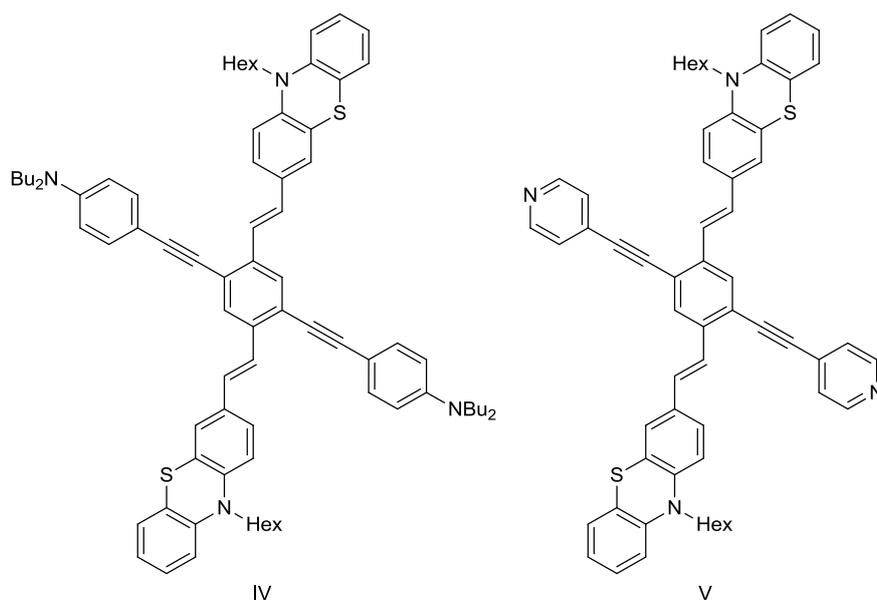


Abbildung 17: *N*-Hexylphenothiazin-substituierte Kreuziforme nach *Bunz* und *Müller*.³⁰

Während die Zugabe von Calciumionen zu Verbindung IV die Lage der Absorptions- und Emissionsbanden nur um wenige Nanometer verschiebt, bewirkt die Zugabe von Zinkionen eine bathochrome Verschiebung der Banden im UV/Vis- und Emissionsspektrum.

Die Zugabe von Magnesiumionen hingegen verursacht eine hypsochrome Verschiebung. Verbindung V reagiert auf Calciumionen, wie Verbindung IV, kaum. Durch Magnesiumzugabe kommt es ebenfalls zu einem hypsochromen Shift, wenn auch nicht so intensiv wie bei Verbindung IV. Die Zugabe von Zinkionen führt jedoch zur Fluoreszenzlöschung, da Zinkionen nur an die Pyridineinheit koordinieren, was zu einer Absenkung des LUMO führt. Der HOMO/LUMO Abstand ist daraufhin so gering, dass die Relaxation des angeregten Zustands strahlungslos erfolgt. Durch diese Eigenschaft ist Verbindung V in der Lage, Zinkionen selektiv in Gegenwart von Calcium und/oder Magnesiumionen nachzuweisen.

Annulene nach *Diederich*³¹

Diederich et al. untersuchten verschiedene Annulene. Das in Abbildung 18 gezeigte Octadehydro[12]annulen sowie das Dodecadehydro[18]annulen zeigen im UV/Vis-Spektrum eine intensive Charge-Transfer-Bande um 520 nm. Grund dafür ist ein intramolekularer Ladungstransfer der Dimethylanilingroupen auf den elektronenarmen Kohlenstoffkern.

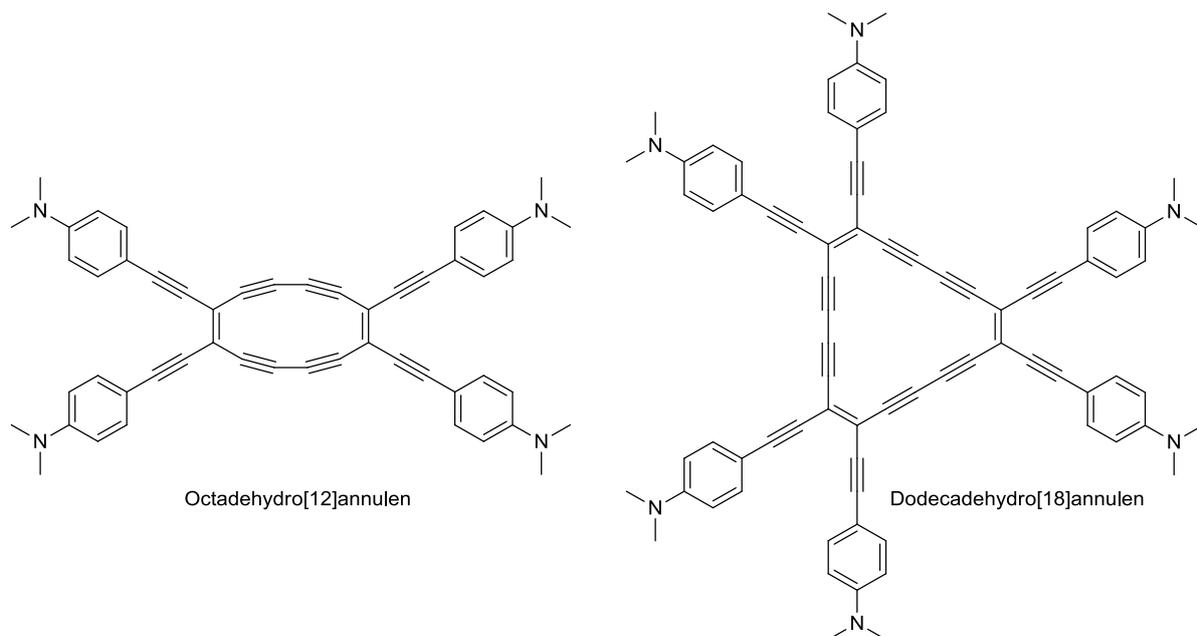
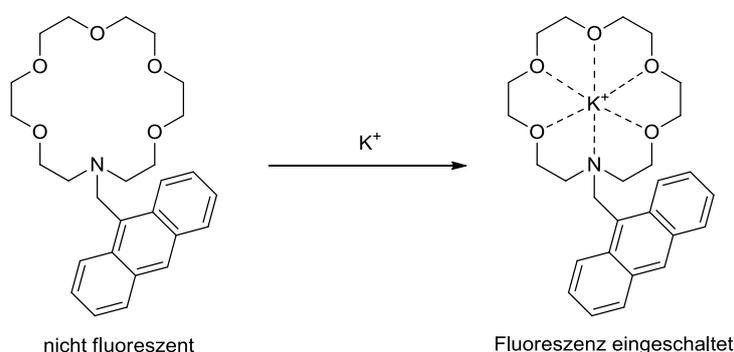


Abbildung 18: verschiedene Annulene nach *Diederich et al.*

Nach Protonierung der Anilinstickstoffe ist diese Bande nicht mehr vorhanden und das längstwellige Absorptionsmaximum liegt nun im Fall des Octadecahydro[12]annulens bei 380 nm, im Fall des Dodecadihydro[18]annulens bei 430 nm. Durch Neutralisation kann die Ausgangssituation wiederhergestellt werden. Dadurch stellt dieses System einen brauchbaren *pH*-Sensor dar.

Anthracenfluoreszenzchemosensor nach *de Silva*³²

Ein weiteres Beispiel für einen selektiven Sensor ist das von *de Silva* publizierte System. Es handelt sich um einen modifizierten 18-Krone-6-Ether, welcher in Anwesenheit von Kalium fluoresziert (Schema 16).



Schema 16: Selektiver K^+ -Chemosensor nach *de Silva*.

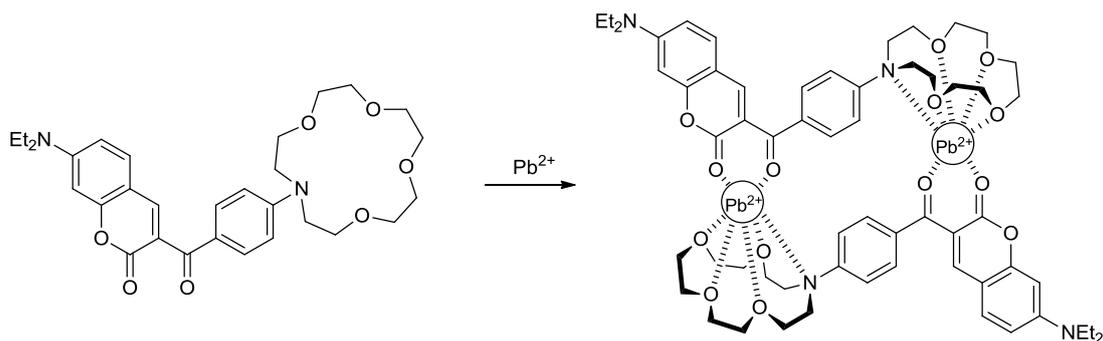
In Abwesenheit von Kalium ist das Molekül nicht fluoreszent, da nach der Anregung des Anthracens ein intramolekularer Elektronentransfer vom Stickstoffatom in die Elektronenlücke des Anthracens die Fluoreszenz löscht. Durch die Komplexbildung des

Metalls wird jedoch das Oxidationspotential des Stickstoffatoms verringert. Dadurch wird der Elektronentransfer zu einem energetisch ungünstigeren Deaktivierungspfad und somit die Fluoreszenz ausgelöst.

Selektiver Pb^{2+} -Chemosensor nach *Chen und Huang*³³

Die Detektion von Pb^{2+} in biologischen und umweltrelevanten Systemen ist aufgrund seiner Giftigkeit von großer praxisrelevanter Bedeutung.³⁴ Blei wird vom Menschen größtenteils über die Nahrung aufgenommen und nur sehr langsam wieder ausgeschieden. Eine chronische Bleivergiftung beeinträchtigt die Nerven- und Nierenfunktion sowie die Blutbildung durch Hemmung beteiligter Enzyme.³⁵

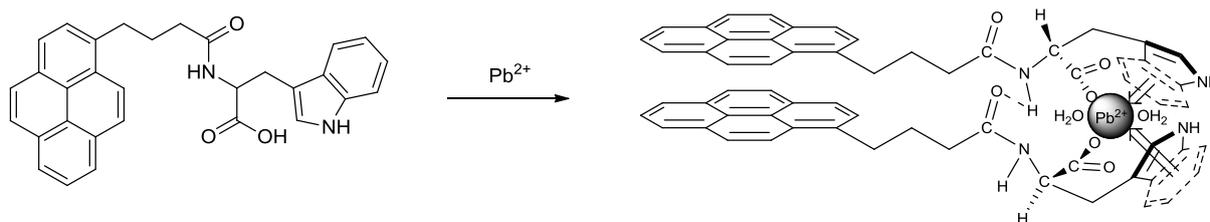
Der Ketoaminocumarin-Chemosensor von *Chen und Huang* besitzt wie das System von *de Silva* einen Kronenether als Rezeptoreinheit. Der Farbstoff zeigt eine 40-fache Verstärkung der Fluoreszenz in Gegenwart von Pb^{2+} -Ionen. Das System reagiert mit einer geringeren Fluoreszenzverstärkung auch auf Ba^{2+} - und Cu^{2+} -Ionen. *Chen und Huang* postulieren einen 2:2-Komplex durch die Chelatisierung des Kronenethers und des 1,3-Diketons (Schema 17).



Schema 17: Pb^{2+} -Chemosensor nach *Chen und Huang*.

Selektiver Pb^{2+} Fluoreszenzchemosensor auf Tryptophan-Pyren-Basis nach *Wu et al.*³⁶

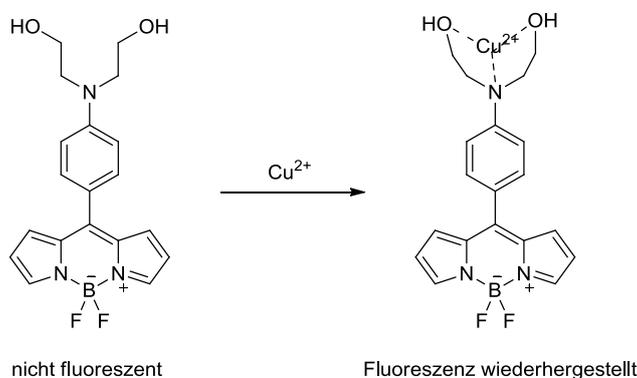
Ein weiteres System für die selektive und sensitive Detektion von Pb^{2+} -Ionen in wässrigen Medien stellt das System von *Wu et al.* dar. Die Komplexbildung geht hierbei von einer Tryptophaneinheit aus, während ein angeknüpftes Pyrenmolekül den Fluoreszenzemitter darstellt. In Gegenwart von Pb^{2+} -Ionen kommt es zur Bildung eines Komplexes, bei dem zwei Pyreneinheiten übereinander gestapelt vorliegen (Schema 18).

Schema 18: Pd²⁺-Chemosensor nach *Wu et al.*

Während das Pyrenmonomer zwei Emissionsmaxima bei 377 bzw. 420 nm aufweist, ist die Emissionswellenlänge des Excimers bathochrom verschoben ($\lambda_{em.} = 470 \text{ nm}$). Die Komplexbildung geht mit der Löschung der Monomerabsorption und dem Erscheinen der Excimer-Emissionsbande einher. Die Präsenz anderer Metallkationen (Ca^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , K^+ , Mg^{2+} , Na^+ , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} und Zn^{2+}) induziert keine Komplexbildung. Lediglich Cr^{3+} und Cu^{2+} -Ionen verringern die Sensitivität des Systems in geringem Maße. Das Detektionslimit liegt bei $0.15 \mu\text{M}$ und damit im praxisrelevanten Bereich ($0.02\text{-}1.0 \mu\text{M}$) für die Bleianalyse in wässrigen Medien.³⁴ Die Indoleinheit spielt bei der Detektion der Bleiionen eine entscheidende Rolle: Tauscht man diese durch eine Benzoleinheit aus, wird in Gegenwart von Pb^{2+} -Ionen zwar die Löschung der Monomer-Fluoreszenzbanden beobachtet, nicht jedoch die Verstärkung der Emissionsbande des Excimers.

BODIPY-Fluoreszenzchemosensor nach *Yoon et al.*³⁷

Ähnlich dem System von *de Silva* berichteten *Yoon et al.* von einem selektiven System, das in Gegenwart von Cu^{2+} -Ionen oder Pb^{2+} -Ionen fluoresziert. Hier dient eine *N,N*-Bis-(2-Hydroxyethyl)-anilingruppe als Rezeptor. Dieser ist an einen BODIPY-Fluorophor gebunden, dessen Fluoreszenz im nicht koordinierenden Zustand durch einen intramolekularen Elektronentransfer, analog zu *de Silva*, gelöscht wird (Schema 19).

Schema 19: Cu²⁺-Chemosensor nach *Yoon et al.*

Inzwischen sind eine Reihe von BODIPY-basierten Fluoreszenzsensoren entwickelt worden. Darunter solche, die sich zum Nachweis von Natrium-, Zink-, Calcium-, Silber- und

Quecksilberkationen eignen. Sogar Sensoren zur Detektion von Stickstoffmonoxid oder Fluoridionen wurden auf Basis dieses Prinzips hergestellt.³⁸

Dualer, selektiver Chemosensor mit Indol als Fluoridrezeptor nach *Britto et al.*³⁹

Britto et al. synthetisierten und untersuchten ein fluoridsensitives System mit Indol als Rezeptoreinheit. Dabei handelt es sich um einen ICT-Farbstoff (ICT = intramolekularer Ladungstransfer), bei dem die Indoleinheit als elektronenreicher Donor und ein Cyanochinazolinon als Akzeptor verwendet wird (Abbildung 19).

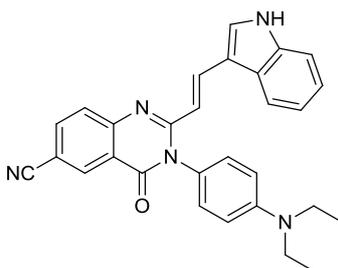


Abbildung 19: Indolbasierter Fluoridchemosensor nach *Britto et al.*

Die Autoren gehen von einer Deprotonierung des Indols durch Fluoridionen (begünstigt durch den Elektronenzug der Cyanochinazolinoneinheit) aus, woraus eine Verstärkung der ICT-Absorptionsbande resultiert. Die Deprotonierung des Indols, der abschirmende Effekt der deprotonierten Indoleinheit sowie die Bildung von $F-H-F^-$ wurden anhand verschiedener NMR-Experimente verfolgt.

Die Absorption der Farbstofflösung (DMSO) verschiebt sich durch Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid oder Cäsiumfluorid stark bathochrom. Die Absorptionsänderung der Lösung ist mit dem bloßen Auge verfolgbar, der Farbeindruck ändert sich von gelb nach rot. Während die Farbstofflösung als solche nur eine unbedeutende Emission aufweist, wird diese in Gegenwart von Fluoridionen deutlich bathochrom verschoben und signifikant verstärkt (Detektionslimit $F^- \sim 1.1 \mu M$). Die Emission des Systems wird in geringem Maß auch durch Acetationen beeinflusst, die Absorption ist davon jedoch nicht betroffen. Im Gegensatz dazu stört die Anwesenheit von $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , Cl^- , Br^- , I^- , SCN^- und NO_3^- die Fluoriddetektion nicht.

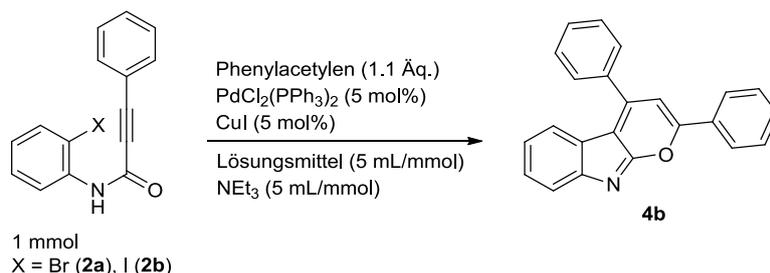
4.2 Ergebnisse und Diskussion

4.2.1 Pyranoindolsynthese: Variation verschiedener Reaktionsparameter

2-Iodphenylpropiolamide reagieren unter Palladium/Kupfer-Katalyse mit einem Alkin in einer Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zu 2,4-Diarylpyranoindolen (Schema 8, S.22). Voraussetzung für den finalen Ringschluss zum Pyranoindol ist eine erhöhte Reaktionstemperatur (90 °C).

Durch die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels sollte die Reaktionstemperatur mit Aussicht auf höhere Ausbeuten weiter gesteigert werden. Weiterhin sollte die Möglichkeit auf eine Ein-Topf-Sequenz sowie der Einsatz von bromierten statt iodierten Phenylpropiolamiden als Startmaterial überprüft werden. Verschiedene Palladiumkatalysatoren sowie der Einfluss der Base auf die Ringschlussreaktion wurden durch *J. Schönhaber* untersucht¹³.

Für die Variation der Reaktionsbedingungen diente die Synthese des Pyranoindols **4b** als Referenzreaktion (Schema 20).



Schema 20: Synthese von Pyranoindol **4b** als Referenzreaktion.

Die Reaktion erfordert mit einer Konzentration von 0.1 mol/L relativ viel Lösungsmittel, da bei der Kreuzkupplung große Mengen Ammoniumsalz anfallen, die unter Umständen das Rühren der Lösung verhindern. Lösungsmittel und Triethylamin wurden nicht getrocknet und im Verhältnis 1:1 eingesetzt. Die Katalysatormenge betrug je 5 mol% Dichlorobis(triphenylphosphan)-palladium (II) und 5 mol% Kupfer-(I)-iodid bezogen auf das Substrat. Da die Reinigungsmethode einen wesentlichen Einfluss auf die Ausbeute der Pyranoindole hat, wurde die Säulenchromatographie durch eine Chromatographieanlage der Firma Biotage (Modell SP4) standardisiert.

In Tabelle 1 sind die isolierten Ausbeuten unter Variation der Reaktionsbedingungen aufgeführt.

4.2.1 Pyranoindolsynthese: Variation verschiedener Reaktionsparameter

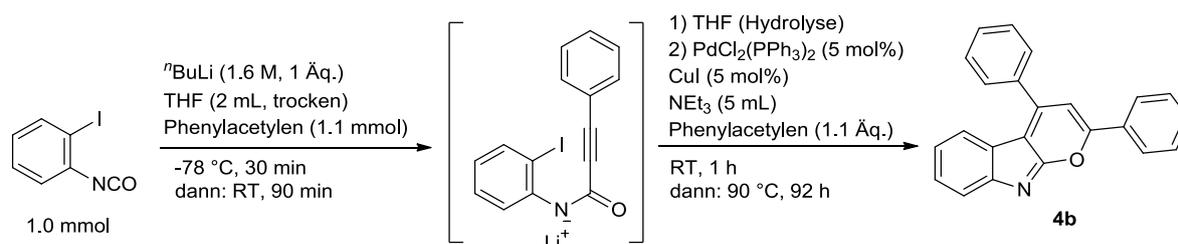
Tabelle 1: Einfluss verschiedener Reaktionsparameter auf die Bildung von Pyranoindol **4b**.

#	Amid	Lösungsmittel	Temperatur/Reaktionszeit	isolierte Ausbeute
1	2b	THF	RT/1 h, 90 °C/44 h	46 %
2	"	1,4-Dioxan	RT/1 h, 90 °C/44 h	53 %
3	"	1,4-Dioxan	RT/1 h, 120 °C/44 h	30 %
4 ^a	"	THF	RT/1 h, 90 °C/ 92 h	22 %
5	2a	THF	RT/48 h, 90 °C/72 h	< 5 %
6 ^b	"	DCM	RT/48 h, 50 °C/96 h	viel Startmaterial übrig
	dann	THF	90 °C/72 h	Produkt identifiziert

^a Ein-Topf-Reaktion (siehe Schema 21), Produkt nicht rein.

^b DCM entfernt, THF zugegeben. **4b** per DC detektiert, nicht isoliert.

Durch die Verwendung von 1,4-Dioxan statt THF als Lösungsmittel konnte die Ausbeute bei gleicher Reaktionstemperatur um 7 % gesteigert werden. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur von 90 auf 120 °C resultiert in einer deutlich niedrigeren Ausbeute, wobei sich die Anzahl der Nebenprodukte erhöht (dünnschichtchromatographische Analyse). Schema 21 zeigt die Ein-Topf-Synthese von Pyranoindol **4b** ausgehend von 2-Iodphenylisocyanat.



Schema 21: Ein-Topf-Sequenz zur Bildung von Pyranoindol **4b**.

Zunächst wurde das Amid **2b** auf literaturbekannte Weise generiert.¹³ Die Hydrolyse des Lithiumamids erfolgt durch Wasserrückstände im eingesetzten THF: Nach Zugabe des THF war ein sofortiger Farbumschlag von dunkelblau nach dunkelrot zu beobachten. Trotz verlängerter Reaktionszeit konnten nach der Säulenchromatographie nur 22 % des gewünschten Produktes verunreinigt mit Spuren von Nebenprodukten isoliert werden.

Bei der Reaktion von *N*-(2-Bromphenyl)-3-phenylpropionamid (**2a**) mit Phenylacetylen unter den üblichen Reaktionsbedingungen wurde trotz verlängerter Reaktionszeit kein Pyranoindol gebildet. Der Großteil des Startmaterials wird nicht umgesetzt. Der Grund dafür ist die vergleichsweise höhere Barriere der oxidativen Addition des Arylbromids (verglichen mit einem Aryliodid) an den Palladiumkatalysator, welche den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt einer Kreuzkupplung darstellt.⁴⁰

Laut *J. Nordmann* hat sich Dichlormethan als gut geeignetes Lösungsmittel in der *Sonogashira*-Reaktion sowie dessen kupferfreien Variante erwiesen.⁴¹ Daher wurde die Reaktion von *N*-(2-Bromphenyl)-3-phenylpropionamid (**2a**) mit Phenylacetylen in Dichlormethan wiederholt. Hierbei wird das Substrat innerhalb von drei Tagen bei

Raumtemperatur kaum verbraucht. Eine Temperaturerhöhung auf 50 °C induziert die Bildung des Zwischenproduktes, jedoch ist die Temperatur für den Cyclisierungsschritt nicht hoch genug und durch den Siedepunkt des Dichlormethans begrenzt. Die Kupplung läuft außerdem immer noch sehr langsam ab: Nach vier Tagen ist das Ausgangsmaterial nicht vollständig umgesetzt.

Der Austausch des Lösungsmittels durch THF nach dem Kupplungsschritt ist möglich, jedoch nicht besonders elegant. Das Produkt konnte in diesem Fall dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen werden, jedoch wurde die Bildung mehrerer unidentifizierter Nebenprodukte festgestellt (Eintrag 6).

Fazit

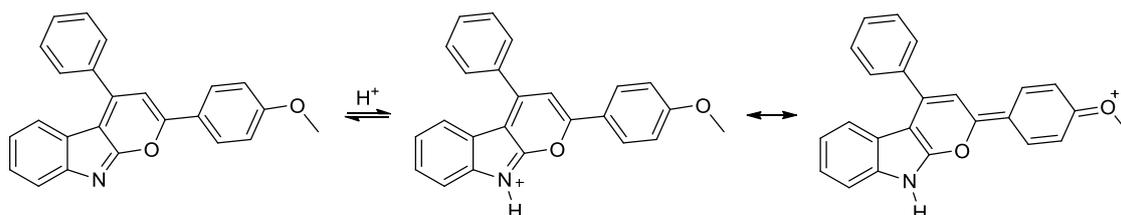
Grundsätzlich kann die Synthese der Pyranoindole auch im Ein-Topf-Verfahren, sowie ausgehend von Bromiden erfolgen. Beide Varianten führen allerdings zu signifikanten Ausbeuteverlusten. Weiterhin erhöht sich die Anzahl an Nebenprodukten, welche die Isolierung und Reinigung des gewünschten Produktes deutlich erschweren.

N-(2-Bromphenyl)-3-phenylpropiolamid reagiert in THF nicht und in Dichlormethan sehr langsam. Die Cyclisierung zum Pyranoindol findet in Dichlormethan nicht statt, so dass ein Lösungsmittelwechsel zwischen Kupplung und Cyclisierung nötig ist.

Der Einsatz von 1,4-Dioxan anstatt THF als Lösungsmittel begünstigt die Ausbeute in moderatem Maß, wobei eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 120 °C die Bildung einer Vielzahl nicht identifizierter Nebenprodukte induziert.

4.2.2 Einfluss elektronenziehender Gruppen auf die Pyranoindolsynthese

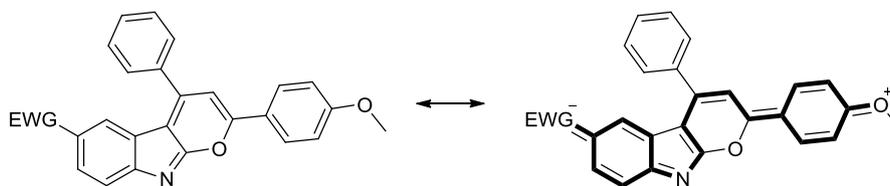
Die Struktur der 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole beinhaltet ein elektronisches *Push-Pull*-System. Die Pyranoindoleinheit fungiert hierbei als Akzeptor, während der Arylrest in 2-Position die Funktion des Donors einnimmt. Der Donorcharakter kann durch die Wahl geeigneter Substituenten am Arylrest verändert werden. Die Akzeptoreigenschaften der Pyranoindoleinheit lassen sich durch Protonierung oder Alkylierung beeinflussen (Schema 22).



Schema 22: Manipulation des Akzeptorendes durch Protonierung.

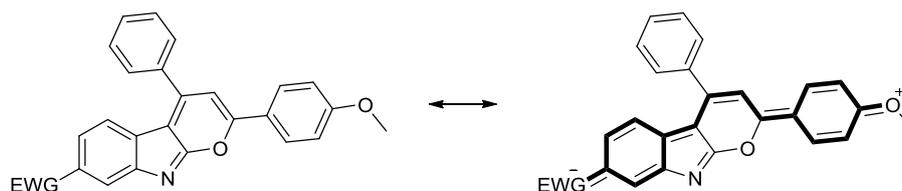
Das Phenylfragment des Indolheterocyclus' ist an dem *Push-Pull*-System nicht elektronisch beteiligt. Durch Substitution mit einer elektronenziehenden Gruppe (EWG) in 6- und 7-Position entstünde ein größeres, konjugiertes Donor-Akzeptorsystem unter vollständiger Einbeziehung des Indolheterocyclus.

Eine elektronenziehende Gruppe in 6-Position führt zu einer verlängerten Konjugation unter Beteiligung der Doppelbindung am Indolstickstoffatom (Schema 23).



Schema 23: Konjugation nach Substitution in 6-Position.

Dies ist bei Substitution in 7-Position nicht der Fall: Die Elektronen der Doppelbindung am Indolstickstoffatom sind nicht an der Konjugation des *Push-Pull*-Systems beteiligt (Schema 24).

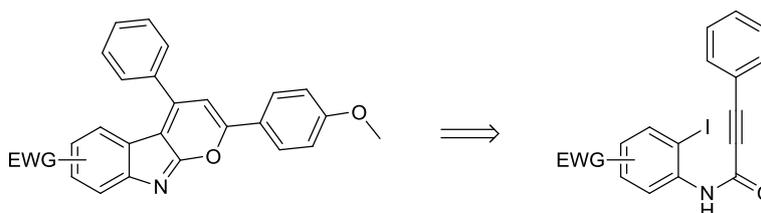


Schema 24: Konjugation nach Substitution in 7-Position.

Aus diesem Grund sollten beide Zielstrukturen unterschiedlich auf Protonierung am Indolstickstoffatom reagieren. Im oberen Fall (Schema 23) wird die Konjugation zur elektronenziehenden Gruppe durch Protonierung unterbrochen, während im unteren Fall eine Konkurrenzsituation zwischen zwei Akzeptorfunktionalitäten entsteht. Voraussetzung in beiden Fällen ist, dass die Protonierung weiterhin bevorzugt am Indolstickstoffatom stattfindet.

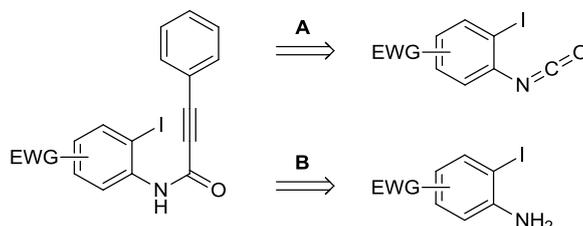
Synthese

Die Synthese der Pyranoindole liefert generell Ausbeuten bis 50 % oder niedriger. Bisher ist keine Methode bekannt, diese Systeme im Nachhinein gezielt am Indolring zu modifizieren. Elektrophile reagieren bevorzugt mit dem Indolstickstoffatom (s. Kapitel 0, S. 81). Daher müssen (elektronenziehende) Substituenten, die im Zielmolekül vorhanden sein sollen, zuvor eingeführt werden. Die retrosynthetische Analyse führt vom Pyranoindol zum Propiolsäureamid (Schema 25).



Schema 25: Retrosynthetische Analyse substituierter Pyranoindole.

Das Propiolsäureamid ist entweder vom entsprechend substituierten Isocyanat durch nukleophilen Angriff eines Acetylids (Schema 26, Route **A**) oder von 2-Iodanilin durch eine T3P[®]-vermittelte Amidierungsreaktion (Schema 26, Route **B**) aus zugänglich.



Schema 26: Retrosynthetische Analyse substituierter Propiolsäureamide.

Für die Synthese nach Route **A** werden substituierte 2-Iodbenzoesäurechloride benötigt, welche kommerziell nicht erhältlich sind. Diese sind zwar durch die Chlorierung der entsprechenden Benzoesäure z. B. mit Thionyl- oder Oxalylchlorid zugänglich, die Isocyanate müssen nach der Herstellung jedoch destilliert werden und sind unter Umständen hydrolyseempfindlich. Darüber hinaus wird bei der Reaktion des Acetylids mit dem Isocyanat Butyllithium verwendet, welches eine wasserfreie Reaktionsumgebung erfordert.

Da die Synthese einer Auswahl von Propiolsäureamiden auf diesem Weg hohen Aufwand und wenig Eleganz bedeutet, wurde die T3P[®]-vermittelte Amidierungsreaktion (Schema 26, Route **B**) als Alternative gewählt.

Bei T3P[®] (Abbildung 20) handelt es sich um cyclisches Propanphosphonsäureanhydrid, welches zur Reaktivitätssteigerung bei nukleophilen Substitutionsreaktionen eingesetzt werden kann.

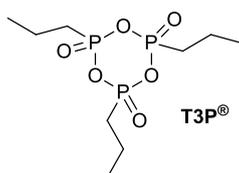
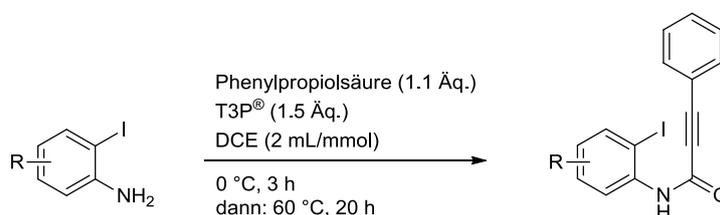


Abbildung 20: T3P[®].

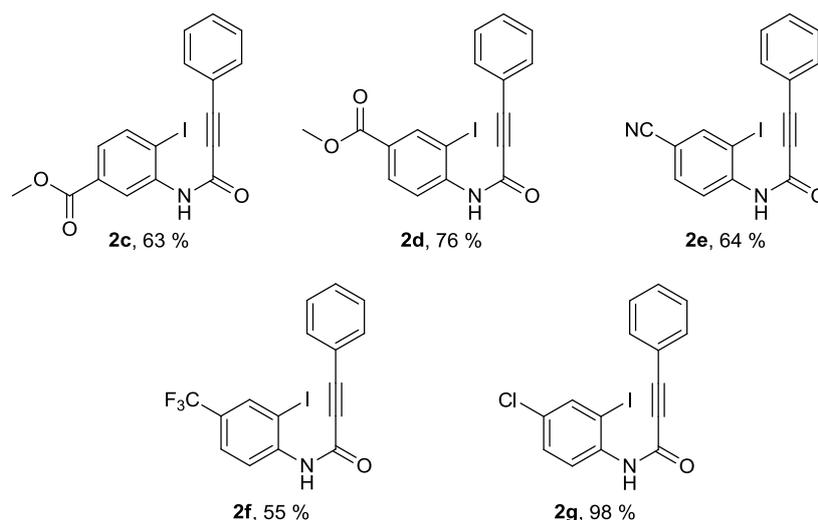
Aufgrund der hohen Oxophilie des Phosphors reagiert die Propiolsäure mit dem T3P[®]. Das entstehende gemischte Anhydrid ist deutlich reaktiver als die Propiolsäure. In Anwesenheit eines Amins (bzw. Anilins) kommt es je nach Nukleophilie des Amins bereits ab 0 °C zur Amidierung.

Phenylpropionsäure sowie eine gute Auswahl an substituierten 2-Iod/Bromanilinen sind kommerziell erhältlich. Es handelt sich dabei um unempfindliche und ungiftige Feststoffe. Die T3P[®]-vermittelte Amidsynthese ist in Schema 27 gezeigt.



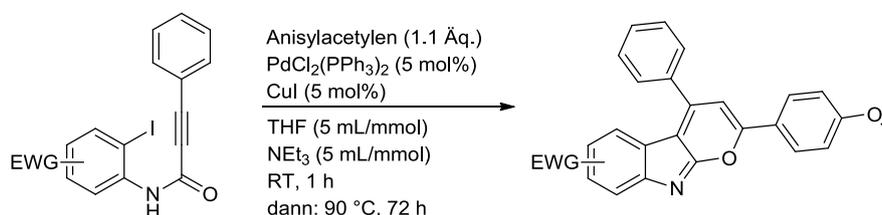
Schema 27: Synthese substituierter 2-Iodphenyl-phenylpropionsäureamide.

Phenylpropionsäure wird zusammen mit dem entsprechend substituierten Anilin vorgelegt und gelöst. Anschließend erfolgt die tropfenweise Zugabe von 50 %-iger T3P[®]-Lösung. Nach der säulenchromatographischen Reinigung ist bei einigen Derivaten ein Umkristallisationsschritt nötig, um die Amide elementaranalysenrein zu isolieren. Abbildung 21 zeigt die auf diese Weise hergestellten substituierten Propionsäureamide, die in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten wurden.

Abbildung 21: Nach Schema 27 synthetisierte Propiolsäureamide **2** und isolierte Ausbeuten.

Von den dargestellten Propiolsäureamidien ist **2g** das einzige in der Literatur bekannte. 2005 wurde dies von *Player et al.* auf ähnliche Weise synthetisiert.⁴² Zur Aktivierung der Propiolsäure verwendeten die Autoren Oxalylchlorid statt T3P[®].

Die Propiolsäureamide **2c-2g** wurden zusammen mit Anisylacetylen in der Pyranoindolsynthese eingesetzt (Schema 28).^a Dabei wurden getrocknete Lösungsmittel verwendet, welche durch fünfminütiges Einleiten von Stickstoff entgast wurden. Die Zugabe der Base erfolgte stets zuletzt.



Schema 28: Synthesebedingungen der "elektronenarmen" Pyranoindole.

Alle substituierten Amide werden unter den gezeigten Bedingungen umgesetzt.

Die Reaktion des Amids **2e** führt anhand der dünnschichtchromatographischen Untersuchung zu einer undefinierten Mischung zahlreicher Reaktionsprodukte, aus der weder ein Hauptprodukt noch ein Pyranoindol isoliert werden konnte. Bereits nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur sind durch dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle fünf „Spots“ auszumachen.

Bei der Reaktion von **2f** kommt es zur Bildung eines nicht identifizierten Produktes. Ein Pyranoindol ist bei der Reaktion nicht entstanden. Im ¹H-NMR-Spektrum zeigt sich ein scharfes Singulett im aliphatischen Bereich, welches anhand seines Integrals und seiner

^a Ausnahme **2f**: Phenylacetylen statt Anisylacetylen.

Verschiebung ($\delta = 2.83$) einer Methylgruppe zuzuordnen ist. Dessen Herkunft ist unklar, da **2f** nicht mit Anisylacetylen sondern mit Phenylacetylen umgesetzt wurde. Ein entsprechendes Signal findet sich auch im ^{13}C -Spektrum bei $\delta = 19.2$. **2f** zeigt im ^{13}C -NMR-Spektrum ein zum Quartett aufgespaltenes Signal. Verantwortlich dafür ist die ^1J -Kohlenstoff-Fluor-Kopplung: Da Fluor einen Kernspin von $\frac{1}{2}$ aufweist, ergibt sich ein zum Quartett aufgespaltenes Signal für den Kohlenstoffkern der CF_3 -Gruppe. Ein entsprechend aufgespaltenes CF_3 -Signal fehlt im ^{13}C -NMR-Spektrum des isolierten Produkts. Die Umkristallisation aus Ethanol führte zu einem signifikanten Qualitätsverlust der $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren, weshalb die Identifikation des Produktes aufgegeben wurde.

2g reagiert mit Anisylacetylen zu einem Produktgemisch, welches auf der Dünnschichtplatte nach einem einzelnen Produkt aussieht. Nach dreimaliger Säulenchromatographie sind im ^1H -NMR noch immer Verunreinigungen und zwei Signale im aliphatischen Bereich auszumachen, in dem nur eines zu sehen sein sollte (das der Methoxygruppe). Da sich im aromatischen Bereich zu viele Signale überlagern, ist eine Auswertung nicht möglich. Es ist davon auszugehen, dass es sich um mindestens zwei nicht voneinander trennbare Produkte handelt. Womöglich handelt es sich dabei um die beiden Isomere der Pyranoindolvorstufe.

Bei der Reaktion von **2c** entsteht kein Pyranoindol. Stattdessen wurde die Formierung beider Isomere des Inylidendiindolonvorläufers beobachtet, welche nicht voneinander getrennt werden konnten. Weiterhin wurde ein bisher unbekanntes Nebenprodukt isoliert, dessen Struktur mit Hilfe von Röntgenkristallstrukturanalyse identifiziert wurde (Abbildung 22).

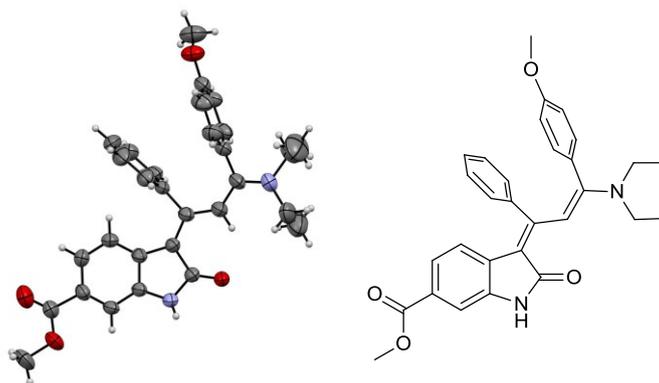


Abbildung 22: ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur und Lewis-Struktur von **3c**.

Am Aufbau der Elementarzelle des Kristalls von **3c** sind zwei Moleküle beteiligt (Abbildung 23).

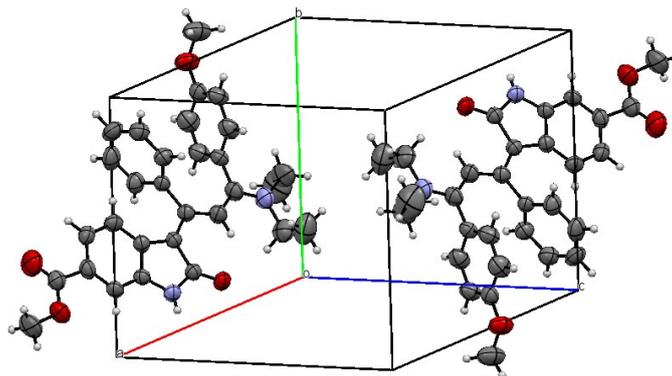
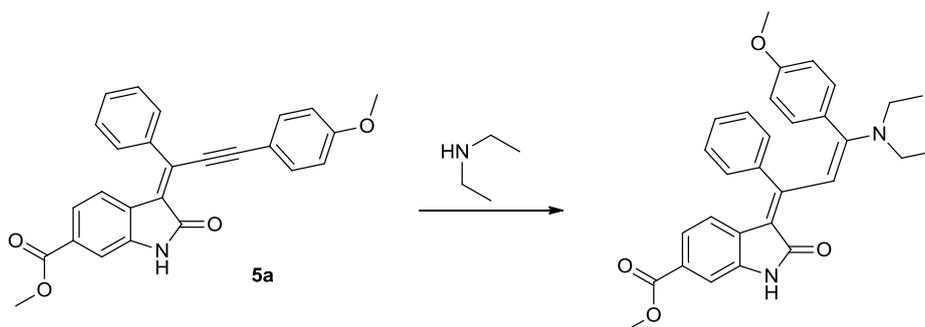


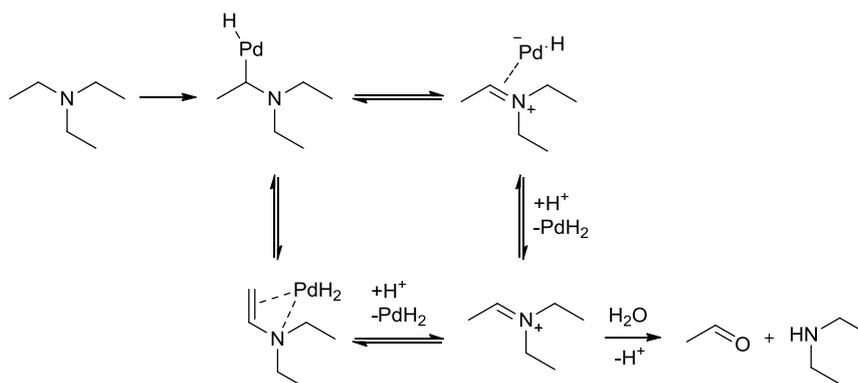
Abbildung 23: ORTEP-Darstellung der Elementarzelle von **3c**. Das Produkt bildet ein triklinen Kristallsystem, die Raumgruppe ist $P\bar{1}$. Die Elementarzelle enthält zwei Formeleinheiten.

Produkt **3c** sieht aus wie das Reaktionsprodukt einer *Michael*-Addition von Diethylamin an der Dreifachbindung der Indolinonzwischenstufe **5a** (Schema 29). Die Reaktivität als *Michael*-Akzeptor ist für die Inylidendihydroindolone nicht unüblich (siehe Kapitel 4.2.5, S. 71-72).



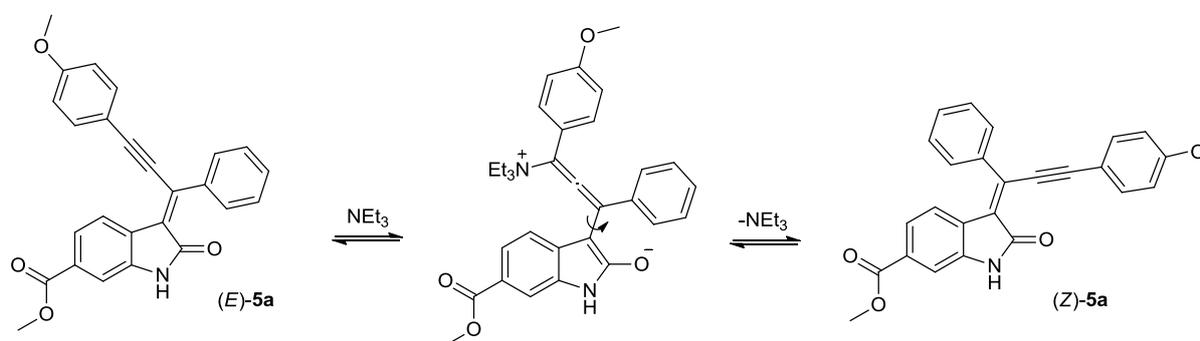
Schema 29: Vorgeschlagener Bildungsmechanismus für **3c**.

Diethylamin wurde der Reaktion zwar nicht zugesetzt, seine Anwesenheit lässt sich jedoch vor dem Hintergrund der Reaktionsbedingungen erklären. Nach *Walker et al.* kommt es in Anwesenheit von Wasser unter den Reaktionsbedingungen (erhöhte Temperatur, Palladiumkatalysator) zur Spaltung des tertiären Amins in ein Sekundäres, einen Aldehyd und Wasserstoff (Schema 30).⁴³

Schema 30: Mechanismus der palladiumkatalysierten Aminspaltung.⁴³

Die gebildete Menge desamins hängt von der verfügbaren Wassermenge ab. Da der Reaktion kein Wasser zugesetzt wurde, sollten nur Spuren von Wasser geringe Mengen Diethylamin erzeugen. Dies erklärt zugleich die geringe Ausbeute von 3 %.

Die (*E/E*)-Konfiguration der Doppelbindungen ist konsistent mit den Erkenntnissen von *Dr. D. M. D'Souza*, *Dr. C. Muschelknautz* und *Dr. M. Denißen*: Von zwei möglichen Indolonzwischenstufenisomeren ist (*Z*)-**5a** das thermodynamisch stabilere. Die (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung von **5a** wird durch den reversiblen nukleophilen Angriff des Triethylamins an das *Michael*-System ermöglicht (Schema 31).^{44, 46, 66}

Schema 31: Basenkatalysierte (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung der Inylidendiindolone.

Durch quantenchemische Rechnungen von *Dr. J. Nordmann* konnte gezeigt werden, dass die anschließende *syn*-Addition des sekundärenamins ebenfalls stereospezifisch erfolgt. Das resultierende (*E/E*)-Diastereomer stellt das thermodynamisch günstigere Produkt dar. Durch π - π -Wechselwirkungen der vincinalen Arylsubstituenten wird dieses Diastereomer zusätzlich stabilisiert.⁴⁵

Die Reaktion von **2d** unter analogen Bedingungen führt zum analogen Produkt **3d** (Abbildung 24), welches anhand von ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie identifiziert wurde. Die Ausbeute ist hier aus den gleichen Gründen mit 2 % ebenfalls sehr gering. Da **3d** auf die gleiche Weise wie (*E/E*)-**3c** entstanden ist, wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei

ebenfalls um das (*E/E*)-konfigurierte Produkt handelt. Ein Pyranoindol wurde bei dieser Reaktion ebenfalls nicht gebildet.

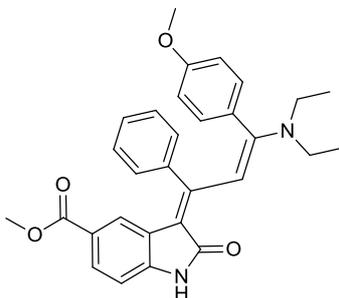


Abbildung 24: Produkt (*E/E*)-**3d**.

Fazit

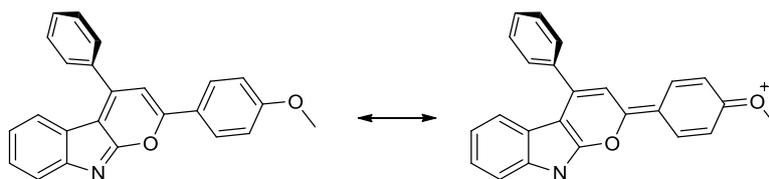
Für die Synthese am Indolcyclus substituierter Pyranoindole wurden vier neue Propiolsäureamide (**2c-2f**) in moderaten bis guten Ausbeuten und ein literaturbekanntes Amid (**2g**) synthetisiert.

Bei der Reaktion jedes einzelnen Amids mit Anisylacetylen (bzw. Phenylacetylen) wird das eingesetzte Ausgangsmaterial verbraucht, jedoch in keinem Fall das erwartete Pyranoindol gebildet. **2e** reagiert zu einer Vielzahl nicht identifizierter Produkte. **2f** bildet ein Produkt, welches sich nicht sauber isolieren lässt und dessen Reinheit sich durch Umkristallisation signifikant verschlechtert statt sich zu verbessern. **2g** reagiert (hauptsächlich) zu einem untrennbaren Gemisch zweier Substanzen, welche anhand eines Dünnschichtchromatogramms als die (*E*)- und (*Z*)-Isomere der Indolonvorstufe identifiziert wurden.

2c und **2d** bilden ebenfalls beide Isomere der Indolonvorstufe. Ein weiteres Produkt, was zunächst für das gewünschte Pyranoindol gehalten wurde, erwies sich als das Resultat einer *Michael*-Addition der Zwischenstufe aus **2c** und *in situ* gebildetem Diethylamin. Die Struktur des Produktes (*E/E*)-**3c** wurde durch Röntgenkristallstrukturanalyse bewiesen. **2d** bildet auf die gleiche Weise das analoge Produkt (*E/E*)-**3d**.

4.2.3 Methoxysubstituierte Pyranoindole – Synthese, Spektroskopie und Titration

Die 2,4-Diarylpyranoindole tragen zwei aromatische Reste am Pyranoindolgerüst. Wie die Röntgenkristallstrukturanalyse zeigt, ist der Arylrest in 4-Position am Pyranoindol im Festkörper um 58° verdrillt (siehe Kapitel 4.1.1, Seite 22). Daher wird vermutet, dass dessen Einfluss auf das elektronische *Push-Pull*-System (Schema 32) eher gering ist. Der Arylrest in 2-Position hingegen liegt nahezu planar in Relation zur Pyranoindolebene.

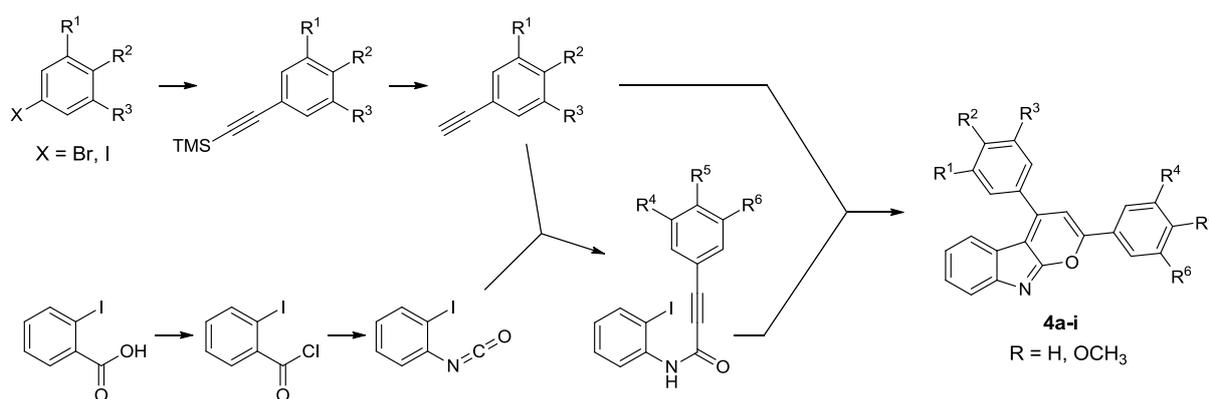


Schema 32: Darstellung des Push-Pull-Systems der 2,4-Diarylpyranoindole.

Um mehr Informationen über den Einfluss des Substitutionsmusters auf die Absorptionseigenschaften in Lösung zu gewinnen, wurde eine Bandbreite von Pyranoindolen mit verschiedener Anzahl von Methoxysubstituenten an den Arylresten in 2- und 4-Position hergestellt. Die UV/Vis-Absorptionsspektren dieser Verbindungen wurden miteinander verglichen sowie deren pK_S -Werte durch Titrationsexperimente ermittelt.

Synthese

Die gewählte Synthesestrategie für die divers methoxysubstituierten Pyranoindole **4a-i** sowie der nötigen Vorläufermoleküle ist in Schema 33 dargestellt.



Schema 33: Synthesepfad der methoxysubstituierten Pyranoindole.

Bei dem Syntheseweg der Pyranoindole handelt es sich um eine konvergente Strategie: Es werden zwei Bausteine (Amid und Alkin) separat hergestellt und im finalen Schritt vereint. Darüber hinaus werden die als Intermediate erzeugten Alkine sowohl für die Bildung der Amidintermediate als auch für die eigentliche Pyranoindolsynthese verwendet.

2-Iodphenylisocyanat ist über einen *Curtius-Abbau*⁴⁶ von 2-Iodbenzoylchlorid mit Natriumazid zugänglich. 2-Iodbenzoylchlorid⁴⁷ ist kommerziell erhältlich, kann aber auch durch die Chlorierung von 2-Iodbenzoesäure mit Thionyl- oder Oxalylchlorid erhalten werden. Die Amidsynthese¹³ verläuft hier über den nukleophilen Angriff des zuvor deprotonierten Alkins (*n*-Butyllithium) an 2-Iodphenylisocyanat.

Auf dem dargestellten Syntheseweg wurden die Propiolsäureamide **2h** und **2i** synthetisiert (Abbildung 25). Für die Synthese zweier weiterer Propiolsäureamide (**2b** und **2j**, Abbildung 25) wurde auf die T3P[®]-vermittelte Amidierung mit Phenylpropiolsäure (siehe Kapitel 4.2.2, S. 39) zurückgegriffen.

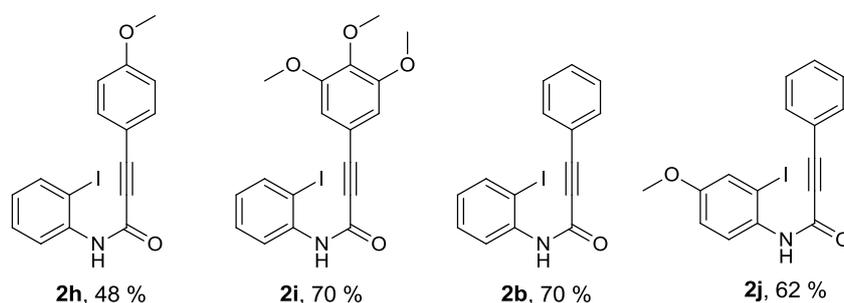
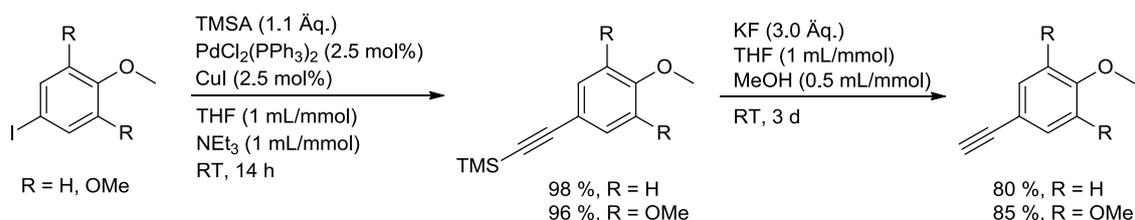


Abbildung 25: Zur Synthese divers methoxysubstituierter Pyranoindole synthetisierte Propiolsäureamide.

Die eingesetzten terminalen Alkine (Anisylacetylen⁴⁸ und 5-Ethynyl-1,2,3-trimethoxybenzol⁴⁹) wurden über eine modifizierte *Sonogashira*-Kreuzkupplung mit Trimethylsilylacetylen ausgehend von Iodanisol bzw. 5-Iod-1,2,3-trimethoxybenzol hergestellt (Schema 34).



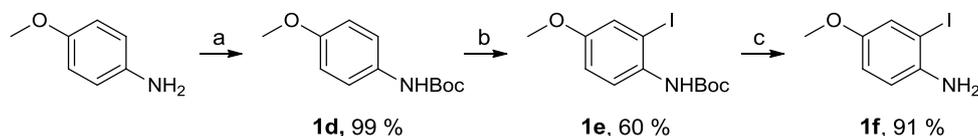
Schema 34: Synthese von Anisylacetylen und 5-Ethynyl-1,2,3-trimethoxybenzol.

Die Synthese von **2b** durch die Reaktion von 2-Iodanilin mit Phenylpropiolsäurechlorid wird bereits 1988 durch *Bowman et al.* erwähnt. Nach anschließender *N*-Alkylierung nutzten die Autoren dieses und ähnliche Substrate für die Synthese von Indolonen über eine radikalische Ringschlussreaktion.⁵⁰

In der Literatur findet sich ein Eintrag für das entsprechend *N*-tosyl- bzw. *N*-mesyl-substituierte Derivat von **2h** aus dem Jahr 2008. *D'Souza et al.* verwendeten neben diesem Substrat auch analoge Phenolester in einer palladiumkatalysierten Dominoreaktion zur Synthese von Spiroindolonen bzw. Spirobenzofuranonen.⁵¹

Die Propiolsäureamide **2i** und **2j** sind in der Literatur nicht beschrieben.

Das für die Synthese von **2j** benötigte 2-Iod-4-methoxyanilin (**1f**) wurde von *p*-Anisidin ausgehend hergestellt. Hierzu wurde die Aminofunktion zunächst *Boc*-geschützt⁵², bevor die 2-Position mit *tert*-Butyllithium deprotoniert und mit 1,2-Diodethan iodiert wurde.⁵³ Zuletzt wurde die Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure entfernt (Schema 35).



Schema 35: Synthese von 2-Iod-4-methoxyanilin.⁵⁴

a: Diboc (1.1 Äq.), DCM (2 mL/mmol), RT, 0.5 h; **b:** ^tBuLi (2 M in Heptan, 2.1 Äq.), Et₂O (6 mL/mmol), -20 °C, 0.5 h, dann: Diiodethan (1.5 Äq.), -78 °C, 0.66 h, dann RT, 16 h; **c:** F₃CCOOH (10 Äq.), DCM (4.5 mL/mmol), 0 °C - RT, 2.5 h.

Die nach Schema 33 synthetisierten Pyranoindole **4a-i** sind in (Abbildung 26) aufgeführt.

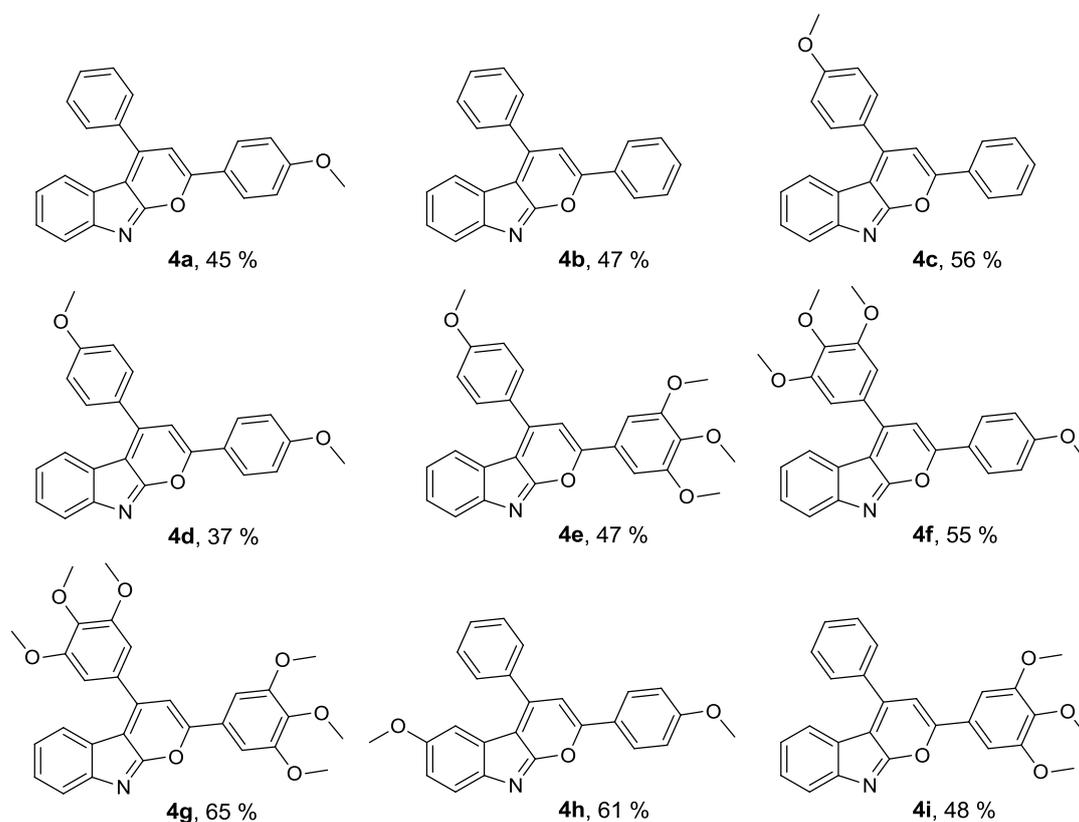


Abbildung 26: Synthetisierte methoxysubstituierte Pyranoindole **4a-i** mit Ausbeuten nach der Säulenchromatographie.

Die Ausbeuten der hier gezeigten Pyranoindole bewegen sich mit 37-65 % im akzeptablen Bereich, wenn man berücksichtigt, dass bei der Schlüsselreaktion zwei neue C-C- und eine C-O-Bindung geknüpft werden ($\sqrt[3]{0.37} = 0.717 \approx 72\%$, $\sqrt[3]{0.65} = 0.866 \approx 87\%$ pro Bindung). Die ¹H-NMR-Spektren der Pyranoindole weisen nach der Säulenchromatographie keine Verunreinigungen mehr auf. Dennoch ist in der Regel mindestens ein Umkristallisationsschritt nötig, um eine korrekte Elementaranalyse zu erhalten.

UV/Vis-Spektroskopie

Zur Evaluation und zum Vergleich des elektronischen Einflusses der Methoxygruppen auf die Absorptionseigenschaften sind in Diagramm 5 die UV/Vis-Absorptionsspektren der Pyranoindole **4a-d** abgebildet (Abbildung 27).

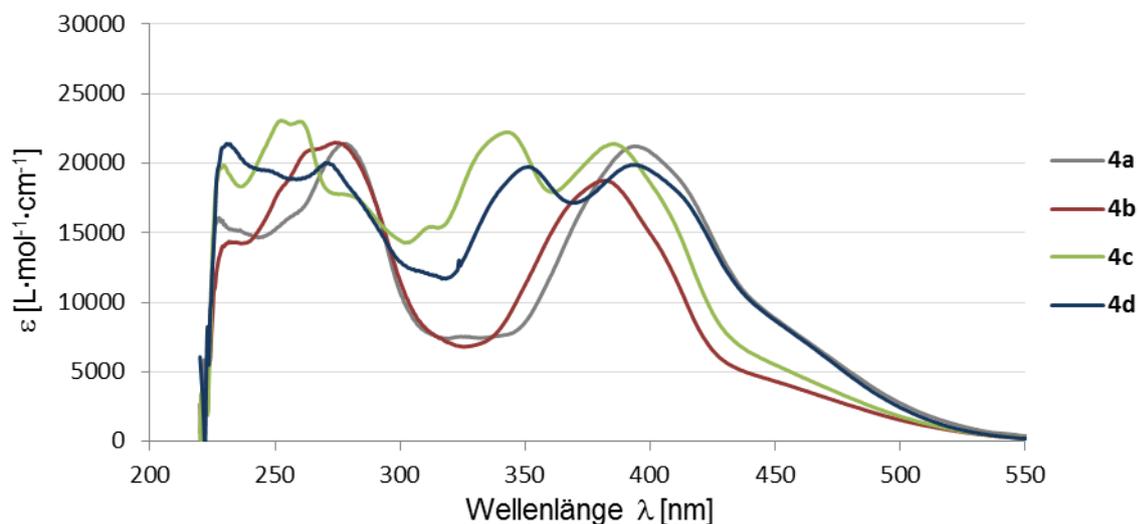


Diagramm 5: UV/Vis-Absorptionsspektren der Pyranoindole **4a-d**, CH₂Cl₂, 293 K.

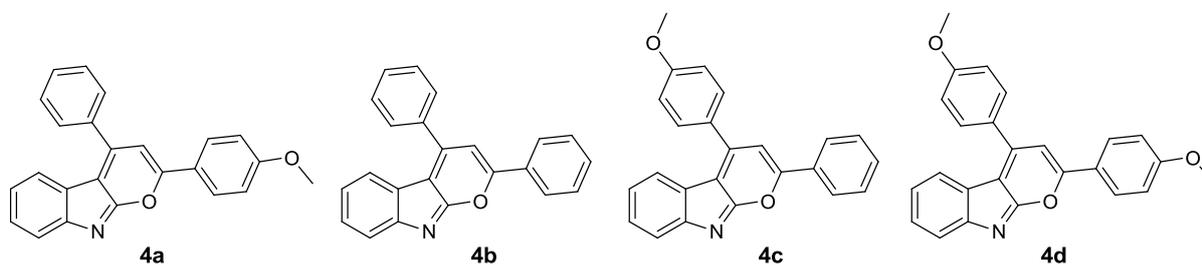


Abbildung 27: Pyranoindole **4a-d**.

Vergleicht man das Absorptionsspektrum des unsubstituierten Pyranoindols **4b** mit dem von **4a** ($R^5 = \text{OCH}_3$), fällt auf, dass die zusätzliche Methoxygruppe in R^5 -Position eine bathochrome Verschiebung des längstwelligen Absorptionsmaximums bewirkt. Den gleichen Effekt kann man beim Vergleich der Kurvenverläufe von **4c** ($R^2 = \text{OCH}_3$) und **4d** ($R^2, R^5 = \text{OCH}_3$) beobachten.

Die Pyranoindole mit einer Methoxygruppe in R^2 -Position weisen ein zusätzliches intensives Absorptionsmaximum bei etwa 350 nm auf (vgl. **4c** und **4b** bzw. **4d** und **4a**). In Tabelle 2 sind die Absorptionsdaten der Pyranoindole **4a-i** aufgeführt.

4.2.3 Methoxysubstituierte Pyranoindole – Synthese, Spektroskopie und Titration

Tabelle 2: Absorptionsmaxima und Extinktionskoeffizienten der Pyranoindole **4a-i**.

#	λ_{\max} [nm] (ϵ_{λ} [$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$])		
4a	278 (21400)		394 (21100)
4b	275 (21500)		382 (19100)
4c	260 (23000)	343 (22200)	385 (21500)
4d	232 (21400)	272 (20000)	352 (19800)
4e	229 (28600)	270 (17500)	360 (20400)
4f	228 (29200)	272 (21900)	397 (24300)
4g	231 (42700)	267 (19600)	395 (25300)
4h	235 (18400)	282 (25200)	400 (24500)
4i	229 (30500)	279 (23500)	395 (25100)

In Diagramm 6 sind die Absorptionsspektren der Pyranoindole **4d-g** (Abbildung 28) abgebildet.

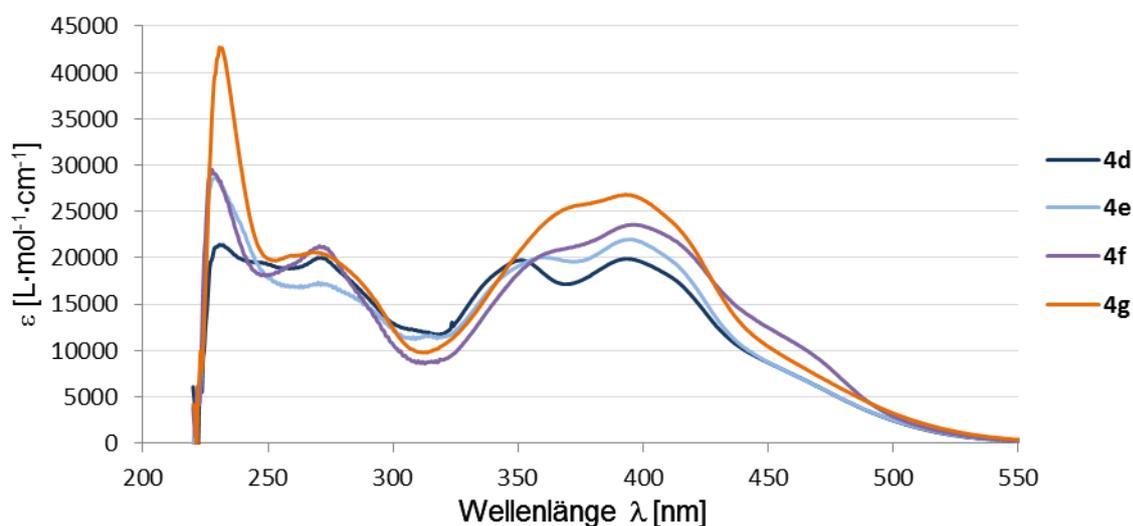


Diagramm 6: UV/Vis-Absorptionsspektren der Pyranoindole **4d-g**, CH_2Cl_2 , 293 K.

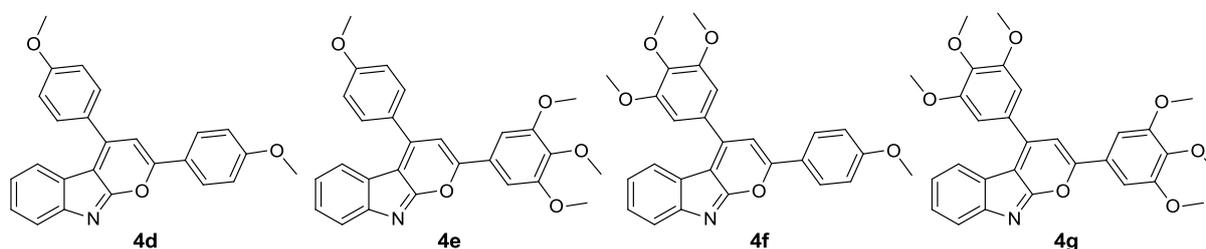
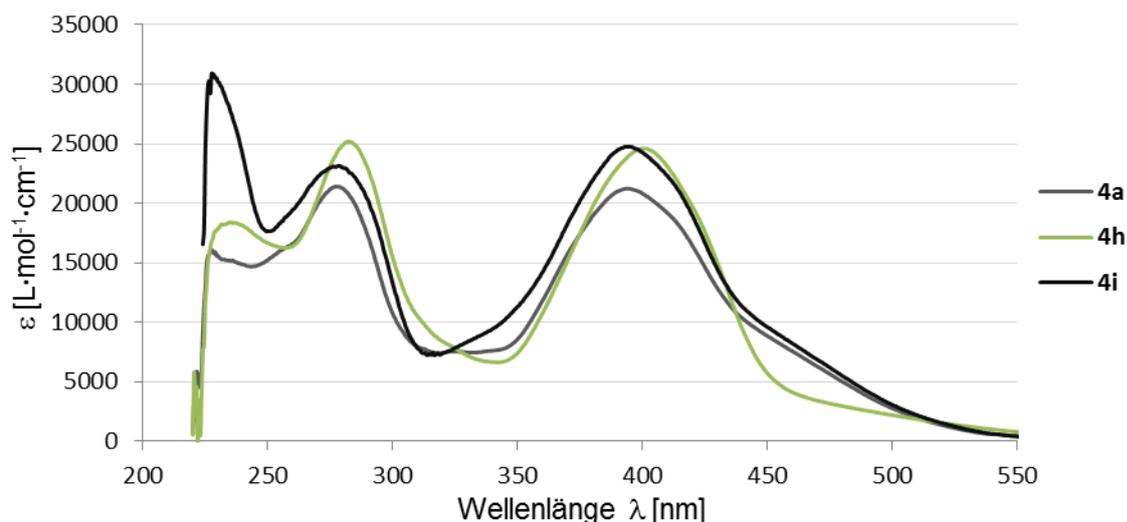
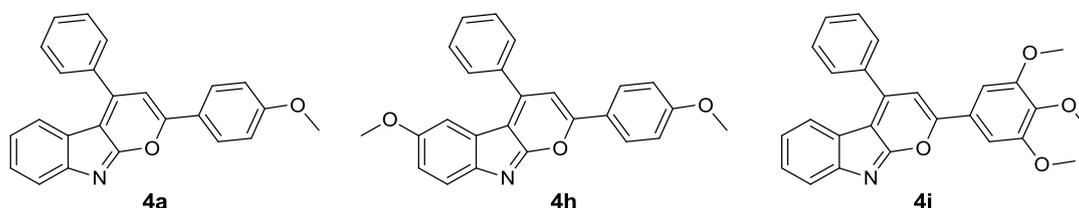


Abbildung 28: Pyranoindole **4d-g**.

Die mittlere Absorptionsbande verschiebt sich mit steigender Zahl der Methoxygruppen bathochrom. Dabei steigt die Extinktion dieser und der längstwelligsten Bande moderat an. Besonders signifikant ist die Intensitätssteigerung der Absorptionsbande bei 230 nm.

Diagramm 7 zeigt die Absorptionsspektren der Pyranoindole **4a**, **4h** und **4i**.

Diagramm 7: UV/Vis-Absorptionsspektren der Pyranoindole **4a**, **4h** und **4i**, CH₂Cl₂, 293 K.Abbildung 29: Pyranoindole **4a**, **4h** und **4i**.

Die Absorptionsspektren der Pyranoindole ohne Methoxygruppe(n) in 4-Aryl-Position unterscheiden sich nur unwesentlich. Auch die Methoxysubstitution in R⁷-Position (**4h**) hat kaum einen Einfluss auf den Absorptionskurvenverlauf.

Titrationen und pK_S -Werte in Dichlormethan

Um den Einfluss der Methoxysubstitution zu quantifizieren, wurden die Pyranoindole **4a-h** zur Bestimmung ihres pK_S -Wertes in Dichlormethan gegen Trifluoressigsäure (TFA) titriert. Trifluoressigsäure ist eine starke Säure, die in Dichlormethan komplett dissoziiert vorliegt.⁵⁵ Daher ist die Konzentration der Säure an jedem Messpunkt in den pH-Wert konvertierbar.

Um eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Titrationsreihen zu gewährleisten, betrug die Konzentration der jeweiligen Pyranoindollösung jeweils zwischen $4,22 \cdot 10^{-5}$ und $5,00 \cdot 10^{-5}$ mol/L.^a Die Titrationsexperimentreihen wurden direkt in der UV/Vis-Küvette durchgeführt. Dabei betrug das Volumen der Farbstofflösung exakt 3 mL.

Die Konzentration der Trifluoressigsäure wurde jeweils um den Faktor 30 höher als die Farbstofflösung eingestellt, so dass die Volumenänderung von 100 μ L am Ende der Titration (Verhältnis Pyranoindol:TFA = 1:1) in der Berechnung des pH-Wertes vernachlässigt werden kann (maximaler Fehler: $1/30 = 3,33\%$, $\Delta pH < 0,02$). Die Zugabe der TFA-Lösung erfolgte

^a Ausnahme: [**4j**] = $2,56 \cdot 10^{-5}$ mol/L

mit Hilfe einer *Hamilton*-Spritze in Schritten von 10 μL . Die Reproduzierbarkeit der schrittweisen Titration wurde stichprobenartig durch das Einstellen einzelner Messpunkte überprüft. Die Absorptionskurven der so eingestellten Messpunkte verliefen in drei von drei Fällen deckungsgleich mit denen der schrittweise eingestellten Titrationspunkte. Die Titrationspektren von Pyranoindol **4a** ($4.57 \cdot 10^{-5}$ mol/L) sind in Diagramm 8 abgebildet.

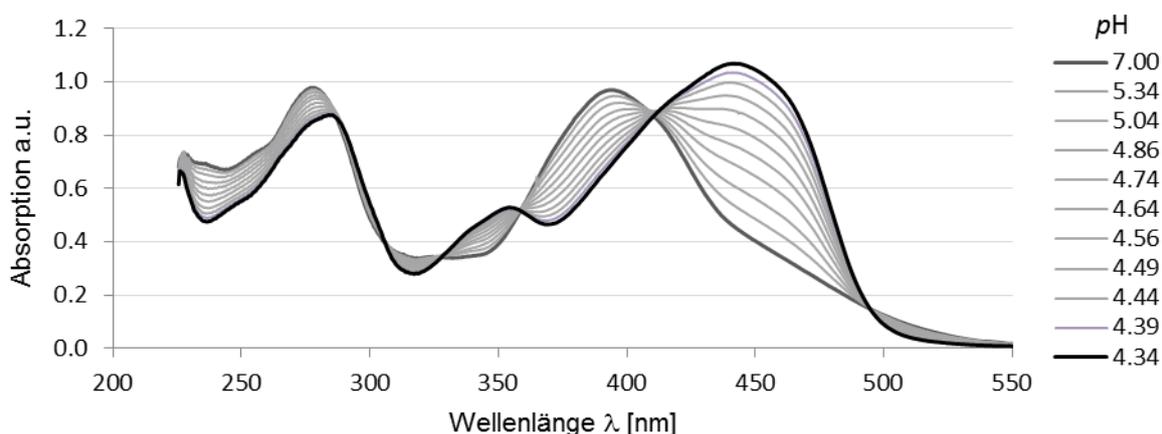
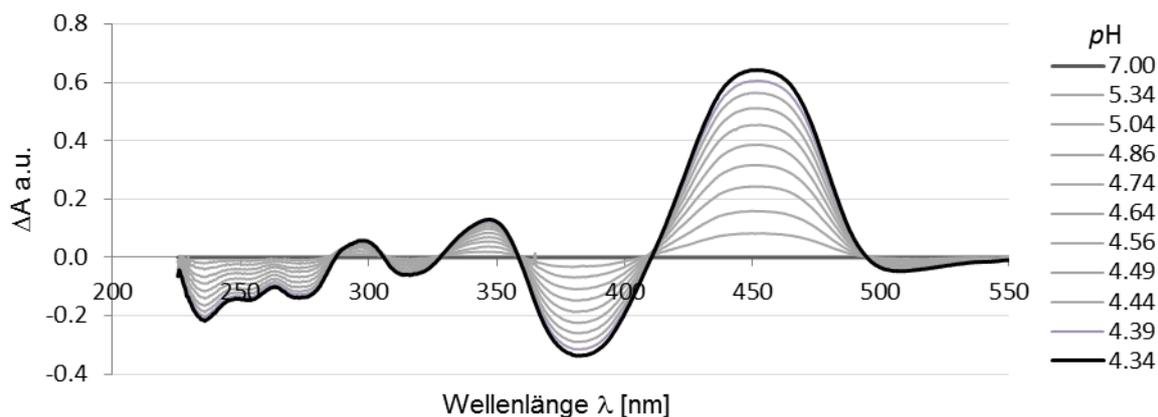


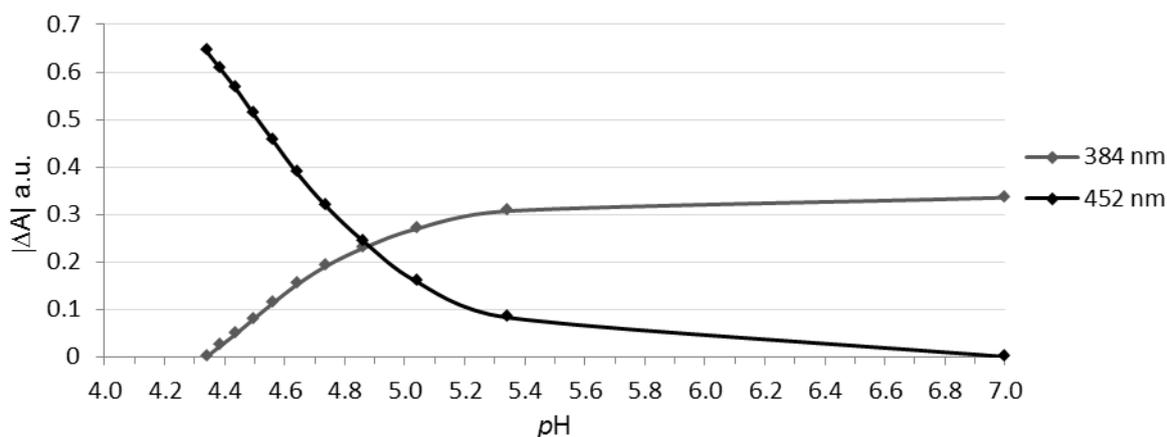
Diagramm 8: Titrationspektren von Pyranoindol **4a** ($4.57 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 (298 K) gegen TFA.

Die Titrationspektren weisen drei isosbestische Punkte auf, was ein Zeichen dafür ist, dass zwei Spezies miteinander im Gleichgewicht stehen. In diesem Fall handelt es sich dabei offensichtlich um das unprotonierte (Py) bzw. protonierte (PyH^+) Pyranoindol **4a**. Die längstwellige Bande des nicht-protonierten Pyranoindols nimmt schrittweise ab, während die neue Absorptionsbande bei ca. 445 nm kontinuierlich an Intensität gewinnt.

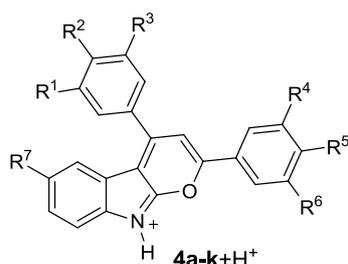
Da sich Absorptionspektren additiv und im entsprechend niedrigen Konzentrationsbereich linear verhalten, können die Absorptionen von Py und PyH^+ voneinander differenziert werden. In Diagramm 9 sind die Differenzspektren der Titration von **4a** gegen TFA gezeigt. Hierzu wurde das Spektrum des unprotonierten Pyranoindols vom jeweiligen gemessenen Spektrum abgezogen.

Diagramm 9: Differenzspektren der Titration von **4a** gegen TFA.

Die Beträge der beiden intensivsten Differenzbanden (384 und 452 nm) wurden in Diagramm 10 gegen den pH-Wert aufgetragen.

Diagramm 10: Auftragung der Beträge der Differenzbanden zur graphischen Ermittlung des pK_S von **4a**.

Im Schnittpunkt der Auftragung sind die Konzentrationen von $[Py]$ und $[PyH^+]$ gleich groß, was dem Halbäquivalenzpunkt einer Titrationskurve entspricht. Am Halbäquivalenzpunkt einer Titration mit starker Säure gilt: $pH = pK_S$. Auf diese Weise wurden die pK_S -Werte für die Pyranoindole **4a-h** und **4j** bestimmt (Tabelle 3). Die Titrations- und Differenzspektren sowie die zugehörigen pH-Auftragungen der Pyranoindole **4b-h** und **4j** sind im Anhang 8.2 ab Seite 200 aufgeführt.

Tabelle 3: Ermittelte pK_S -Werte für die aufgeführten Pyranoindole.

#	$R^1 = R^3$	R^2	$R^4 = R^6$	R^5	R^7	pK_S
4a	H	H	H	OCH ₃	H	4.88
4b	H	H	H	H	H	4.83
4c	H	OCH ₃	H	H	H	4.71
4d	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	4.77
4e	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	4.81
4f	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H	4.77
4g	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	4.85
4h	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	4.83
4i	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	<i>n.b.</i>
zum Vergleich:						
4j^a	H	H	H	<i>N</i> -Pyrrolidinyl	H	5.20
4k^b	H	H	H	Cl	H	4.53
4l^c	H	H	H	OCOCH ₃	H	4.92

n.b. = nicht bestimmt^a nach *T. Glißmann*¹⁵ (Masterarbeit)^b nach *J. Schönhaber*¹⁴^c für Referenzzwecke synthetisiert

Die Pyranoindole stellen mit pK_S -Werten zwischen 4.53 und 5.20 schwache bis mittelstarke Basen dar (vgl. Essigsäure, $pK_S = 4.75$). Die pK_S -Werte der methoxylierten Pyranoindole **4a-h** liegen relativ dicht beieinander (4.77-4.88), während der pK_S -Wert des chlorierten Derivats **4k** darunter (4.53) und der des pyrrolidinylsubstituierten Pyranoindols **4j** darüber (5.20) liegt. Dies entspricht der elektronischen Natur der Substituenten. Der negative inductive Effekt des Chlorsubstituenten erhöht die Acidität des protonierten Pyranoindols, während von der Pyrrolidinylgruppe ein positiver mesomerer Effekt ausgeht, welcher die Acidität herabsetzt.

Hammett-Korrelation der pK_S -Werte

Der Substituenteneffekt auf die Protonierungsreaktion der Pyranoindole soll anhand einer *Hammett*-Korrelation veranschaulicht werden.

Die 1937 von *Louis P. Hammett* eingeführte Gleichung quantifiziert den empirisch ermittelten Substituenteneinfluss auf Reaktionsgleichgewichte, -geschwindigkeiten und andere Parameter substituierter Aromaten relativ zu ihren unsubstituierten Derivaten.

$$\sigma_x \cdot \rho = \log K_x - \log K_H$$

σ_x bezeichnet den substituentenspezifischen *Hammett*-Parameter. Man unterscheidet je nach Position des Substituenten zwischen σ_m (*meta*) und σ_p (*para*). Bei dem Faktor ρ handelt es sich um eine reaktionsspezifische Größe, die durch Temperatur, Lösungsmittel und andere Reaktionsparameter beeinflusst wird.⁵⁶

Das Ionisierungsgleichgewicht von *meta*- und *para*-substituierten Benzoesäuren in wässriger Lösung bei 25 °C stellte zu Beginn das Referenzsystem für die Ermittlung der ersten Substituentenparameter (σ_x) dar. Dieser Reaktion wurde willkürlich $\rho = 1.000$ als Reaktionsparameter zugewiesen. Die gewonnenen σ_x -Parameter konnten anschließend auf andere Reaktionen übertragen werden, um deren ρ -Parameter zu ermitteln. Durch weitere Reaktionen mit bekanntem ρ wurden im Laufe der Zeit die σ_x -Parameter hunderter Substituenten bestimmt.⁵⁷

Der Substituenteneffekt ist durch die gezielte Untersuchung bestimmter Reaktionssysteme inzwischen gut erforscht. Es ist bekannt, dass sich der Substituentenparameter σ_p aus einer induktiven (σ_I) und einer Resonanzkomponente (σ_R) zusammensetzt.⁵⁸

$$\sigma_p = \sigma_I + \sigma_R$$

Für die Protonierung der Pyranoindole wurde verschiedene *Hammett*-Parameter der R⁵-Substituenten herangezogen (Tabelle 4). Die pK_s -Werte der unterschiedlich substituierten Pyranoindole wurden mehreren *Hammett*-Auftragungen (Diagramm 11-14) unterzogen.

Tabelle 4: σ_p - und pK_s -Werte unterschiedlich substituiertes Pyranoindole.

	Substituent	pK_s	σ_p	σ_p^+	σ_R	R ⁺
4j	1-Pyrrolidinyl	5.20	-0.72	-2.07	-0.56	-2.08
4a	OMe	4.88	-0.27	-0.78	-0.43	-1.07
4b	H	4.83	0.00	0.00	0.00	0.00
4k	Cl	4.53	0.23	0.11	-0.16	-0.31
4l	OCOMe ^(a)	4.92	0.31	-0.19	-0.19	-0.61

Hammett-Parameter wurden der Literaturstelle 57 entnommen.

Für den 1-Pyrrolidinylsubstituenten wurden die Parameter von NEt₂ verwendet.

^(a) bei Regressionsanalyse nicht berücksichtigt

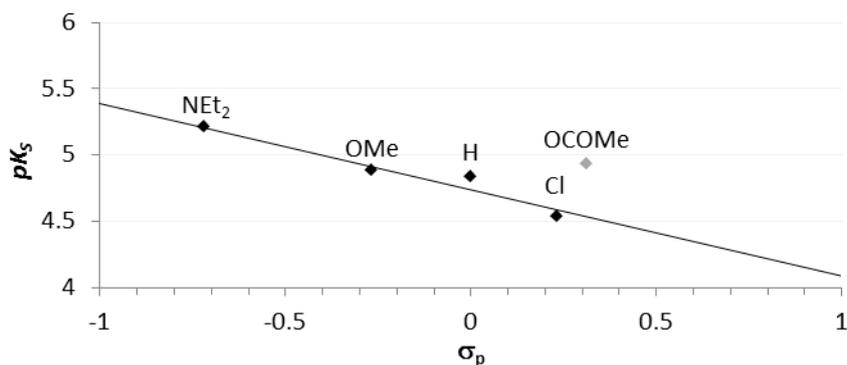


Diagramm 11: *Hammett*-Auftragung des pK_S gegen σ_p , $pK_S = -0.65\sigma_p + 4.74$, $r^2 = 0.94$.

Der bestimmte pK_S -Wert für Pyranoindol **4I** (Acetoxysubstituent) weicht von der linearen Korrelation mit σ_p ab. Ursache hierfür ist womöglich eine teilweise saure Hydrolyse des Acetoxysubstituenten während der Titration und die daraus resultierende Ungenauigkeit bei der Bestimmung des pK_S -Wertes. Daher wurde der entsprechende Wert bei dieser und den folgenden linearen Regressionsanalysen nicht berücksichtigt.

Die verbleibenden vier Datenpunkte liefern eine Regressionsgerade mit gutem Bestimmtheitsmaß ($r^2 = 0.94$). Der pK_S -Wert hängt somit linear von σ_p des Substituenten ab. Legt man die Regressionsgerade zu Grunde, liegt der Bereich des pK_S für ungeladene und Substituenten zwischen 5.34 ($N(C_3H_7)_2$, $\sigma_p = -0.93$) und 3.82 ($SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $\sigma_p = 1.40$).^a Zum Vergleich: Ein nitrosubstituiertes Pyranoindol käme rechnerisch auf einen pK_S von 4.23 (NO_2 , $\sigma_p = 0.78$, $pK_S(\sigma_p) = 4.23$).

Eine lineare Abhängigkeit des pK_S von σ_p bedeutet, dass der Substituenteneinfluss auf den pK_S sowohl aus einer Resonanz- als auch einer induktiven Komponente besteht. Das Bestimmtheitsmaß der Regressionsanalyse der *Hammett*-Auftragung von σ_p^+ gegen den pK_S -Wert (Diagramm 12, $r^2 = 0.84$) ist noch vergleichsweise gut, was ebenfalls für die Summe aus induktivem und Resonanzeffekt spricht.

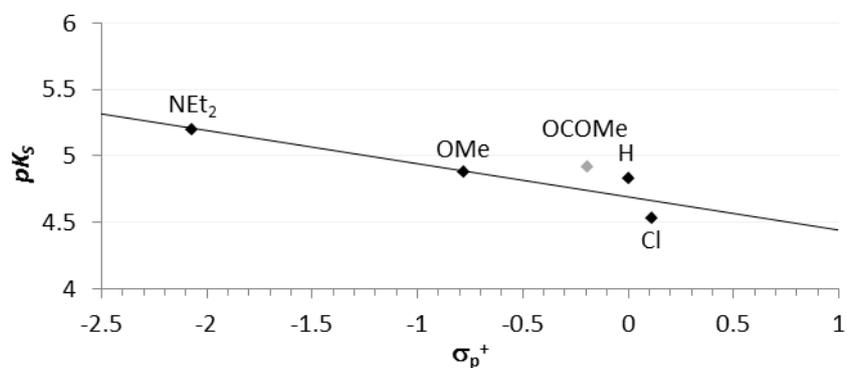


Diagramm 12: *Hammett*-Auftragung des pK_S gegen σ_p^+ , $pK_S = -0.25\sigma_p^+ + 4.69$, $r^2 = 0.84$.

^a Extremwerte für σ_p nach Literaturstelle 57.

Die Auftragungen der σ_R - und R^+ -Parameter gegen den pK_S -Wert liefern auch unter Vernachlässigung des entsprechenden Parameters für Pyranoindol **4I** wesentlich schlechtere lineare Korrelationen (Diagramm 13-14).

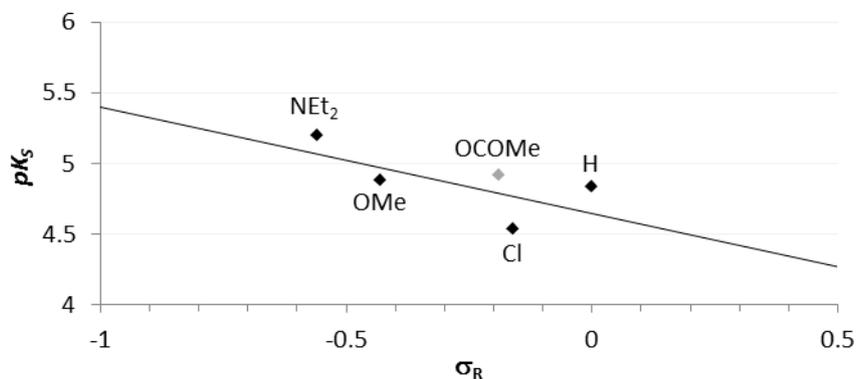


Diagramm 13: *Hammett*-Auftragung des pK_S gegen σ_R , $pK_S = -0.76\sigma_R + 4.64$, $r^2 = 0.49$.

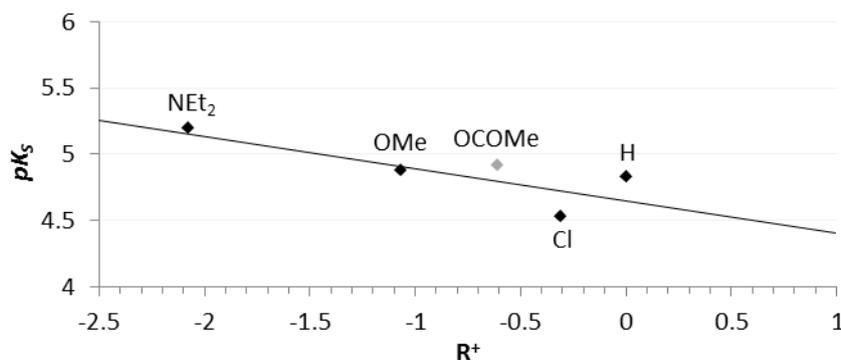


Diagramm 14: *Hammett*-Auftragung des pK_S gegen R^+ , $pK_S = -0.24R^+ + 4.65$, $r^2 = 0.67$.

Dieser Befund steht im Einklang mit den Korrelationen aus Diagramm 11 und 12: Der Substituent in R^5 -Position beeinflusst das reaktive Zentrum des Pyranoindols nicht nur über das π -System, sondern ebenfalls induktiv entlang der σ -Bindungen.

Übertitration der Pyranoindole mit TFA

Bei der Titration der Pyranoindole mit bis zu äquimolaren Mengen Trifluoressigsäure wird stets eine schrittweise gesteigerte, längerwellige Absorptionsbande beobachtet.

Diese Absorptionsbande verschiebt sich bei allen Pyranoindolen durch Zugabe eines Überschusses von TFA (1 Tropfen: 5 mg, > 100 Äq.) bathochrom. In Diagramm 15 ist dieser Effekt am Beispiel von Pyranoindol **4a** gezeigt.

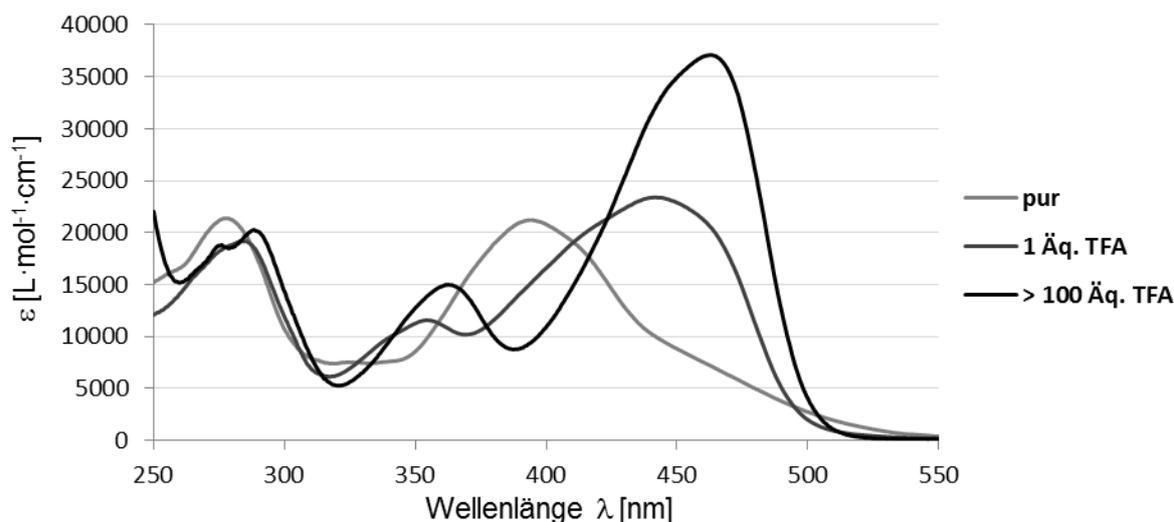


Diagramm 15: Absorption von Pyranoindol **4a**: pur, mit 1 Äq. TFA und mit > 100 Äq. TFA in Dichlormethan, 293 K.

Bei der Protonierung von **4a** mit einem Überschuss TFA beträgt die bathochrome Verschiebung der längstwelligsten Absorptionsbande 1026 cm^{-1} . Darüber hinaus steigt der Extinktionskoeffizient signifikant an (von 23400 auf $37100 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Die mittlere Absorptionsbande ist ebenso bathochrom verschoben, wenn auch nur um 621 cm^{-1} . Das kürzestwellige Absorptionsmaximum ist hingegen nur minimal verschoben.

Die Vergleichsdiagramme der Pyranoindole **4b-4h** und **4j** finden sich im Anhang (Kapitel 8.3, Seite 210).

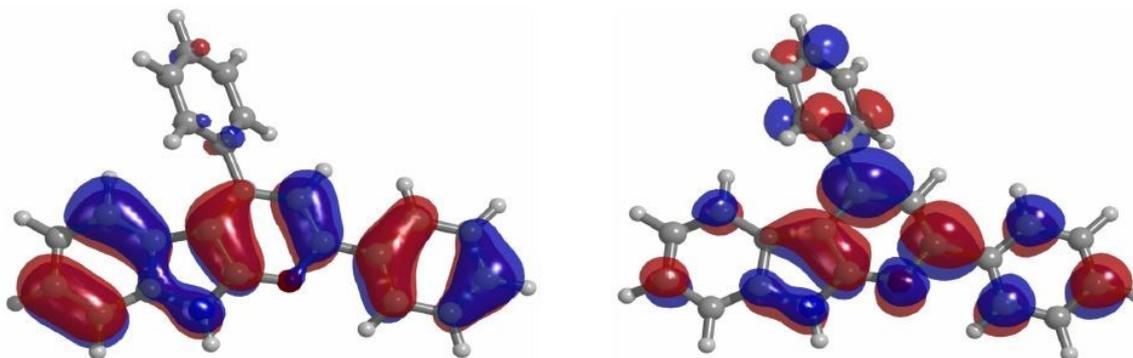
Tabelle 5 zeigt die Absorptionsdaten der mit 1 Äquivalent bzw. einem Überschuss TFA versetzten Pyranoindole.

Tabelle 5: Absorptionsdaten der Pyranoindole **4a-4h** und **4j** nach Protonierung mit unterschiedlichen Mengen TFA.

#	Äq. TFA	Wellenlänge λ_{\max} [nm] (ϵ_{λ} [$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]), ΔE [cm^{-1}]			
		A		B	
4a	1	355 (11600)	620	442 (23400)	1030
	> 100	363 (15000)		463 (37100)	
4b	1	345 (11300)	250	394 (17300)	1230
	> 100	348 (16300)		414 (21300)	
4c	1			375 (25700)	890
	> 100			388 (41700)	
4d	1	389 (24100)	1200	433 (21400)	320
	> 100	408 (34100)		439 (37700)	
4e	1			395 (25600)	2270
	> 100			434 (32200)	
4f	1			409 (25300)	1980
	> 100			445 (37700)	
4g	1			411 (23100)	2060
	> 100			449 (34500)	
4h	1	355 (10300)	470	426 (24900)	1250
	> 100	361 (12400)		450 (31300)	
4j	1	310 (18400)	3100	544 (44700)	990
	> 100	343 (23700)		575 (57900)	

Die Verschiebung der längstwelligen Absorptionsbande sowie der Anstieg derer Extinktion durch Zugabe großer Mengen TFA können bei allen aufgeführten Pyranoindolen beobachtet werden.

Bei der Verschiebung der längstwelligen Absorptionsbande handelt es sich um einen positiven solvatochromen Effekt.⁵⁹ Die Zugabe großer Mengen TFA führt zu einer signifikanten Erhöhung der Lösungspolarität. Quantenchemische Rechnungen durch *Jan Schönhaber* haben gezeigt: Die Elektronendichte (erkennbar an der Größe der Orbitalkoeffizienten) des protonierten Pyranoindols ist im Grundzustand relativ gleichmäßig auf das gesamte *Push-Pull*-System verteilt, während die Elektronendichte im angeregten Zustand auf das Zentrum der Pyranoindoleinheit verschoben ist (Abbildung 30).¹³

Abbildung 30: HOMO (links) und LUMO (rechts) des protonierten Pyranoindols **4b**.¹³

Daraus resultiert ein größeres Dipolmoment im angeregten Zustand im Vergleich zum Grundzustand. Der angeregte Zustand (und sein Dipolmoment) wird durch die Erhöhung der Solvenzpolarität stabilisiert. Dadurch kommt es zur Verringerung des HOMO-LUMO-Abstands, wodurch die bathochrome Verschiebung der längstwelligigen Absorptionsbande durch Zugabe von mehr TFA zu erklären ist.

Fazit

Zum Vergleich der Absorptionseigenschaften im Zusammenhang mit dem Substitutionsmuster wurden acht verschiedene methoxysubstituierte Pyranoindole synthetisiert. Die dazu benötigten Alkine wurden sowohl bei der Amid- als auch der Pyranoindolsynthese eingesetzt. Die isolierten Ausbeuten der Pyranoindolsynthesen liegen mit 37-65 % im akzeptablen Bereich, wenn man berücksichtigt, dass bei der Reaktion drei neue Bindungen geknüpft werden.

Eine oder mehrere Methoxygruppen am Arylring in 4-Position bewirken eine zusätzliche Absorptionsbande im UV/Vis-Spektrum um 350 nm. Im Gegensatz dazu haben diverse Methoxysubstitutionen am Arylring in 2-Position kaum einen signifikanten Einfluss auf Lage und Intensität der Absorptionsbanden im UV/Vis-Spektrum. Gleiches gilt für die Methoxysubstitution am Indolring (6-Position).

Bei der Titration der Pyranoindole (**4a-h** und **4j**) zeigen sich jeweils mehrere isosbestische Punkte: Es besteht ein Gleichgewicht zwischen der unprotonierten und der protonierten Form des Pyranoindols. Anhand der Titrationsexperimente wurden die pK_S -Werte bestimmt. Diese liegen mit 4.53 bis 5.20 im Bereich schwacher bis mittelstarker Basen (vgl. Essigsäure, $pK_S = 4.75$). Der pK_S -Wert korreliert mit der elektronischen Natur der Substituenten: Ein Chloratom (in *para*-Position des 4-Arylrestes) bewirkt eine Verringerung ($pK_S = 4.53$) und ein Pyrrolidinylsubstituent (in *para*-Position des 2-Arylrestes) eine Erhöhung ($pK_S = 5.20$) des pK_S -Wertes. Durch eine *Hammett*-Korrelation konnte gezeigt werden, dass der Einfluss des Substituenten die Summe aus induktivem Effekt und Resonanzeffekt darstellt.

Die Übertitration mit > 100 Äquivalenten Trifluoressigsäure führt zu einer weiteren bathochromen Verschiebung des längstwelligigen Absorptionsmaximums und einer stärkeren Ausprägung der mittleren Absorptionsbande. Ursache dafür ist ein positiver solvatochromer Effekt.

4.2.4 Absorptionsverhalten nach Stickstoffquaternisierung

Während meiner Masterarbeit wurde ein Pyranoindol mit einem *N*-Pyrrolidiny substituenten (**4j**, Abbildung 31) in Donorposition synthetisiert und untersucht.¹⁵

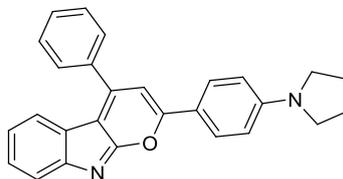
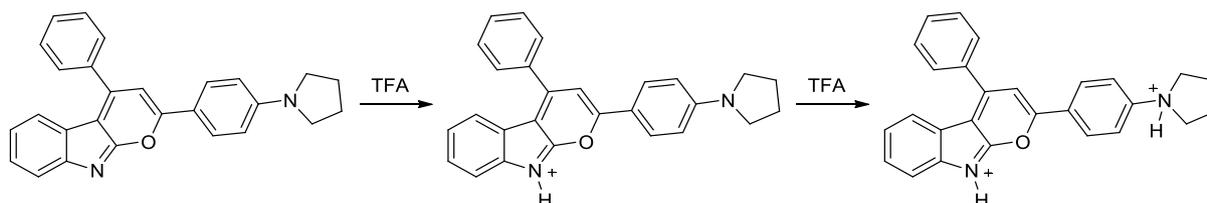


Abbildung 31: *N*-pyrrolidinylsubstituiertes Pyranoindol **4j**.

Durch Zugabe von Trifluoressigsäure zu einer Lösung von **4j** in Dichlormethan erfolgt die Protonierung des Indolstickstoffatoms inklusive der entsprechenden bathochromen Verschiebung der längswelligen Absorptionsbande. Die kontinuierliche Zugabe von TFA über 1000 Äquivalente hinaus führt zu einer zweiten Protonierung (Schema 36), welche am Pyrrolidinylsubstituenten erfolgt und eine signifikante hypsochrome Verschiebung der Absorption bewirkt.



Schema 36: Einfache und zweifache Protonierung von Pyranoindol **4j**.

Die UV/Vis-Spektren von **4j** im unprotonierten, einfach (> 100 Äq. TFA) und doppelt protonierten (> 1000 Äq. TFA) Zustand sind in Diagramm 16 abgebildet.

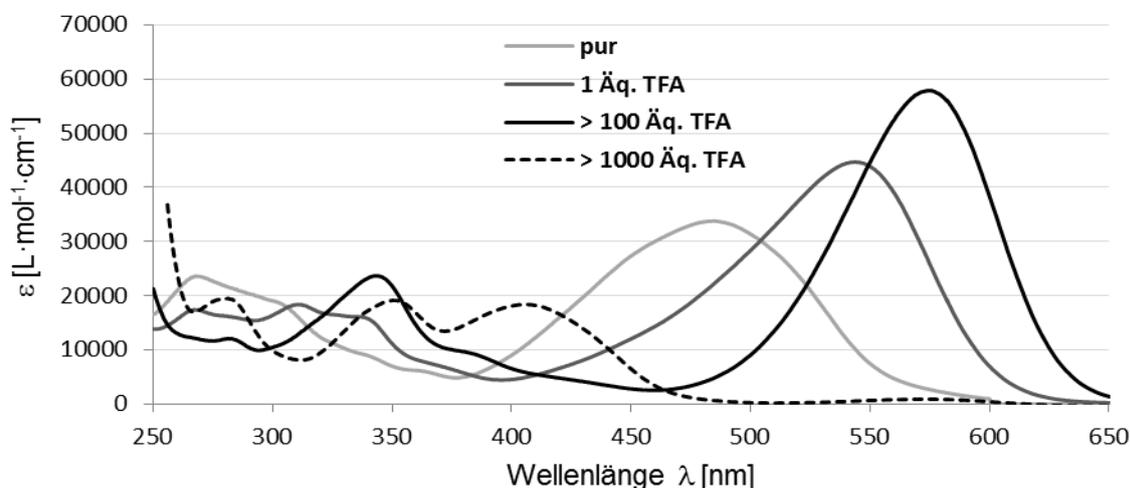


Diagramm 16: Absorptionsspektren von Pyranoindol **4j**, pur, mit 1 Äq., mit > 100 Äq. und mit > 1000 Äq. TFA in Dichlormethan, 293 K.

Pyranoidol **4j** verhält sich bei Zugabe von > 100 Äquivalenten TFA analog der methoxylierten Pyranoidolderivate: Es kommt zu einer bathochromen Verschiebung der längstwelligen Absorptionsbande um 990 cm^{-1} (vgl. Kapitel 4.2.3, Seite 57.) aufgrund eines solvatochromen Effektes.

Die zweite Protonierung ist, als einmaliges Phänomen im Gegensatz zu den methoxylierten Pyranoidolderivaten, auf den Pyrrolidiny substituenten zurückzuführen.

Die Farbveränderung einer Dichlormethanlösung von **4j** bei rascher Zugabe einiger Tropfen TFA ist in Abbildung 32 gezeigt. Dabei sind beide Protonierungsstadien mit dem bloßen Auge gut erkennbar.

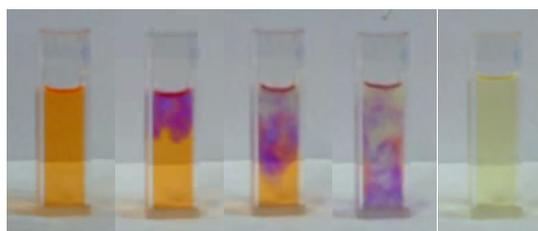


Abbildung 32: rasche tropfenweise Zugabe von Trifluoressigsäure zu einer Lösung von **4j** in Dichlormethan zeigt den Verlauf beider Protonierungsstadien (v.l.n.r.).

Die Absorptionseigenschaften von **4j** lassen sich, wie die der anderen Pyranoidole auch, durch die Zugabe von Metallsalzen beeinflussen. Das Absorptionsspektrum nach Zugabe der maximal löslichen Menge an Zinktriflat zu einer Dichlormethanlösung von **4j** entspricht in etwa dem nach einfacher Protonierung mit > 100 Äquivalenten TFA (Diagramm 17).

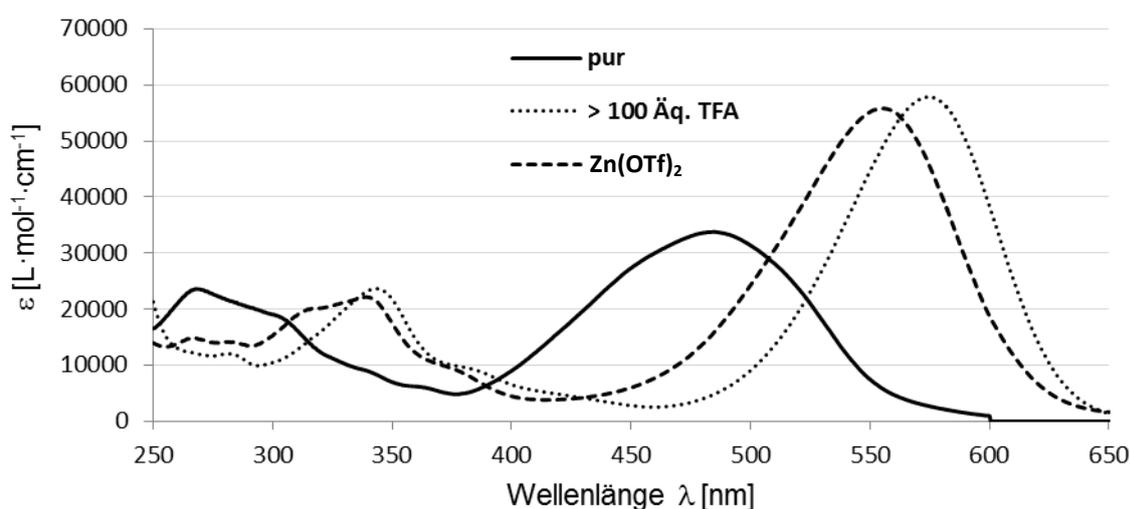


Diagramm 17: Absorptionsspektren von Pyranoidol **4j**, pur, mit > 100 Äq. TFA, und Zinktriflat in Dichlormethan, 293 K.

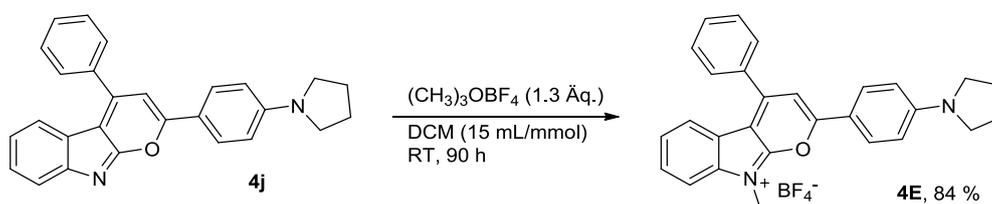
Die Löslichkeit des Zinktriflats in Dichlormethan ist relativ schlecht, aber gut genug für eine einfache Wechselwirkung des Zinkkations mit dem Indolstickstoffatom. Für eine der zweiten Protonierung analoge Wechselwirkung mit dem Pyrrolidiny substituenten ist die Löslichkeit

des Zinktriflats jedoch zu gering. Die geringe Löslichkeit des Zinktriflats erklärt auch die unvollständig bathochrome Verschiebung der längstwelligsten Absorptionsbande im Vergleich zur Absorption mit > 100 Äquivalenten TFA.

Die vollständigen Absorptionsdaten von Pyranoindol **4j** unter den diskutierten Bedingungen sind in Tabelle 6 (Seite 64) aufgeführt.

Methylierung von **4j** mit *Meerwein*-Salz

Die Indolstickstoffposition von Pyranoindol **4j** konnte analog dem Protokoll von *Jan Schönhaber*¹⁴ mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat in Dichlormethan methyliert werden (Schema 37).



Schema 37: Methylierung von Pyranoindol **4j** mit *Meerwein*-Salz.

Das in Dichlormethan lösliche *N*-methylierte Pyranoindoliumsalz **4E** weist dem einfach protonierten Pyranoindol **4j** analoge Absorptionseigenschaften auf (Diagramm 18).

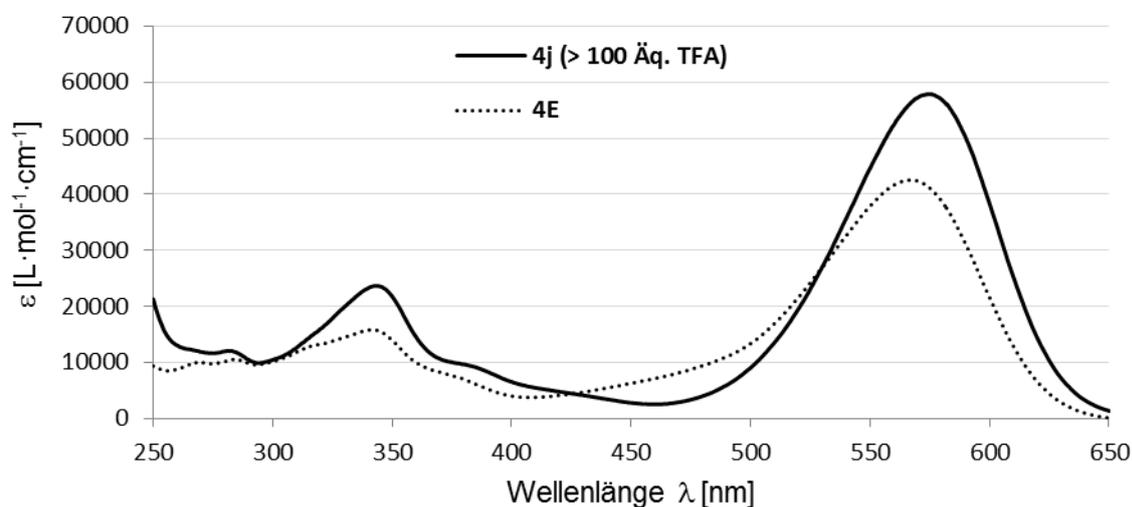


Diagramm 18: Absorptionsspektren von Pyranoindol **4j** (einfach protoniert) und dem *N*-methylierten Pyranoindoliumsalz **4E** in Dichlormethan, 293 K.

Durch Zugabe von > 1000 Äq. TFA kann auch bei **4E** eine Protonierung herbeigeführt werden. Die Absorptionseigenschaften der Lösung entsprechen anschließend dem des zweifach protonierten Pyranoindol **4j** (Diagramm 19).

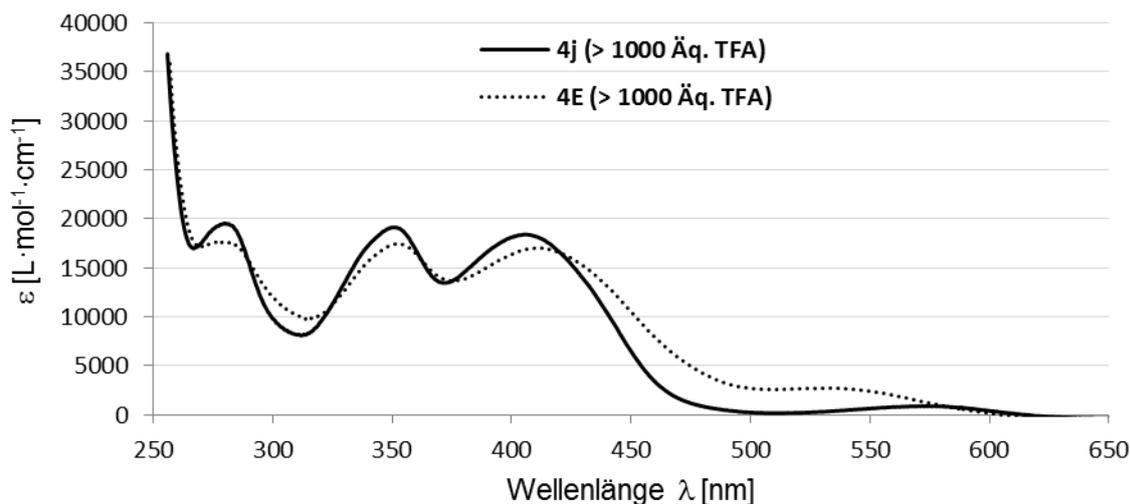


Diagramm 19: Absorptionsspektren von Pyranoindol **4j** (zweifach protoniert) und dem *N*-methylierten, protonierten Pyranoindoliumsalz **4E** in Dichlormethan, 293 K.

Die Zugabe von Zinktriflat (gesättigte Lösung) zu einer Lösung von **4E** bewirkt keinerlei Verschiebung des längstwelligen Absorptionsmaximums (Diagramm 20), da auch in diesem Fall die Löslichkeit des Zinktriflats zu gering ist.

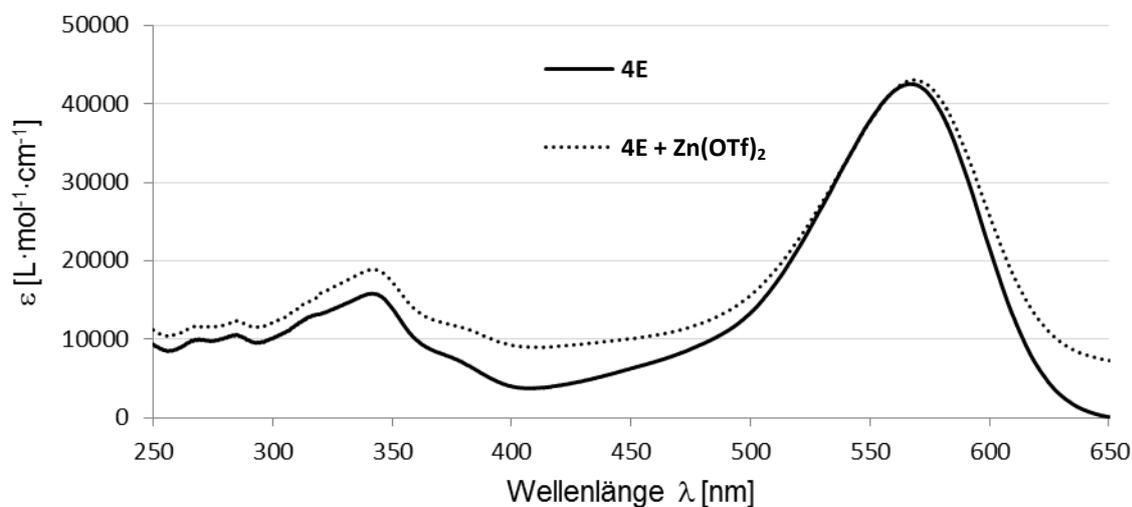


Diagramm 20: Absorptionsspektren von Pyranoindoliumsalz **4E** ohne und mit Zinktriflat in Dichlormethan, 293 K.

Die vollständigen Absorptionsdaten von Pyranoindol **4j** und dem Pyranoindoliumsalz **4E** unter den diskutierten Bedingungen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Absorptionseigenschaften von Pyranoindol **4j** und **4E** unter verschiedenen Bedingungen.

	Zusatz	Wellenlänge λ_{\max} [nm] (ϵ_{λ} [L·mol ⁻¹ ·cm ⁻¹])		
4j	-	268 (23600)	-	484 (33800)
4j	1 Äq. TFA	267 (17400)	311 (18400)	544 (44700)
4j	> 100 Äq. TFA	283 (12100)	343 (23600)	575 (57900)
4j	> 1000 Äq. TFA	280 (19600)	350 (19100)	405 (18400)
4j	Zn(OTf) ₂	-	339 (22200)	554 (55800)
4E	-	-	342 (15800)	567 (42600)
4E	> 1000 Äq. TFA	278 (17700)	352 (17500)	410 (17000)
4E	Zn(OTf) ₂	-	342 (18900)	568 (43100)

Fazit

Durch die Methylierung des Indolstickstoffatoms von Pyranoindol **4j** wird ein Pyranoindoliumsalz (**4E**) erhalten, welches dem protonierten Pyranoindol **4j**+H⁺ analoge Absorptionseigenschaften besitzt. **4E** kann durch einen großen Überschuss TFA protoniert werden, so dass die gleiche elektronische Situation wie nach zweifacher Protonierung von **4j** (**4j**+2H⁺) vorliegt.

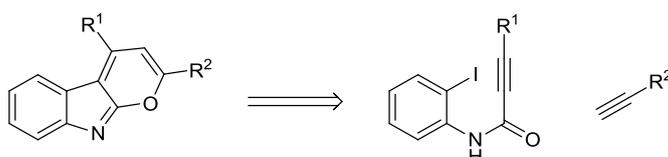
Pyranoindol **4j** reagiert ebenso auf die Gegenwart von Metallkationen. Jedoch sind aufgrund der niedrigen Löslichkeit von Triflatsalzen in Dichlormethan nicht genügend Metallkationen für eine zweifache Wechselwirkung (analog der zweifachen Protonierung) in Lösung vorhanden. Aus demselben Grund kann auch Pyranoindoliumsalz **4E** in Lösung nicht mit Metallkationen wechselwirken.

Das methylierte Pyranoindoliumsalz **4E** verhält sich in Lösung analog dem protonierten Pyranoindol **4j**+H⁺.

4.2.5 Monoarylpyranoindole in der Synthese

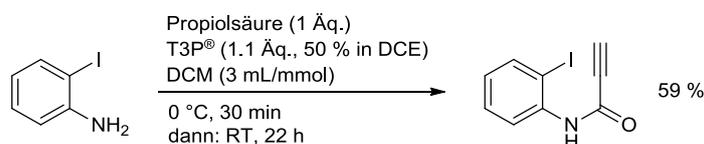
Um den elektronischen Einfluss des 4-Arylsubstituenten weiter zu beurteilen, sollte ein Pyranoindol ohne aromatischen Rest in 4-Position synthetisiert werden. Alternativ kann in 4-Position z. B. ein Wasserstoffatom oder ein aliphatischer Rest (im einfachsten Fall eine Methylgruppe) stehen.

Retrosynthetisch betrachtet findet sich der Substituent in 4-Position (R^1) im Propiolsäureamid, während der 2-Substituent (R^2) aus dem eingesetzten Alkin hervorgeht (Schema 38).



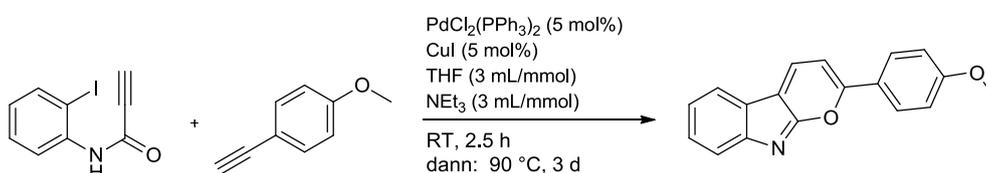
Schema 38: Retrosynthetische Betrachtung zum Substitutionsmuster der Pyranoindole.

Die Variation von R^1 setzt daher die Synthese neuer Propiolsäureamide voraus. Das einfachste Amid (*N*-(2-Iodphenyl)propiolamid) ist durch die T3P[®]-vermittelte Kondensation von 2-Iodanilin und Propiolsäure zugänglich (Schema 39).



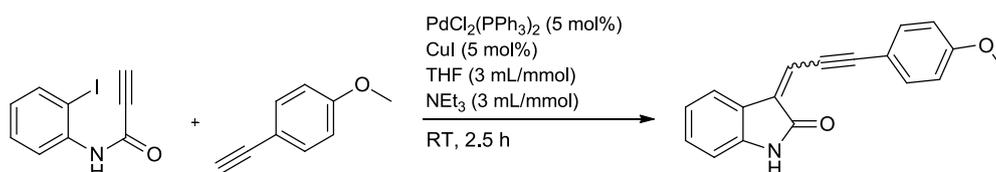
Schema 39: Synthese von *N*-(2-Iodphenyl)propiolamid (**2k**).

Die Synthese des *N*-(2-Iodphenyl)propiolamid gelingt in akzeptablen Ausbeuten und ohne besondere Schwierigkeiten. Unter den üblichen Reaktionsbedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz (Schema 40) ist das Amid bereits nach zwei Stunden bei Raumtemperatur vollständig verbraucht.



Schema 40: gewählte Reaktionsbedingungen für die Synthese von 2-Anisylpyrano[2,3-*b*]indol.

Das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht isoliert werden. Stattdessen erhält man eine Mischung zahlreicher nicht voneinander trennbarer Produkte. Um der Reaktion in ihren Einzelschritten weiter auf den Grund zu gehen, wurde sie in einem weiteren Versuch auf der ersten Stufe vor der Cycloisomerisierung angehalten (Schema 41).

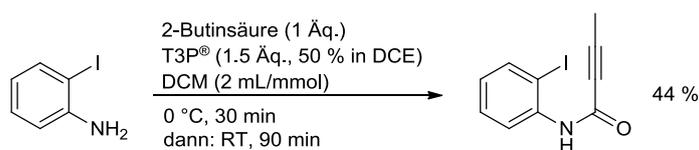


Schema 41: Bildung von *E/Z*-3-(3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yliden)indolin-2-on.

Nach der säulenchromatischen Reinigung wurde eine in Lösung rote Fraktion isoliert und aus Aceton/*n*-Hexan umkristallisiert. Das $^1\text{H-NMR}$ des Niederschlags war jedoch nicht auswertbar, da keine diskreten Signale im aromatischen Bereich ausgemacht werden konnten. Im aliphatischen Bereich waren sehr viele Signale zu beobachten, obwohl nur eines (CH_3 -Gruppe) zu erwarten gewesen wäre. Ein MALDI-Massenspektrum zeigt neben vielen anderen Signalen das zu erwartende Produktsignal, was bedeutet, dass die Reaktion grundsätzlich funktioniert, jedoch von einer unbekanntem Anzahl an Nebenreaktionen überlagert wird.

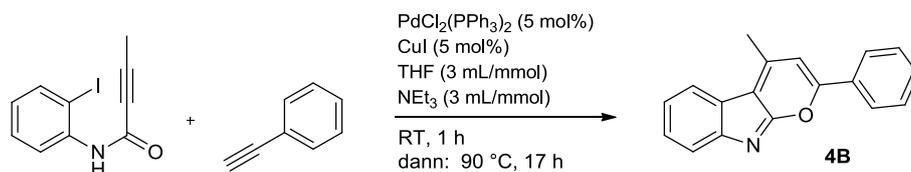
Amid **2k** enthält eine terminale Alkinfunktionalität. Daher kann es unter den Bedingungen einer *Sonogashira*-Kreuzkupplung auch mit sich selbst reagieren. Dennoch weist keines der Signale im MALDI-Massenspektrum eine entsprechende Masse auf, was dafür spricht, dass die Reaktion an dieser Stelle nicht zum Stillstand kommt. Um eine intermolekulare Reaktion von **2k** mit sich selbst zu verhindern, wurde **2k** in einem weiteren Versuch der Reaktionslösung unter Verwendung einer Spritzenpumpe hinzugegeben. Die farblose Lösung färbt sich an der Spitze der Kanüle tief violett. Dies kann als Zeichen gedeutet werden, dass **2k** bereits durch in der Gasphase vorhandenes Triethylamin auf unerwünschte Weise reagiert. In einem letzten Versuch wurde **2k** daraufhin nicht zugetropft, sondern über einen Teflonschlauch in die Reaktionslösung eingeleitet. Auch dieses Verfahren führte weder zum Ziel- noch zu irgendeinem definierten Produkt, so dass dieses Konzept aufgegeben wurde.

Um das Problem der intermolekularen Reaktion wie bei **2k** zu umgehen, wurde das terminale Alkin mit einer Methylgruppe versehen. Die Bildung des Amids **2l** (Schema 42) verläuft analog zu **2k** durch die T3P[®] vermittelte Kondensation von 2-Iodanilin und 2-Butinsäure. Durch einen leichten Überschuss T3P[®] wurde die Reaktion deutlich beschleunigt (2 h anstatt 22.5 h). Die niedrigere Ausbeute ist auf das Reinigungsverfahren (Umkristallisation aus Ethylacetat/*n*-Hexan) zurückzuführen.



Schema 42: Synthese von *N*-(2-Iodphenyl)but-2-inamid (**2l**).

Amid **2I** wurde daraufhin unter den üblichen Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz mit Phenylacetylen unterzogen (Schema 43).



Schema 43: Reaktion von *N*-(2-Iodphenyl)but-2-inamid mit Phenylacetylen.

Durch säulenchromatographische Reinigung wurden zwei Fraktionen gewonnen. Die MALDI-Massenspektren beider Fraktionen weisen die erwartete Molekülmasse ($m/z = 259$) auf. Bei Fraktion 1 handelt es sich um das nicht cyclisierte Reaktionsprodukt. Für gewöhnlich handelt es sich bei dem Produkt dieser Insertions-Kreuzkupplungssequenz um ein (*E/Z*)-Gemisch, obwohl die Insertion grundsätzlich *syn*-spezifisch verläuft (siehe Schema 8, S. 22). Beide Isomere liefern einen eigenen Signalsatz im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

In diesem Fall ist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum jedoch nur ein Signalsatz vorhanden, d.h. es ist nur eines der Isomere entstanden. Aufgrund des Bildungsmechanismus (*syn*-Insertion) ist es plausibel, dass es sich dabei um die *E*-Form des Indolinons handelt.

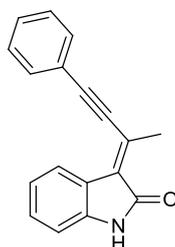


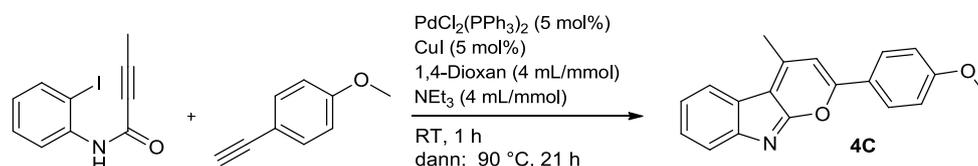
Abbildung 33: *E*-3-(4-Phenylbut-3-in-2-yliden)indolin-2-on (**5b**).

Charakteristisch für das Indolinon ist das Signal des N-H Protons (δ 10.61). Für die geöffnete Form sprechen weiterhin die Signale zweier quartärer Kohlenstoffkerne im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bei δ 91.1 und 102.6, welche den Alkinkohlenstoffkernen zuzuordnen sind.

Die oben beschriebenen charakteristischen Signale für das Indolinon fehlen in den NMR-Spektren von Fraktion 2. Da es sich bei Fraktion 2 um ein Isomer von Fraktion 1 handelt, ist es plausibel, dass tatsächlich das cyclisierte Monoaryl-pyrano[2,3-*b*]indol **4B** vorliegt. Die Signale des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums und die Zuordnung mit Hilfe eines DEPT-135-Spektrums decken sich mit der Theorie.

Beide Fraktionen sind in organischen Lösungsmitteln (mit Ausnahme von DMSO) nur schlecht löslich und enthalten Verunreinigungen, welche weder durch Säulenchromatographie noch Umkristallisation entfernt werden konnten. Daher wurde **4B** nicht spektroskopisch untersucht.

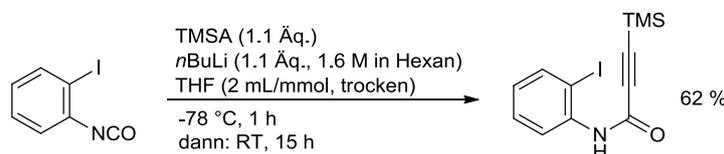
In einer weiteren Reaktion nach dem vorigen Konzept wurde Anisylacetylen als Alkinkomponente verwendet (Schema 44). Dabei wurden 44 % einer Produktfraktion säulenchromatographisch isoliert.



Schema 44: Reaktion von *N*-(2-Iodphenyl)but-2-inamid mit Anisylacetylen.

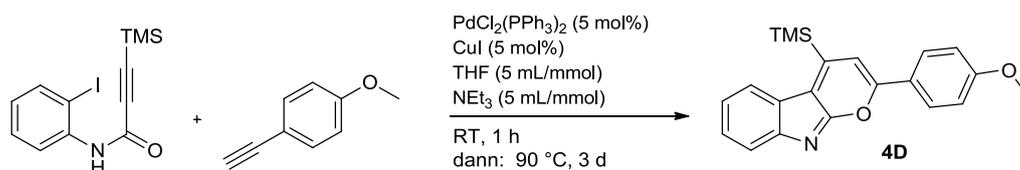
Ein MALDI-Massenspektrum weist das zu erwartende m/z -Verhältnis ($m/z = 290.1$ entspricht $[M+H^+]$) auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist kein Signal $> \delta 10$, wo das eines Amidprotons zu erwarten wäre, zu beobachten. Daher ist auch hier davon auszugehen, dass **4C** bei der Reaktion gebildet wurde. Das Produkt enthält signifikante Mengen unbekannter Verunreinigungen. Diese konnten weder durch Säulenchromatographie noch durch heiße Filtration mit anschließender Umkristallisation aus Ethanol entfernt werden. Trotz diverser Reinigungsschritte bleibt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unverändert verunreinigt.

Zur Verbesserung der Löslichkeit wurde die Methylgruppe durch eine Trimethylsilylgruppe ersetzt. Für die Synthese des entsprechenden Amids wurde TMSA unter basischen Bedingungen mit 2-Iodphenylisocyanat verknüpft (Schema 45).

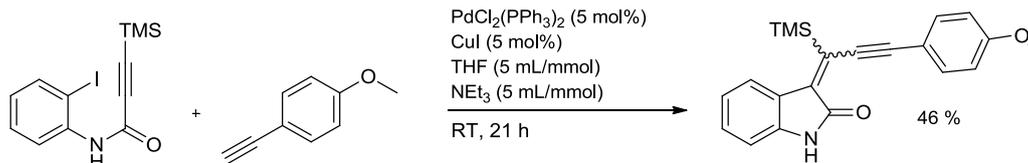


Schema 45: Synthese von *N*-(2-Iodphenyl)-3-(trimethylsilyl)propionamid (**2m**).

2m wurde daraufhin unter den üblichen Bedingungen mit Anisylacetylen umgesetzt. Dabei sollten sowohl das Pyranindol (Schema 46) als auch die nicht cyclisierte Vorstufe (Schema 47) in zwei verschiedenen Reaktionen synthetisiert werden.



Schema 46: Reaktion von *N*-(2-Iodphenyl)-3-(trimethylsilyl)propionamid (**2m**) mit Anisylacetylen.



Schema 47: Synthese von 3-(3-(4-Anisyl)-1-(trimethylsilyl)prop-2-en-1-ylidene)indolin-2-on (**5c**).

Bereits nach einer Stunde Reaktionszeit bei Raumtemperatur ist das Amid **2m** vollständig verbraucht (DC). Ein Dünnschichtchromatogramm nach weiteren 20 Stunden zeigt keine Veränderung.

Analog zum vorangegangenen Beispiel entsteht bei der Reaktion nur eines der Isomere von **5c**: Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des isolierten Produktes zeigt einen diskreten Signalsatz. Es ist jedoch anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht möglich, die Konfiguration des Indolinons zu bestimmen.

Durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse konnte die Konfiguration von **5c** ermittelt werden (Abbildung 34). Für die Zucht der erforderlichen Kristalle wurde eine konzentrierte THF-Lösung hergestellt und in einer Doppelkammer platziert. Die zweite Kammer enthielt *n*-Hexan. Durch Lösungsmitteldiffusion über die Gasphase kommt es zur Polaritätsverringering der Stammlösung, wodurch sich Kristalle besonders langsam bilden können.

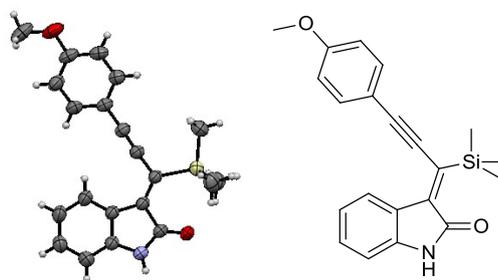


Abbildung 34: ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur und Lewis-Struktur von **5c**.

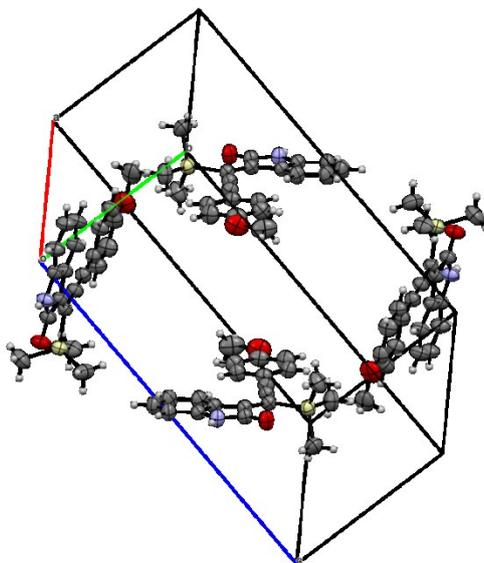
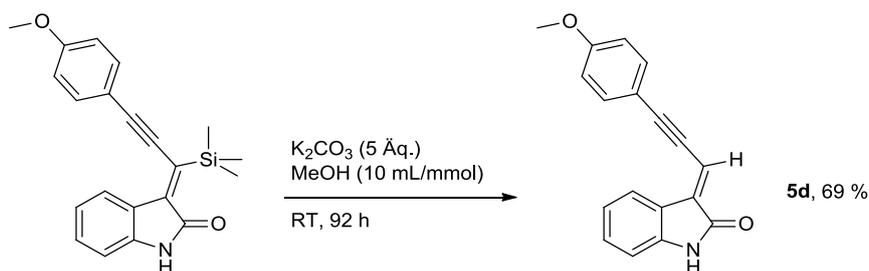


Abbildung 35: ORTEP-Darstellung der Elementarzelle von **5c**. Das Indolon bildet orange, nadelförmige Kristalle. Das Kristallsystem ist monoklin, die Raumgruppe $P2_1/c$. Die Elementarzelle enthält vier Formeleinheiten.

5c liegt in seiner Z-Konfiguration vor. Gemäß dem vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus der Pyranoindolbildung erfolgt die finale Cyclisierung unter Einwirkung von Energie ausgehend von der E-Konfiguration (Schema 8, S. 22). Unter den Bedingungen der Pyranoindolsynthese wird diese hier allerdings nicht gebildet. Voraussetzung für die Cyclisierungsreaktion ist eine vorrausgehende E/Z-Isomerisierung, welche auch nicht bei erhöhten Temperaturen beobachtet wird. Daher wurde Pyranoindol **4D** nicht gebildet.

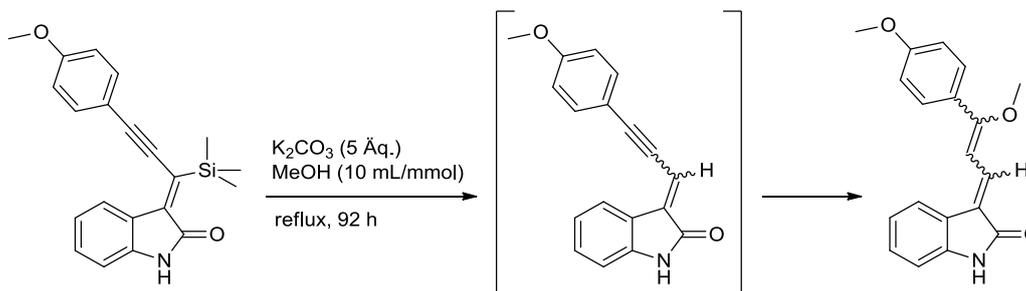
Durch Reaktion von **5c** mit Kaliumcarbonat in Methanol kann die TMS-Gruppe (wie ursprünglich am Pyranoindol **4D** beabsichtigt) gespalten werden.



Schema 48: Abspaltung der TMS-Schutzgruppe.

Die Reaktion beansprucht bei Raumtemperatur relativ viel Zeit. Führt man die gleiche Reaktion zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit unter Rückfluss durch, so erhält man jedoch zwei anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht identifizierbare Fraktionen, die jeweils mindestens zwei verschiedene Verbindungen enthalten. Anhand eines hochaufgelösten ESI-Massenspektrums konnte ein Produkt identifiziert werden, dessen Summenformel dem

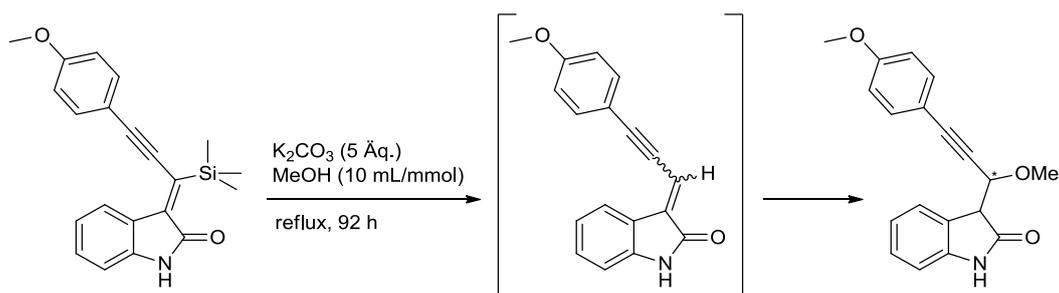
Molekül nach einer *Michael*-Addition von Methanol an eine der Mehrfachbindungen entspricht (Schema 49).



Schema 49: Addition von Methanol an die Dreifachbindung nach Abspaltung der TMS-Gruppe.

Da beide Doppelbindungen nach der Addition des Methanols an die Dreifachbindung jeweils *E*- oder *Z*-konfiguriert sein können, sind in diesem Fall vier Isomere möglich.

Auch eine konkurrierende Addition des Methanols an die Doppelbindung ist möglich, wodurch ein chirales Produkt (Schema 50) entsteht.



Schema 50: Addition von Methanol an die Doppelbindung nach Abspaltung der TMS-Gruppe.

Die Abspaltung der TMS-Gruppe bei Raumtemperatur liefert dem $^1\text{H-NMR}$ nach ein eindeutig konfiguriertes Indolon (**5d**). Die durch Röntgenkristallstrukturanalyse ermittelte Struktur ist in (Abbildung 36) gezeigt.

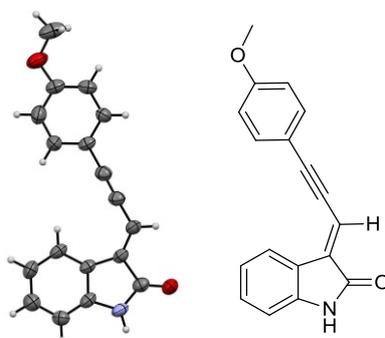


Abbildung 36: ORTEP-Darstellung und *Lewis*-Struktur von **5d**.

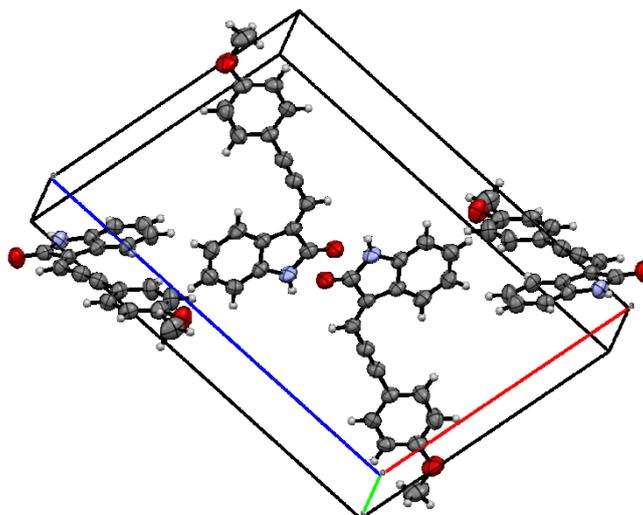
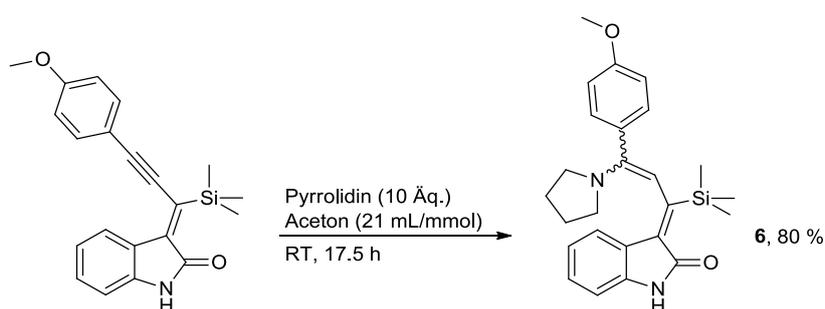


Abbildung 37: ORTEP-Darstellung der Elementarzelle von **5d**. Das Indolon bildet gelbe, nadelförmige Kristalle. Es handelt sich um ein monoklines Kristallsystem mit der Raumgruppe $P2_1/n$. Die Elementarzelle ist aus vier Formeleinheiten aufgebaut.

Demnach kommt es bei Raumtemperatur nicht zur (*E/Z*)-Isomerisierung. Anschließende Versuche zur (*E/Z*)-Isomerisierung und Cyclisierung (thermisch ohne und mit diversen Gold-I und -III-Katalysatoren zur Aktivierung der Dreifachbindung) verblieben erfolglos. Daher konnte auf diesem Weg kein Monoarylpyranoindol synthetisiert werden.

Inyldenindolon **5c** als *Michael*-Akzeptor

Durch die Konjugation der Dreifach- und Doppelbindung mit der Carbonylgruppe des Indolons stellt **5c** einen *Michael*-Akzeptor dar und kann mit Nukleophil umgesetzt werden. In einem Experiment wurde Pyrrolidin als Nukleophilen eingesetzt, da es als sekundäres Amin nur eine Addition eingehen kann (Schema 51).



Schema 51: Reaktion von **5c** mit Pyrrolidin.

Ein ESI-Massenspektrum der isolierten Produktfraktion zeigt die Molekülmasse des Produktes, welches durch einfache Addition von Pyrrolidin an **5c** entsteht. Eine zwei- oder mehrfache Addition wird demnach nicht beobachtet. Das Michael-System ist in β - und γ -Position der Carbonylgruppe elektrophil. Da die β -Position durch die TMS-Gruppe sterisch abgeschirmt ist, handelt es sich bei dem Angriff an die Dreifachbindung (γ -Position) um das

wahrscheinlichere Szenario. Durch die Addition an die Dreifachbindung entsteht eine Doppelbindung, die Konjugation bleibt erhalten und es entsteht ein *Push-Pull*-System. Interessant ist die Frage nach der Konfiguration der neuen Doppelbindung des entsprechenden Produktes **6**.

Das in Chloroform aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist nicht eindeutig auswertbar, da sich unerwartet viele Signale überlagern. Es sind jedoch für bestimmte Protonen jeweils zwei Signale zu finden (Abbildung 38). Das Integralverhältnis dieser Signalpaare ist jeweils 2:3. Dazu gehören z. B. die Protonen der Trimethylsilylgruppe (δ 0.15 und 0.27) und ein Signalpaar bei δ 5.35 und 5.55. Ein weiteres Paar, welches anhand der chemischen Verschiebung (δ 3.87 und 3.90) und dem Integralverhältnis dem Methoxysubstituenten zuzuordnen ist, weist dasselbe Integralverhältnis auf. Im aromatischen Bereich sind zwei breite Singulets auszumachen, die dem NH-Proton zuzuordnen sind und ebenfalls über das 2:3-Verhältnis verfügen.

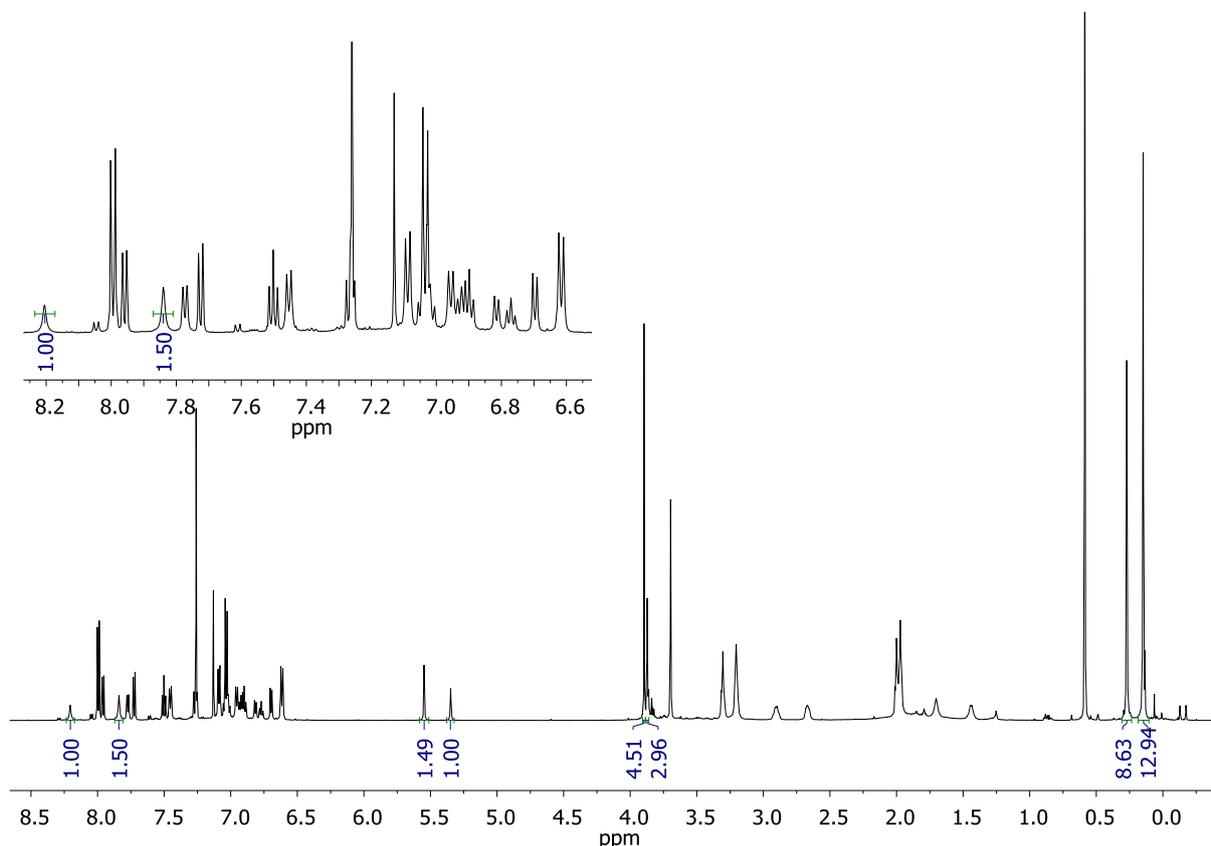


Abbildung 38 : $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **6** (CDCl_3 , 25 °C, 600 MHz), inklusive ausgewählter Signalpaare mit Integral; vergrößert: aromatischer Bereich.

Dies lässt vermuten, dass zwei Verbindungen (im Verhältnis 2:3) nebeneinander vorliegen. Durch Umkristallisation aus siedendem Ethanol wurden aus 48 mg Ausgangssubstanz 21 mg dunkelrote, beinahe lichtundurchlässige Kristalle mit grünlichem Oberflächenglanz gewonnen. Das Verhältnis der jeweiligen Signalpaare im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ändert sich dadurch jedoch nicht.

Die Röntgenkristallstrukturanalyse drei verschiedener Kristalle liefert jeweils die gleiche Struktur für Verbindung **6**, welche in Abbildung 39 dargestellt ist.

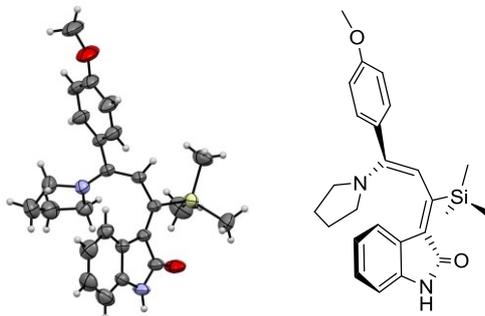


Abbildung 39: ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur und *Lewis*-Struktur von Verbindung **6**.

Eine Elementarzelle des Kristalls von Verbindung **6** (Abbildung 40) enthält das Molekül in zwei unterschiedlichen, enantiomeren Konformationen, welche durch Drehung um eine Bindung ineinander überführbar sind (Schema 52).

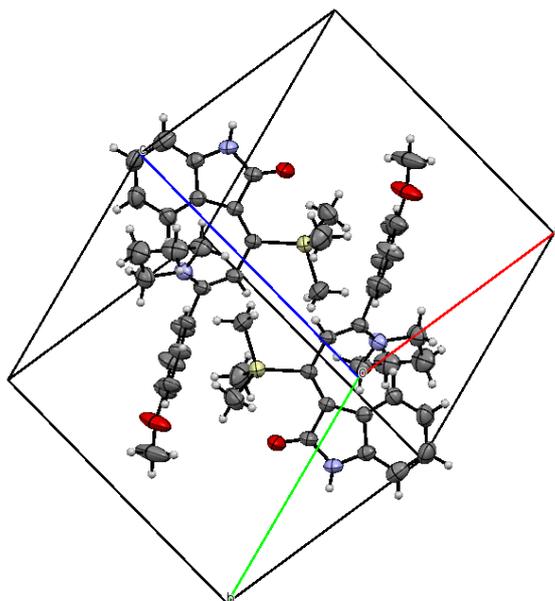
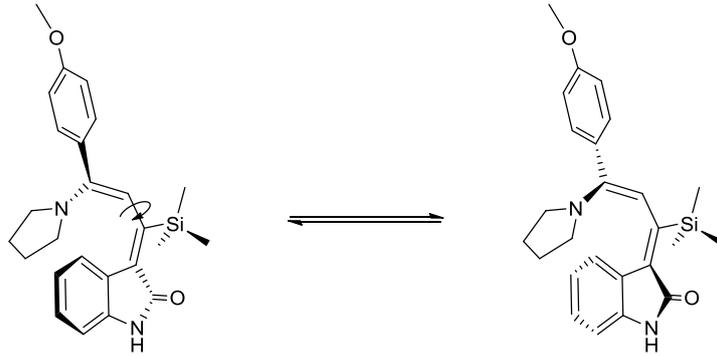
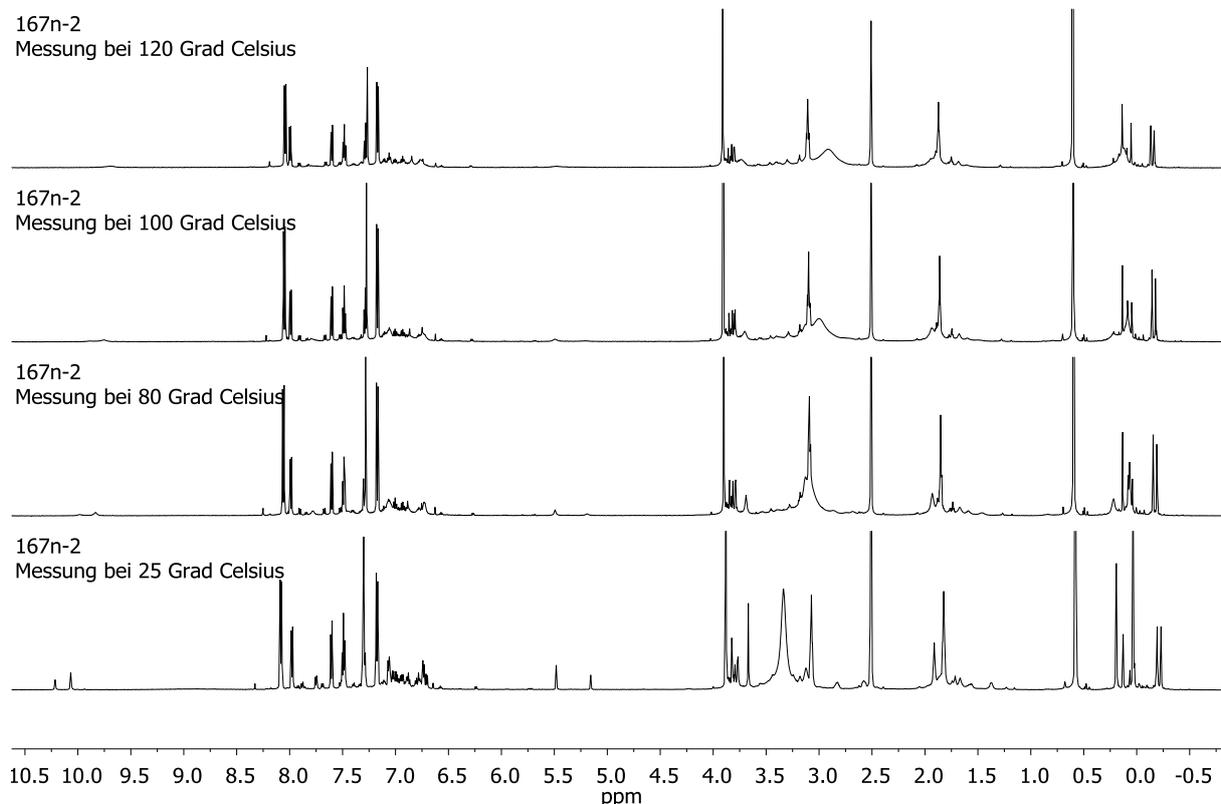


Abbildung 40: ORTEP-Darstellung der Elementarzelle des Kristalls von Verbindung **6**. Das Produkt bildet tiefrote Kristalle mit grünlichem Schimmer. Das Kristallsystem ist Triklin mit der Raumgruppe $P\bar{1}$. Die Elementarzelle enthält zwei Formeleinheiten.

Schema 52: Enantiomere Konformationen (Rotamere) von Verbindung **6**.

Womöglich ist die Rotation um die gezeigte Bindung in Chloroform gehemmt, wodurch beide Rotamere einen eigenen Signalsatz im $^1\text{H-NMR}$ erzeugen. Denkbar ist auch die Bildung von Dimeren über Wasserstoffbrückenbindungen. Dieses Verhalten ändert sich auch nicht bei Erhöhung (40 bzw. 55 °C) oder Verringerung der Temperatur (0 °C bzw. -20 °C).

In DMSO- d_6 aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der gleichen Probe zeigen bei verschiedenen Temperaturen (25, 80, 100 und 120 °C) jeweils einen eindeutigen Signalsatz im aromatischen Bereich sowie Verunreinigungen unklarer Art (Abbildung 41).

Abbildung 41: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Verbindung **6** (DMSO- d_6 , 120, 100, 80, 25 °C v.o.n.u., 600 MHz).

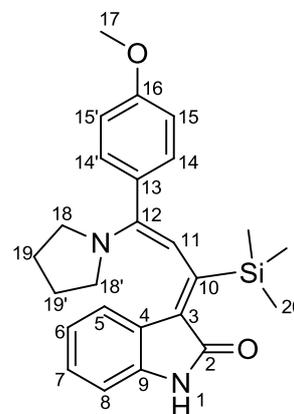
Dies stützt die These der Dimerisierung in CDCl_3 : DMSO- d_6 besitzt im Vergleich zu Chloroform ein deutlich höheres Dipolmoment ($13 \cdot 10^{-30}$ Cm vs. $3.84 \cdot 10^{-30}$ Cm). Dadurch wird

die Dimerisierung durch Wasserstoffbrückenbindungen verhindert, was den einfachen Signalsatz im ^1H -NMR-Spektrum erklärt.

Durch verschiedene 2D-NMR-Experimente (HSQC, HMBC, COSY und NOESY) konnten die entsprechenden Signale der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren eindeutig Verbindung **6** sowie ihren exakten Positionen im Molekül zugeordnet werden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale von Verbindung **6**.

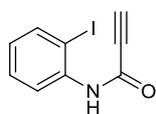
Position	^1H -NMR δ (mult.)	^{13}C -NMR δ
1	8.78 (s, 1 H)	-
2	-	161.6 (C _{quart.})
3	-	126.9 (C _{quart.})
4	-	123.2 (C _{quart.})
5	7.97 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 1 H)	123.4 (CH)
6	7.26-7.31 (m, 1 H)	121.2 (CH)
7	7.46-7.50 (m, 1 H)	128.3 (CH)
8	7.60 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 1 H)	118.8 (CH)
9	-	151.9 (C _{quart.})
10	-	150.4 (C _{quart.})
11	7.29 (s, 1 H)	105.2 (CH)
12	-	153.7 (C _{quart.})
13	-	123.9 (C _{quart.})
14	8.05-8.09 (m, 2 H)	127.9 (2·CH)
15	7.15-7.19 (m, 2 H)	114.9 (2·CH)
16	-	161.9 (C _{quart.})
17	3.87 (s, 3 H)	55.6 (CH ₃)
18	3.03-3.08 (m, 4 H)	44.8 (2·CH ₂)
19	1.78-1.83 (m, 4 H)	23.7 (2·CH ₂)
20	0.57 (s, 9 H)	-1.9 (3·CH ₃)



Das Signal für das Proton in Position 11 erscheint im ^1H -NMR-Spektrum bei ungewöhnlich tiefer Verschiebung (δ 7.29). Die Vorhersage durch das Inkrementsystem liegt bei δ 5.64. Die Entschirmung des Protons ist durch die Position in einem *Push-Pull*-System zu erklären. Durch den Vergleich der ^1H -NMR-Spektren vor und nach Erhitzen bis auf 145 °C konnte eine deutliche Zunahme an Signalen durch entstandene Zerfallsprodukte beobachtet werden. Die 2D-NMR-Spektren enthalten keine Korrelation der neuen Signale mit denen von Verbindung **6**. Daher ist es plausibel, dass die enthaltenen Fremdsignale zu Beginn der temperaturabhängigen Messungen in DMSO- d_6 (Abbildung 41) bereits durch die Temperaturerhöhung auf 55 °C in CDCl_3 verursacht wurden.

Fazit

Der logische Schritt zur Synthese eines Monoarylpyranoindols besteht in der Anpassung der Amidvorstufe. Das entsprechend unsubstituierte *N*-(2-Iodphenyl)propiolamid (links) reagiert unter den Bedingungen der Palladium/Kupfer-katalysierten Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz bereits in der Gasphase unkontrollierbar mit sich selbst. Daher wurde die terminale Alkinfunktionalität des Amids mit einer Methylgruppe blockiert.



In DMSO- d_6 aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektren implizieren den Pyranringschluss zweier Monoarylpyranoindole (**4B**, **4C**, Abbildung 42).

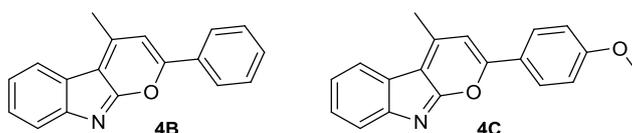


Abbildung 42: Synthetisierte Monoarylpyranoindole.

Aufgrund schlechter Löslichkeitseigenschaften konnten **4B** und **4C** nicht rein isoliert werden. Durch Einführung einer Trimethylsilylgruppe verbessert sich die Löslichkeit, jedoch kommt es nicht zur Bildung des entsprechenden Pyranoindols. Womöglich verhindert die sterisch anspruchsvolle TMS-Gruppe die (*E/Z*)-Isomerisierung, die dem Cyclisierungsschritt üblicherweise vorausgehen muss (Abbildung 43).

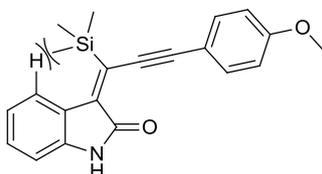


Abbildung 43: Sterische Abstoßung der TMS-Gruppe in (*E*)-**5c**.

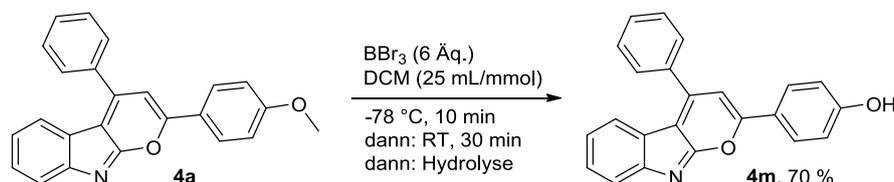
Es bildet sich die Indolonvorstufe, deren Struktur und Konfiguration (*Z*) per Kristallstrukturanalyse bewiesen wurde.

Die TMS-Gruppe des Indolons lässt sich unter angepassten Bedingungen abspalten. Das desilylierte Indolon lässt sich weder thermisch noch durch Goldkatalyse isomerisieren bzw. cyclisieren.

Zu harsche Konditionen bei der Desilylierung des Indolons führen zur Reaktion des Lösungsmittels (Methanol) mit dem *Michael*-System, wobei ein undefiniertes Produktgemisch entsteht. Die Reaktivität des Indolons als *Michael*-Akzeptor wurde mit Pyrrolidin als Nukleophil bestätigt. Das Reaktionsprodukt wurde durch Röntgenkristallstrukturanalyse und 2D-NMR-Spektren identifiziert und charakterisiert.

4.2.6 Pyranoindol als Ampholyt - Synthese und Spektroskopie

Phenole sind bekanntermaßen saurer als aliphatische Alkohole und sind daher vergleichsweise leicht zu deprotonieren. Durch Spaltung der Methoxygruppe von Pyranoindol **4a** mit Bortribromid⁶⁰ in Dichlormethan erhält man ein Pyranoindol mit phenolischer OH-Gruppe (Schema 53).



Schema 53: Spaltung der Methoxygruppe von **4a** mittels Bortribromid in Dichlormethan.

Das Produkt fällt bei der Reaktion als oranger Feststoff aus, der sich durch Filtration und Waschen mit Dichlormethan isolieren und reinigen lässt. **4m** ist in allen organischen Lösungsmitteln (und Wasser) mit Ausnahme von DMSO unlöslich.

Abbildung 44 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum des isolierten Pyranoindols mit Spuren von Dichlormethan (δ 5.6) in DMSO-d₆.

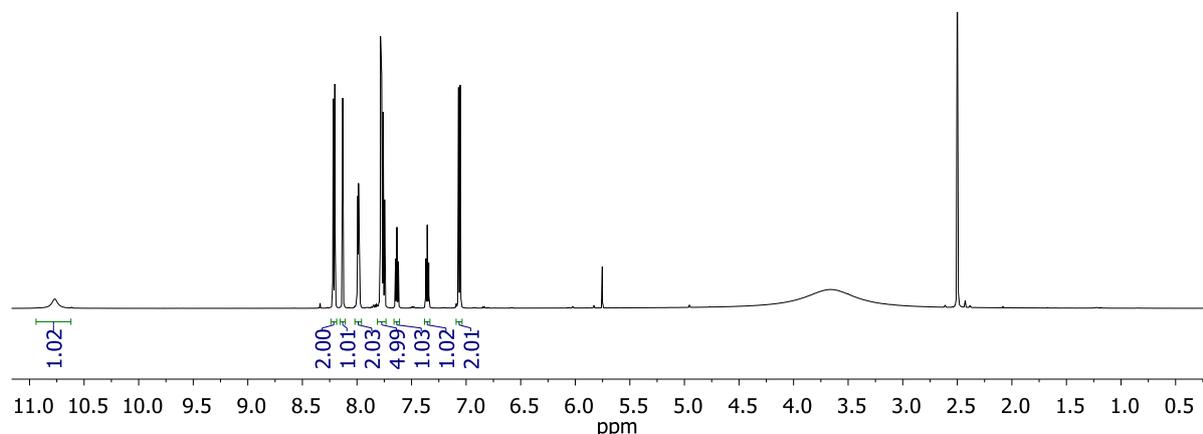
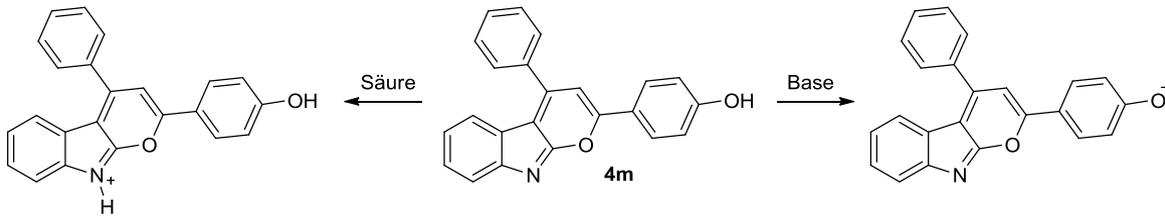


Abbildung 44: ¹H-NMR-Spektrum von **4m**, DMSO-d₆, 600 MHz, 293 K.

Anhand des ¹H-NMR-Spektrums lässt sich erkennen, dass das Pyranoindol keinerlei aliphatische Protonen mehr enthält. Ein breites Singulett bei δ 10.6 ist dem phenolischen Proton zuzuordnen. Das aromatische Gerüst des Pyranoindols ist weiterhin intakt. Die denkbare Reaktion des Pyransauerstoffatoms mit Bortribromid und anschließende Pyranringöffnung durch Hydrolyse wurde nicht beobachtet. Ein MALDI-Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülpeak bei $m/z = 338.0$.

Der Phenolsubstituent stellt den Donor im *Push-Pull*-System von Pyranoindol **4m** dar. Durch die Wahl einer geeigneten Base ist dieser deprotonierbar, was eine deutliche Änderung der Absorptionseigenschaften mit sich bringt. Wie bei den anderen Pyranoindolen ist auch die

Protonierung mit einer Säure möglich. Diese Eigenschaften machen **4m** zu einem amphiprotischen pH-Indikator (Schema 54).



Schema 54: Amphiprotische Natur von Pyranoindol **4m**.

Die pH-Abhängigkeit der Absorptionseigenschaften kann mit bloßem Auge beobachtet werden. Abbildung 45 zeigt das Farbverhalten einer Lösung von **4m** nach schrittweiser Behandlung mit Trifluoressigsäure bzw. Triethylamin.



Abbildung 45: Lösung von Pyranoindol **4m** in DMSO bei verschiedenen pH-Werten.

Durch Ansäuern verändert sich die Farbe der Lösung schrittweise von magenta zu gelb, wohingegen die Zugabe geringer Mengen Triethylamin einen Farbumschlag nach violett bewirkt.

In Diagramm 21 sind die Absorptionsspektren von **4m** in DMSO in Reinform, nach Protonierung mit TFA und nach Deprotonierung mit DBU abgebildet.

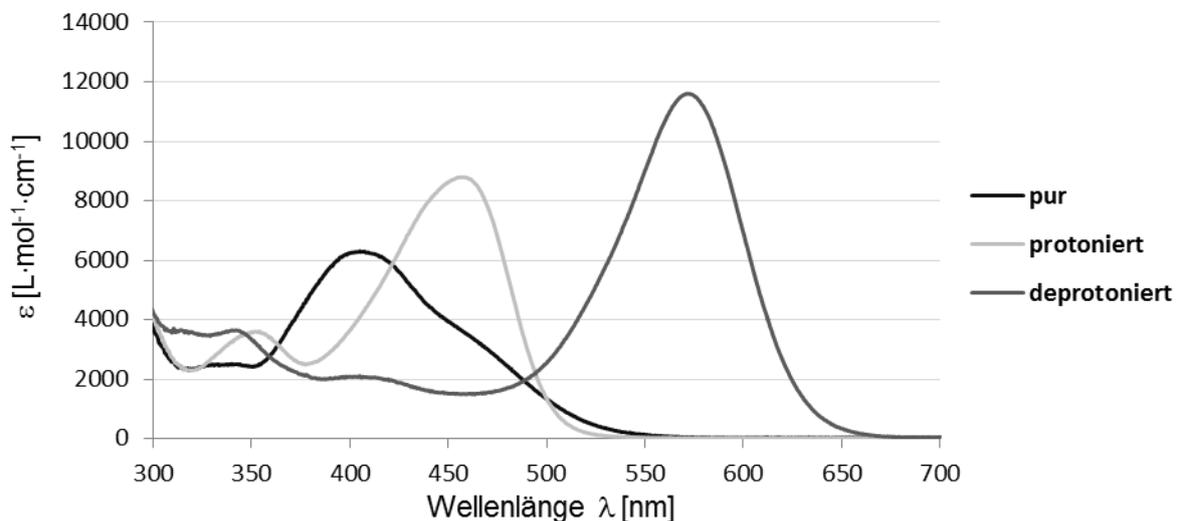


Diagramm 21: Absorptionsspektren von **4m**: pur, protoniert und deprotoniert in DMSO, 293 K, $[2,96 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}]$.

Die Protonierung von **4m** mit TFA bewirkt den gleichen Effekt wie bei Pyranoindol **4a**: Die längstwellige Absorptionsbande wird bathochrom verschoben, während im Bereich um 350 nm eine neue Bande erscheint. Die Deprotonierung mit DBU führt zu einer signifikanten Rotverschiebung der längstwelligen Absorptionsbande um 7060 cm^{-1} . Eine derart weit in den roten Bereich verschobene Absorption wurde bisher nur bei Pyranoindol **4j** beobachtet, welches einen Pyrrolidinylsubstituenten als Donorfragment trägt.

Die Absorptionsmaxima und die zugehörigen Extinktionskoeffizienten von **4m** sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Absorptionsmaxima von **4m**: pur, protoniert und deprotoniert in DMSO.

	Wellenlänge λ_{max} [nm] (ϵ_{λ} [$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$])	
pur		407 (6300)
protoniert	354 (3600)	456 (8800)
deprotoniert	341 (3600)	571 (11600)

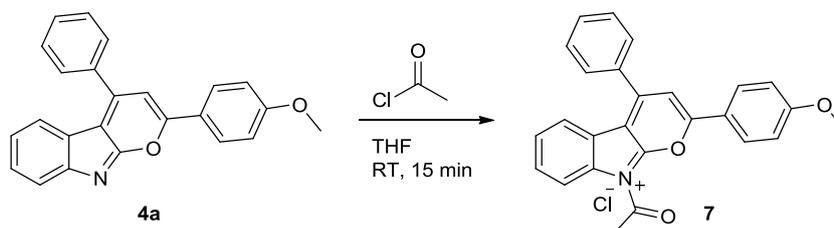
Fazit

Durch die Spaltung der Methoxygruppe mit Bortribromid ist ein pH-sensitiver Pyranoindolfarbstoff (**4m**) zugänglich. Dieser ist in Wasser, Ethylacetat, Aceton, Methanol, DMF, THF, Acetonitril, Dichlormethan und Chloroform unlöslich und in DMSO mäßig löslich. **4m** ist amphiprotischer Natur und kann von seinem Ausgangszustand sowohl durch Säure protoniert als auch mit Hilfe einer Base deprotoniert werden. Beide Zustandsänderungen haben signifikanten Einfluss auf die Absorptionseigenschaften der Lösung von **4m**, so dass sowohl die Protonierung als auch die Deprotonierung mit bloßem Auge verfolgt werden können. Diese Eigenschaft stellt eine gute Grundlage für die Entwicklung von pyranoindolbasierten pH-Indikatoren dar.

4.2.7 Öffnung des Pyranrings durch Stickstoffquaternisierung

Bekanntermaßen wirkt sich die Quaternisierung des Indolstickstoffatoms auf die Absorptions- und Emissionseigenschaften der Pyranoindole aus. Bereits untersucht wurde der Einfluss der Methylierung mit *Meerwein*-Salz durch *J. Schönhaber*¹⁴. Diese bewirkt die Fluoreszenz in Lösung analog der Protonierung durch Trifluoressigsäure oder der Komplexbildung durch Metalltriflatsalze, sowie die entsprechende Verschiebung des Absorptionsspektrums.

Der Einfluss eines elektronenziehenden Substituenten am Indolstickstoffatom ist jedoch bisher nicht untersucht. Mit dem Ziel der Quaternisierung des Indolstickstoffatoms wurde daher Pyranoindol **4a** mit Acetylchlorid umgesetzt (Schema 55).



Schema 55: Quaternisierung von Pyranoindol **4a** mit Acetylchlorid.

Die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigt den vollständigen Umsatz von **4a** nach bereits 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur. Es bildet sich ein oranger Feststoff. Bei dem erwarteten Reaktionsprodukt **7** handelt es sich um ein Salz. Daher sollte es einen niedrigeren Retentionsfaktor (R_f) aufweisen, bzw. nicht von Kieselgel eluieren. Dies ist jedoch nicht der Fall. Das Produkt der Reaktion hat verglichen mit dem Substrat einen höheren R_f . Durch die hochaufgelöste Massenspektrometrie (ESI-MS) wurde die Summenformel $C_{26}H_{22}NO_4$ (protoniert) ermittelt. Diese stimmt nicht mit der Summenformel des Kations von **7** ($C_{26}H_{20}NO_3$) überein. Die Massendifferenz spricht außerdem dafür, dass noch ein Molekül Wasser (im THF enthalten) an der Reaktion beteiligt ist.

Strukturbeweis und Mechanismus

Um die Struktur des unbekanntes Produktes zweifelsfrei zu ermitteln, wurde eine Röntgenkristallstrukturanalyse angefertigt. Für die Zucht möglichst homogener Kristalle wurde ein offenes Gefäß mit einer konzentrierten Lösung der Substanz in THF in einer geschlossenen Kammer mit *n*-Hexan platziert. Die Lösungsmitteldiffusion über die Gasphase gewährleistet eine langsame Polaritätsverringerng der Substanzlösung.

Die Röntgenkristallstrukturanalyse zeigt: Während der Reaktion mit Acetylchlorid kommt es zur Öffnung des Pyranrings. Es entsteht ein Acetylindolinon (Abbildung 46).

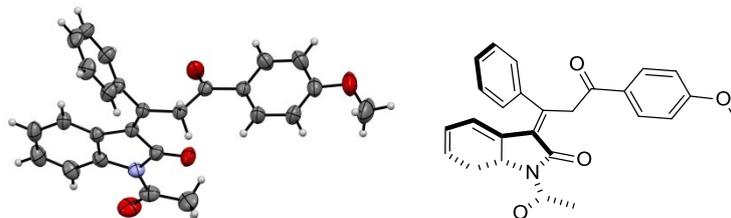


Abbildung 46: ORTEP-Darstellung und *Lewis*-Struktur von (*E*)-1-Acetyl-3-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-1-phenylpropyliden)indolin-2-on (**8a**).

Das entstandene Acetylintolinon **8a** kokristallisiert mit THF im Verhältnis 1:1 (Abbildung 47).

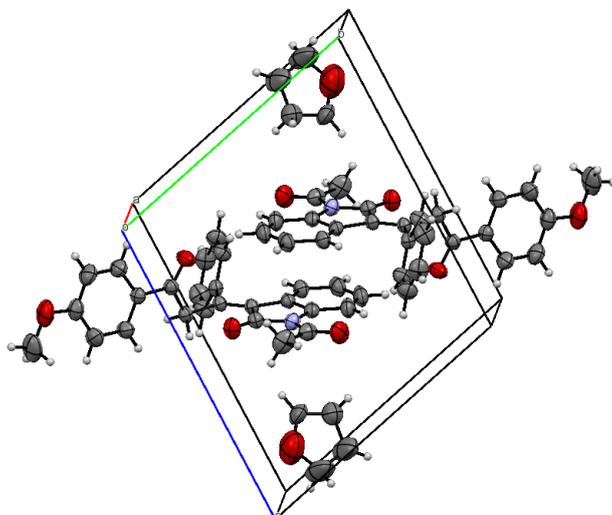
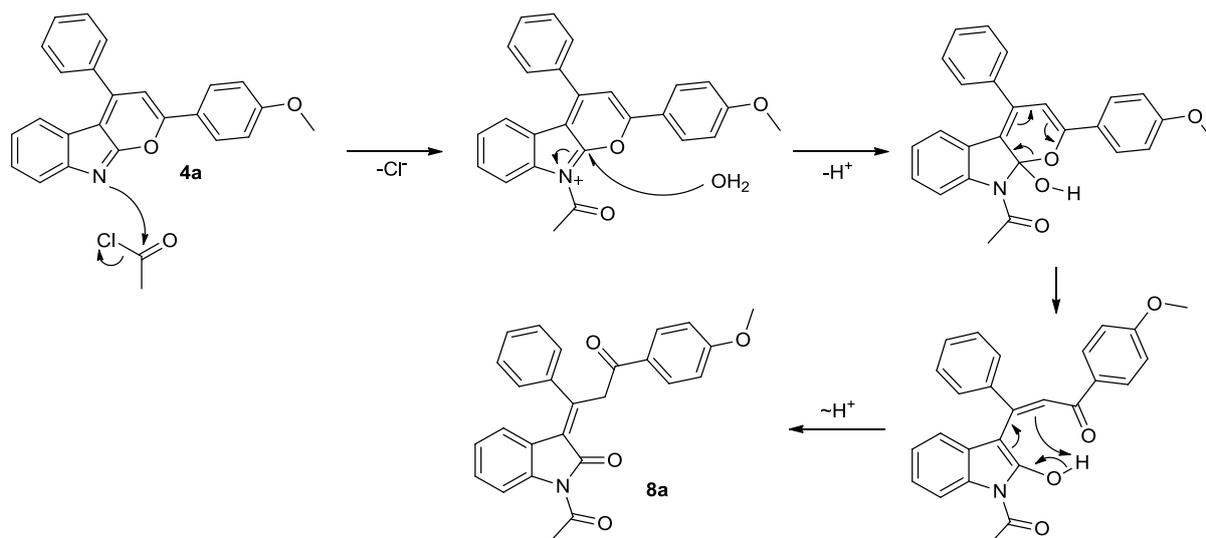


Abbildung 47: ORTEP-Darstellung der Elementarzelle von **8a**. Das Acetylintolinon bildet ein triklinisches Kristallsystem, die Raumgruppe ist $P\bar{1}$. Die Elementarzelle enthält zwei Formeleinheiten des Acetylintolinons sowie zwei Einheiten THF.

Die Elementarzelle des Cokristallisats von **8a** mit THF enthält zwei Moleküle Acetylintolinon sowie zwei Moleküle THF. Die Indolkerne der beiden Moleküle liegen dabei invers gestapelt vor. Die Doppelbindungen mit ihren jeweiligen Substituenten zeigen in entgegengesetzte Richtungen.

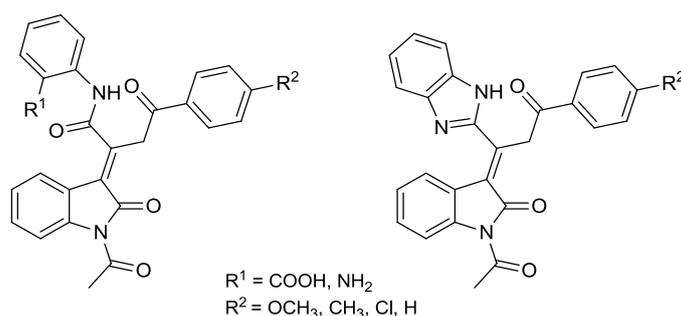
In Schema 56 ist der vermutete Mechanismus der Bildung von **8a** gezeigt.

Schema 56: Vorgeschlagener Bildungsmechanismus von **8a**.

Das Stickstoffatom des Pyranoindols weist einen hohen HOMO-Orbitalkoeffizienten auf¹³ und ist daher in der Lage, das Acetylchlorid nukleophil anzugreifen. Die α -Position des Indolstickstoffatoms wird deutlich elektrophiler, was den nukleophilen Angriff eines Wassermoleküls ermöglicht. Dadurch kommt es zur Öffnung des anellierten Pyranrings mit anschließender Protonenwanderung, wobei das stabile Acetylindolinon **8a** entsteht.

Strukturmotiv in der Literatur

Die Struktur von **8a** ist in der Literatur nicht beschrieben. Die Recherche fördert lediglich drei Veröffentlichungen zutage, die ein vergleichbares Molekülgerüst behandeln. Die Strukturen von *Kandile, Zaky et al.* aus dem Jahr 2003 sind in Abbildung 48 gezeigt.

Abbildung 48: Von *Kandile, Zaky et al.* beschriebene Strukturen.⁶¹

Statt eines Phenylrestes enthalten die Moleküle von *Kandile, Zaky et al.* eine Amidfunktion oder einen Benzimidazolsubstituenten an der Doppelbindung. Zugang zu diesen Strukturen gewannen die Autoren über die nukleophile Öffnung eines Lactons und - im Fall der Benzimidazole - anschließender Cyclocondensation. Auf eine potentielle Applikation dieser Strukturen gehen die Autoren nicht ein.

Eine spätere Veröffentlichung derselben Autorenschaft aus dem Jahr 2013 befasst sich mit der antibakteriellen und antifungalen Wirkung ähnlicher Amidderivate (Abbildung 49).⁶²

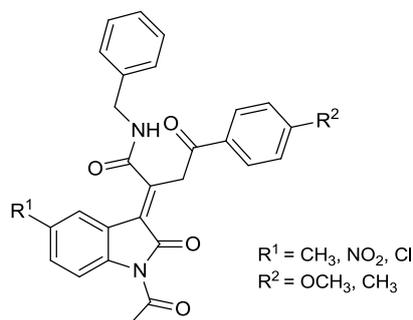


Abbildung 49: Antibakterielle Indolinone nach Kandile, Zaky *et al.*.

Eines der Derivate weist eine Wachstum hemmende Wirkung gegenüber *E. Coli* auf (MIC 2.5 µg/mL, vergleichbar mit Chloramphenicol^a) und wird als mögliche Leitstruktur zur Entwicklung neuer Antibiotika angeführt.

Die Synthese dieser Indolinone (mit $R^1 = \text{H}$) wurde bereits 1974 von *El-Abbadly et al.* aus Rumänien berichtet.⁶³

Optimierung der Reaktionsbedingungen

Die Reaktionsbedingungen der Reaktion von Pyranoindol **4a** mit Acetylchlorid sollten in Hinblick auf die Maximierung der Ausbeute des Produktes **8a** optimiert werden. Problematisch ist vor allem das Ausfallen des Eduktes unter den sauren Reaktionsbedingungen. Daher wurde unter anderem nach einem geeigneteren Lösungsmittel gesucht. Ebenfalls wurden Reaktionsdauer, Temperatur und die Menge des verwendeten Acetylchlorids variiert. Auch der Einfluss von Wasser und der Umgebungsluftfeuchtigkeit wurde untersucht, indem mit offenen bzw. geschlossenen Gefäßen gearbeitet und trockene bzw. mit Wasser versetzte Lösungsmittel verwendet wurden.

Nach der angegebenen Reaktionszeit wurde der jeweilige Ansatz mit Celite versetzt, woraufhin das Lösungsmittel unter Verwendung des Rotationsverdampfers entfernt wurde. Es folgte die säulenchromatographische Reinigung mit Hilfe einer Biotage-Chromatographieanlage. Als Trennsäule wurden stets zwei hintereinander geschaltete Kartuschen mit je 10 g Kieselgel verwendet.

Die Reaktionsbedingungen sowie die isolierten Ausbeuten der einzelnen Reaktionen sind in Tabelle 9 aufgelistet.

^a Starkes Breitbandantibiotikum. Wegen seltener, potentiell lebensbedrohlicher Nebenwirkungen jedoch nur selten im Gebrauch.

4.2.7 Öffnung des Pyranrings durch Stickstoffquaternisierung

Tabelle 9: Optimierung der Reaktionsbedingungen der Reaktion von **4a** mit Acetylchlorid.

#	Gefäß	Lösungsmittel	Pyranoidol	Acetylchlorid	T	t	Ausbeute
1	offen	THF 10 mL	40 mg (0.11 mmol)	10 mg (1.2 Äq.)	RT	0.25 h	29 %
2	offen	-	50 mg	2.2 g (~275 Äq.)	RT	18 h	kein Umsatz ^a
3	geschlossen	-	50 mg	2.2 g (~275 Äq.)	50 °C	18 h	kein Umsatz ^a
4	offen	Acetonitril 0.5 mL	1 mg	550 mg (~69 Äq.)	50 °C	18 h	kein Umsatz ^a
5	offen	Acetonitril 0.5 mL	1 mg	550 mg (~69 Äq.)	RT	24 h	kein Umsatz ^a
dann:					50 °C	24 h	kein Umsatz ^a
6	offen	THF 10 mL	40 mg (0.11 mmol)	10 mg (1.2 Äq.)	RT	96 h	33 %
7	offen	THF 10 mL	40 mg (0.11 mmol)	10 mg (1.2 Äq.)	RT	1.5 h	34 %
8	offen	THF 10 mL	40 mg (0.11 mmol)	20 mg (2.4 Äq.)	RT	1.5 h	31 %
9	geschlossen	THF 8 mL	40 mg (0.11 mmol)	10 mg (1.2 Äq.)	100 °C ^b	1.5 h	28 %
10	offen	THF 10 mL	40 mg (0.11 mmol)	10 mg (1.2 Äq.)	RT	0.5 h	31 %
11	offen	THF ^c 8 mL	40 mg (0.11 mmol)	10 mg (1.2 Äq.)	RT	4 h	28 %
12	geschlossen	THF ^c 8 mL	40 mg (0.11 mmol)	10 mg (1.2 Äq.)	100 °C ^b	1.5 h	3 %
13	geschlossen	THF ^d 10 mL	40 mg (0.11 mmol)	10 mg (1.2 Äq.)	RT	1 h	27 %
14	geschlossen	THF 10 mL	40 mg (0.11 mmol)	10 mg (1.2 Äq.)	0 °C	2.25 h	33 %
15	geschlossen	Acetonitril 2 mL	5 mg	1.4 mg (1.2 Äq.) ^e	RT	2.5 h	kaum Umsatz ^a
16	geschlossen	Aceton 2 mL	5 mg	1.4 mg (1.2 Äq.) ^e	RT	2.5 h	kaum Umsatz ^a
17	geschlossen	DCM 2 mL	5 mg	1.4 mg (1.2 Äq.) ^e	RT	2.5 h	kaum Umsatz ^a
18	geschlossen	1,4-Dioxan 2 mL	5 mg	1.4 mg (1.2 Äq.) ^e	RT	2.5 h	kaum Umsatz ^a
19	offen	Acetonitril 8 mL	40 mg (0.11 mmol)	20 mg (2.4 Äq.)	RT	2 h	6 %
20	offen	DCM 8 mL	40 mg (0.11 mmol)	40 mg (4.8 Äq.)	RT	5 h	kaum Umsatz ^a
dann: geschlossen					60 °C ^b	1 h	< 1 %
21	offen	Aceton 8 mL	40 mg (0.11 mmol)	20 mg (2.4 Äq.)	RT	3 h	kaum Umsatz ^a
dann: geschlossen				500 mg (~60 Äq.)	50 °C	60 h	< 1 %
22	offen	Aceton 8 mL	40 mg (0.11 mmol)	10 mg (1.2 Äq.)	RT	20 h	17 %
23	offen	Aceton/THF 8 mL	40 mg (0.11 mmol)	10 mg (1.2 Äq.)	RT	20 h	18 %

^a Kontrolle via DC

^b dielektrisches Heizen

^c Zugabe eines Tropfen Wasser

^d trockenes Lösungsmittel

^e Verwendung einer Maßlösung: 100 mg/mL in THF

Die besten Reaktionsbedingungen sind unter # 7 aufgeführt. Die Ausbeute ließ sich trotz umfangreicher Variation der Reaktionsparameter nicht über 34 % hinaus steigern.

Die Verlängerung der Reaktionszeit über 90 Minuten hinaus hat keinen Einfluss auf die Ausbeute (# 6). Bereits nach 30 Minuten ist der Umsatz nicht signifikant geringer als nach 90 Minuten (# 10).

Die Verwendung der doppelten Menge Acetylchlorid bringt keinen Vorteil (# 8), beeinträchtigt die Ausbeute aber nicht wesentlich. Ein großer Überschuss an Acetylchlorid jedoch führt zur vollständigen Unterdrückung der Reaktion (# 2-5, 21). Möglicherweise kommt es durch die im Acetylchlorid enthaltene Salzsäure (Hydrolyseprodukt des Acetylchlorid) zur vollständigen

Protonierung mit folgender Fällung des Pyranoindols **4a**, so dass dieses für die Reaktion nicht mehr zur Verfügung steht.

Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C unter dielektrischem Heizen hat keinen positiven Einfluss auf die Reaktionsausbeute. Keinerlei Auswirkung auf die Ausbeute hat die Verringerung der Temperatur auf 0 °C (# 9, 14).

Bei Verwendung eines geschlossenen Gefäßes und trockenem THF sinkt die Ausbeute leicht (# 13). Das verwendete Acetylchlorid wurde nicht getrocknet, es enthält daher wahrscheinlich das zur Reaktion benötigte Wasser.

Die Zugabe eines Tropfen Wassers hat bei Raumtemperatur kaum einen Einfluss, bei 100 °C jedoch sinkt die Ausbeute drastisch (# 11, 12). Dies ist vermutlich auf die Hydrolyse des Acetylchlorids zurückzuführen, die bei erhöhter Temperatur schneller abläuft als bei Raumtemperatur.

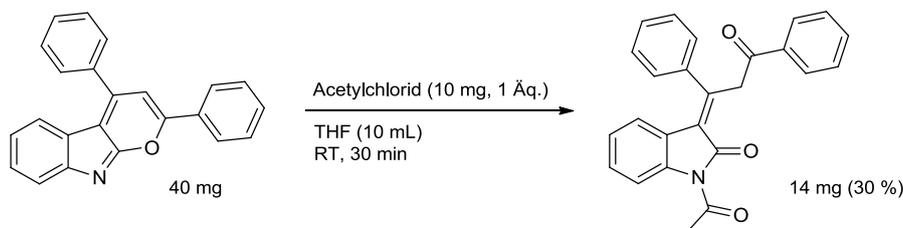
Um die Niederschlagsbildung zu verhindern, wurde nach einem geeigneteren Lösungsmittel gesucht. Hierbei wurden Aceton, Acetonitril, Dichlormethan und 1,4-Dioxan verwendet (# 15-18). Im Testmaßstab bildete sich dabei nur in Dioxan ein Niederschlag. Das Edukt wurde nach jeweils 2.5 Stunden langem Rühren jedoch kaum umgesetzt (Kontrolle via DC). Auch nach Erhöhung der Reaktionszeit und -temperatur konnte kein Produkt isoliert werden (# 20, 21).

Bei verlängerter Reaktionszeit ist die Ausbeute in Aceton unter identischen Bedingungen wesentlich geringer als in THF, obwohl sich kein Niederschlag bildet (# 22).

Eine 1:1-Mischung aus Aceton und THF als Lösungsmittel verhindert zwar die Bildung eines Niederschlags, die Ausbeute ist nach 20 Stunden langem Rühren bei Raumtemperatur mit 18 % dennoch suboptimal (# 23).

Weitere synthetisierte Derivate

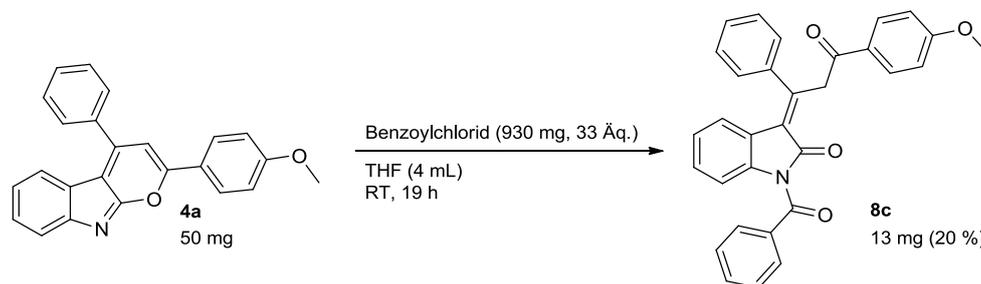
Zur Überprüfung der Diversität der gezeigten Synthese wurden zwei weitere Derivate von **8a** hergestellt. Ausgehend vom unsubstituierten Diarylpyranoindol **4b** wurde das Acetyldolinon **8b** synthetisiert und mit vergleichbarer Ausbeute isoliert (Schema 57).



Schema 57: Synthese des Acetyldolinons **8b**.

Dadurch konnte gezeigt werden, dass auch das unsubstituierte Pyranoindol **4b** hinreichend nukleophil für die Reaktion mit Acetylchlorid ist.

Die Reaktion von **4a** mit Benzoylchlorid benötigt einen Überschuss an Säurechlorid und eine verlängerte Reaktionsdauer von 19 Stunden (Schema 58).



Schema 58: Reaktion von Pyranoindol **4a** mit Benzoylchlorid.

Dabei entsteht das erwartete Produkt **8c** mit einer Ausbeute von 20 %. Der Nachweis erfolgte über die hochaufgelöste Massenspektrometrie, das protonierte (ESI) Produkt hat die Summenformel $C_{31}H_{24}NO_4$ ($m/z = 474.1697$, Score = 100 %). Darüber hinaus kommt es zur Bildung eines unbekannten Produktes mit der Summenformel $C_{31}H_{23}^{35}ClNO_4$ ($m/z = 508.1310$, Score = 100 %) mit einer Ausbeute von 29 %. Die Summenformel lässt vermuten, dass es zu einer Chlorierung von **8c** kommt, da das unbekannte Produkt vier Sauerstoffatome enthält.

Fazit

Der Quaternisierung des Indolstickstoffatoms schließt sich die Öffnung des Pyranrings durch den nukleophilen Angriff von Wasser an. Dies gilt sowohl für das methoxysubstituierte Pyranoindol **4a** sowie für das unsubstituierte Pyranoindol **4b**.

Bei der Reaktion mit Benzoylchlorid kommt es zur Bildung eines unbekannten, chlorierten Nebenproduktes.

Die Ausbeute konnte nicht über die der Ausgangsbedingungen gesteigert werden. Mit 1.2 Äquivalenten Acetylchlorid in 10 mL THF (0.011 mmol/mL) bei Raumtemperatur wird eine Ausbeute von 34 % erreicht.

Die Struktur der Reaktionsprodukte ist in der Literatur nicht beschrieben. Ähnliche Strukturen weisen ein antibiotisches Potential auf.

4.2.8 Wasserlösliche Pyranoindole durch Einführung polarer Gruppen

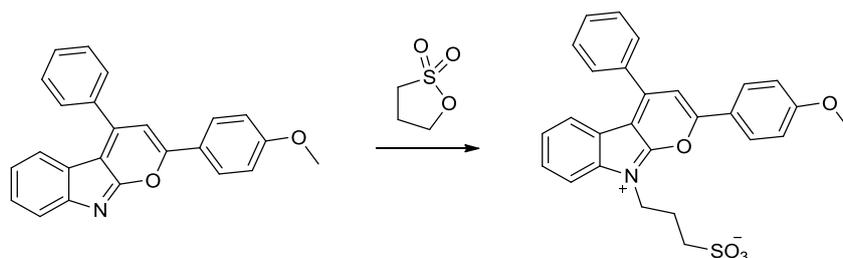
Unpolare, organische Moleküle zeichnen sich häufig durch eine schlechte Wasserlöslichkeit aus. Um die Wasserlöslichkeit eines organischen Moleküls zu ermöglichen, können polare Funktionalitäten wie z. B. Alkohol-, Carbonsäure- oder Sulfonsäuregruppen eingeführt werden. Dieses Konzept kann auf die Stoffklasse der Pyranoindole übertragen werden, um Wege für potentielle Anwendungen, beispielsweise als pH-Indikator (Kapitel 4.2.6, S. 78), zu eröffnen.

Stickstoffalkylierung mit 1,3-Propansulton

Wie bereits in Kapitel 4.2.4 und 4.2.7 gezeigt, weist das Stickstoffatom der 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole einen nukleophilen Charakter auf. Durch die Reaktion mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat lässt sich der Indolstickstoff alkylieren, woraus ein quartäres Stickstoffatom resultiert. Das Pyranoindolringsystem bleibt dabei intakt.¹⁴

Helberger et. al berichteten 1949 von der Stoffklasse der Sultone und deren Einsatz als Alkylierungsmittel.⁶⁴ Diese konnten mit unterschiedlichen Nukleophilen zur Reaktion gebracht werden. Dabei kommt es zur Ringöffnung des inneren Esters, wodurch eine Sulfonatgruppe freigesetzt wird. Durch die Reaktion mit tertiären Basen wie Pyridin werden betainartige innere Salze erhalten, die in der Regel leicht wasserlöslich sind.

Durch die Reaktion von 2-(4-Anisyl)-4-phenylpyrano[2,3-*b*]indol mit 1,3-Propansulton sollte eine Sulfonatgruppe in das Molekül eingebracht werden, wodurch ein permanent lumineszenter, möglicherweise wasserlöslicher, Betainfarbstoff entstünde (Schema 59).

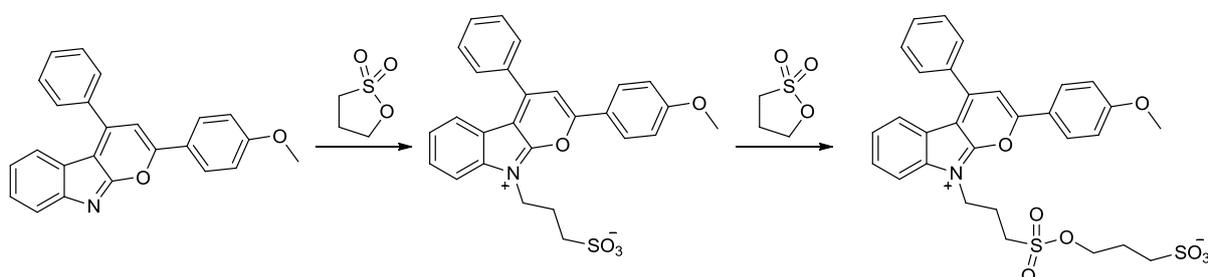


Schema 59: Alkylierung von 2-(4-Anisyl)-4-phenylpyrano[2,3-*b*]indol mit 1,3-Propansulton.

Nach *Helberger et. al* ist die Wahl der Reaktionsbedingungen bei der Alkylierung mit 1,3-Propansulton in hohem Maß von der Natur des Nukleophils abhängig. Sehr reaktive Nukleophile können daher schon bei 0 °C umgesetzt werden (z. B. gesättigte Ammoniaklösung in Methanol), wohingegen andere teilweise stundenlang auf bis zu 150 °C erhitzt werden müssen. Die Reaktion von Pyridin und 1,3-Propansulton hingegen trägt sich nach Überwindung der Energiebarriere von selbst.

Die Reaktion von 2-(4-Anisyl)-4-phenylpyrano[2,3-*b*]indol (**4a**) mit 1,3-Propansulton benötigt erhöhte Temperaturen: Bei Raumtemperatur ist kein Umsatz zu beobachten (Kontrolle via DC).

Bei Temperaturen um 120 °C wird das Substrat verbraucht, wobei einige neue Produkte entstehen. Das angestrebte Produkt weist eine zwitterionische Struktur auf, weshalb es bei Verwendung eines mäßig polaren Lösungsmittels wie Ethylacetat nicht von Kieselgel eluiert. Durch Aufbringen auf Kieselgel und Waschen mit Ethylacetat lassen sich Substratreste abtrennen. Durch anschließendes Waschen mit Methanol erhält man ein Gemisch, in dem die gewünschte Molekülmasse per ESI-Massenspektrometrie nachgewiesen wurde. Es findet sich auch ein Signal für ein doppelt alkyliertes Pyranoindol (Schema 60).



Schema 60: Einfache und doppelte Alkylierung von **4a** mit 1,3-Propansulton.

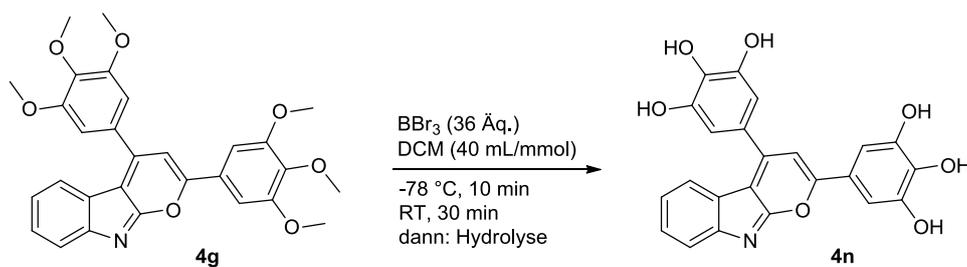
Das ¹H-NMR-Spektrum (Deutero-Chloroform^a oder Deutero-Methanol) des Produktgemisches enthält eine Vielzahl von Signalen, die eine Zuordnung der Signale unmöglich macht. Zweifache Säulenchromatographie in Dichlormethan/Methanol führte nicht zur angestrebten Isolierung des Produktes in Reinform. Auch mehrfache Umfällung (Eintropfen einer THF-Lösung in *n*-Hexan) sowie zweifache Filtration einer wässrigen Lösung führten nicht zum Erfolg. Das Produkt(-gemisch) ist mäßig wasserlöslich, jedoch nicht gut genug für die Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums in D₂O.

Durch die Massenspektrometrie und die in Chloroform auftretende Fluoreszenz sowie die (mäßige) Wasserlöslichkeit konnten das Reaktionskonzept und die gewünschten Eigenschaften grundsätzlich bestätigt werden. Da jedoch keine geeignete Reinigungsmethode für das Produkt gefunden wurde, wurde dieser Ansatz fallen gelassen.

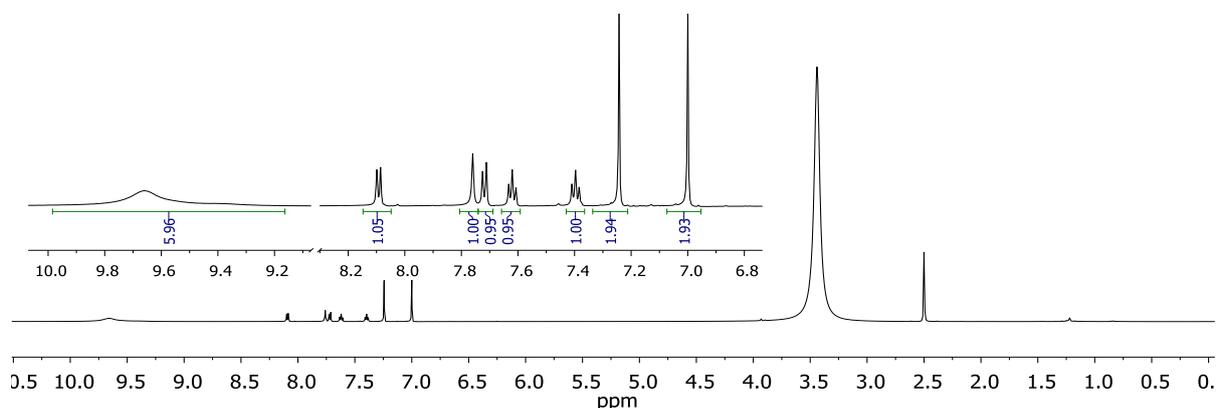
6-Fach hydroxyliertes Pyranoindol

Grundsätzlich sollten mehr polare Gruppen eine höhere Löslichkeit in polaren Medien (wie Wasser) bewirken. Diesem Gedanken folgend wurde eine Lösung von Pyranoindol **4g** mit Bortribromid versetzt (analog Kapitel 4.2.6) Durch die Spaltung der Methoxygruppen wurden sechs freie Hydroxygruppen erhalten (Schema 61).

^a Die Lösung des Gemisches in (Deutero-)Chloroform zeigt eine schwache, grüne Fluoreszenz.

Schema 61: Spaltung der Methoxygruppen von Pyranoindol **4g**.

Das Reaktionsprodukt **4n** fällt nach der Hydrolyse als oranger Feststoff aus. Entgegen der Erwartung ist dieser nicht wasserlöslich sowie unlöslich in vielen organischen Lösungsmitteln (*n*-Hexan, Aceton, Ethylacetat, DMF, Acetonitril, Dichlormethan, Chloroform, Methanol) mit Ausnahme von DMSO. In DMSO- d_6 lösen sich geringe Mengen des Farbstoffes **4n**, so dass ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen werden konnte (Abbildung 50).

Abbildung 50: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Pyranoindol **4n** mit vergrößerter Darstellung des aromatischen Bereichs; DMSO- d_6 , 600 MHz, 293 K.

Anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums lässt sich erkennen, dass sämtliche Methoxygruppen erfolgreich zu Hydroxygruppen konvertiert wurden: Es sind keine aliphatischen Protonen mehr vorhanden.

Das Integral des sehr breiten Signals um δ 9.65 entspricht 6 Protonen, Verschiebung und Signalform deuten auf 6 OH-Protonen hin. Die zum Dublett bzw. Triplett aufgespaltenen Signale mit dem Integral 1 (δ 7.40, 7.63, 7.72 und 8.09) gehören zum Indolteil des Moleküls, das Singulett bei δ 7.76 zum Pyranring. Die beiden auffälligen Singuletts (δ 7.00, 7.24, $J = 2$) sind den Protonen der Arylsubstituenten zuzuordnen.

Die Öffnung des Pyranrings durch Bortribromid und anschließender Hydrolyse wird nicht beobachtet. Durch ein ESI-Massenspektrum konnte die entsprechende Molekülmasse (protoniert: $m/z = 418.1$) detektiert werden.

Versuche, Pyranoindol **4n** bei unterschiedlichen *pH*-Werten und unter Hitzeeinwirkung in Wasser zu lösen, blieben erfolglos. Auch die zusätzliche Behandlung mit Ultraschallwellen oder die Inkorporation in β -Cyclodextrin führte nicht zur Solvatisierung von **4n**.

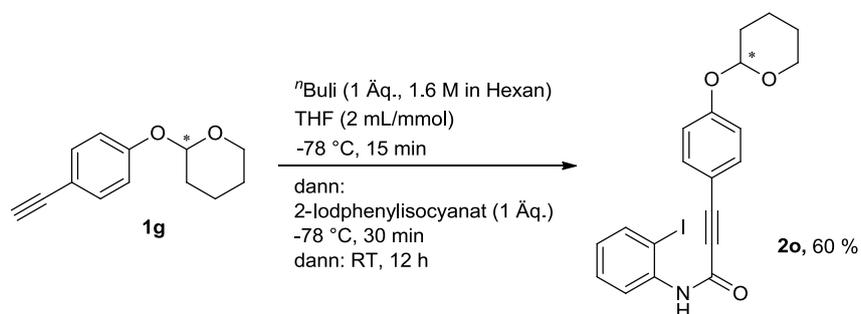
Einführung einer neuen Bindungsstelle: Pyranoindole als Nukleophile

Für die Einbringung verschiedener lösungsvermittelnder Gruppen sollte ein neues Synthesekonzept entwickelt werden. Als nukleophile Gruppe zur Knüpfung neuer Bindungen bieten sich u. a. Alkohole oder deren schwerere Homologe (Mercaptane) an. Um Komplikationen während der Pyranoindolsynthese zu vermeiden, sollten freie Alkohole bzw. Mercaptane mit Schutzgruppen versehen werden. Die Stabilität gegenüber Basen stellt das Hauptkriterium bei der Wahl der Schutzgruppe dar.

Als Ankerstelle für diverse Substitutionen bietet sich die *para*-Position des 2-Arylsubstituenten an, da diese Position durch die Wahl des Alkyls bei der Amidsynthese gut zugänglich ist und sich in der Synthese bewährt hat.

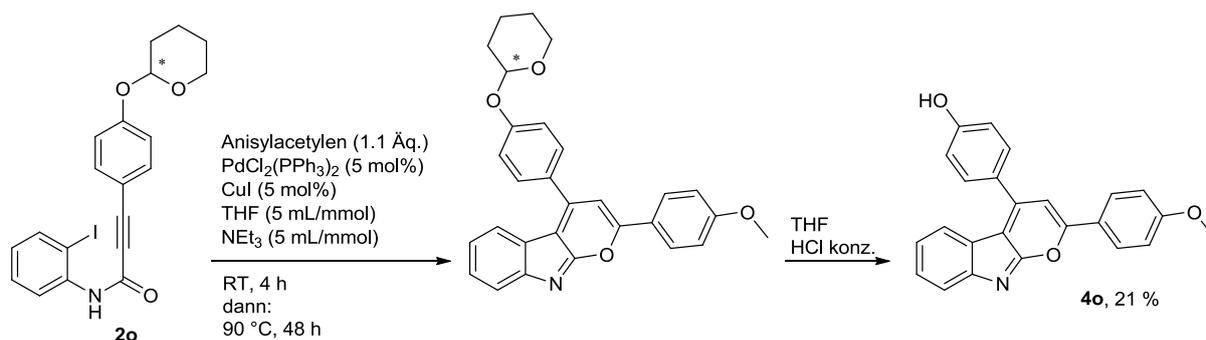
Die THP-Schutzgruppe in der Pyranoindolsynthese

Für Alkohole kommt die Tetrahydropyranschutzgruppe (THP) in Frage. Ein Phenol kann durch die Reaktion mit Dihydropyran unter sauren Bedingungen THP-geschützt werden. Die Schutzgruppe ist stabil gegenüber Basen und wird unter sauren Bedingungen gespalten.⁶⁵ Das nach Literaturvorschrift hergestellte THP-geschützte Hydroxyphenyl-acetylen (**1g**)⁶⁶ wurde mit *n*-Butyllithium bei -78 °C mit 2-Iod-Phenylisocyanat zum entsprechenden Amid (**2o**) umgesetzt (Schema 62).



Schema 62: Synthese von *N*-(2-Iodphenyl)-3-(4-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)phenyl)propionamid (**2o**).

Das Amid **2o** wurde mit Anisylacetylen unter den üblichen Bedingungen zum Pyranoindol umgesetzt. Das entsprechende Pyranoindol ist nicht säulenchromatographisch oder durch Umkristallisation isolierbar, man erhält eine Mischung aus dem Pyranoindol und zwei nicht identifizierten Nebenprodukten. Das Gemisch wurde daraufhin unter sauren Bedingungen entschützt (Schema 63).



Schema 63: Pyranoindolsynthese und Abspaltung der THP-Schutzgruppe.

Das Pyranoindol **4o** sowie seine Nebenprodukte fallen bei der Reaktion aus und sind in *n*-Hexan, Aceton, Ethylacetat, DMF, Acetonitril, Dichlormethan und Chloroform schlecht und in Methanol und DMSO mäßig löslich. Bei der Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol/Triethylamin fällt eine um Faktor 10 zu große Produktmenge an. Wahrscheinlich wurden durch das Methanol Anteile des Kieselgels gelöst und so in die Produktfraktion gewaschen. Zur Reinigung wurde das Produktgemisch einer mehrtägigen Soxhlet-Extraktion mit Diethylether unterzogen. So konnten 20 mg (21 %) des Pyranoindols **4o** isoliert und charakterisiert werden.

Wegen der ungünstigen Löslichkeitseigenschaften, schlechten Ausbeuten und des vergleichsweise hohen Aufwandes der Soxhlet-Extraktion wurde diese Synthesestrategie verworfen und eine Alternative gesucht.

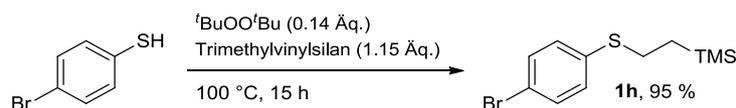
Geschütztes Thiol in der Pyranoindolsynthese

Wie bereits erwähnt sollten sich auch aromatische Thiolate als Nukleophile zur Knüpfung neuer Bindungen eignen.

Yu et al. konnten 1999 geschützte Thiole in Kreuzkupplungen erfolgreich und mit hohen Ausbeuten umsetzen und diese mit Elektrophilen verknüpfen.⁶⁷ Dabei wurden verschiedene Schutzgruppen (2-(4-Pyridinyl)ethyl, 2-(Trimethylsilyl)ethyl und 2-(*tert*-Butyldimethylsilyl)ethyl) untersucht. Die 2-(Trimethylsilyl)ethyl-schutzgruppe erfüllt alle nötigen Voraussetzungen: Sie ist gegenüber starken Basen (*n*-Butyllithium), Aminbasen und Carbonatbasen stabil und verträgt Temperaturen bis mindestens 100 °C. Sie ist kompatibel mit den Spaltungsbedingungen der TMS-Schutzgruppe eines Alkins (Methanol/THF, Kaliumcarbonat) und kann selbst selektiv mit Fluorid (Kaliumfluorid oder TBAF) gespalten werden.

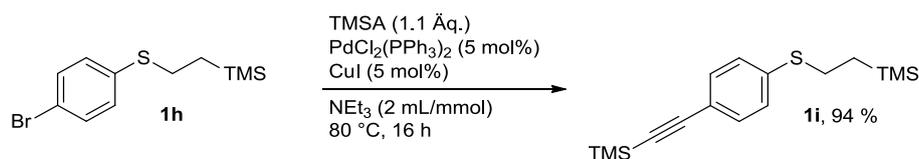
Mit *tert*-Butylperoxid als Radikalstarter konnte *p*-Bromthiophenol analog den Literaturbedingungen in hohen Ausbeuten geschützt werden (Schema 64).

4.2.8 Wasserlösliche Pyranoindole durch Einführung polarer Gruppen



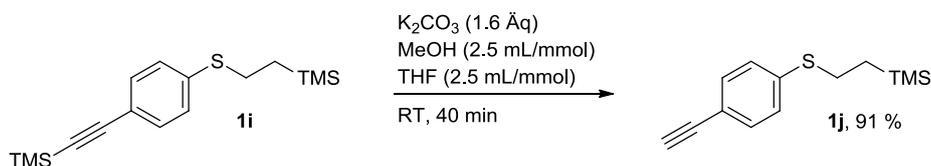
Schema 64: Reaktion von *p*-Bromthiophenol mit Trimethylvinylsilan.⁶⁷

Yu et al. vollzogen vor der eigentlichen Kreuzkupplung einen Brom-Iod-Austausch mit Hilfe von *n*-Butyllithium. Auf diesen Schritt wurde hier verzichtet - das geschützte *p*-Bromthiophenol **1h** konnte unter *Sonogashira*-Bedingungen direkt einer Kreuzkupplung mit TMSA unterzogen werden (Schema 65).



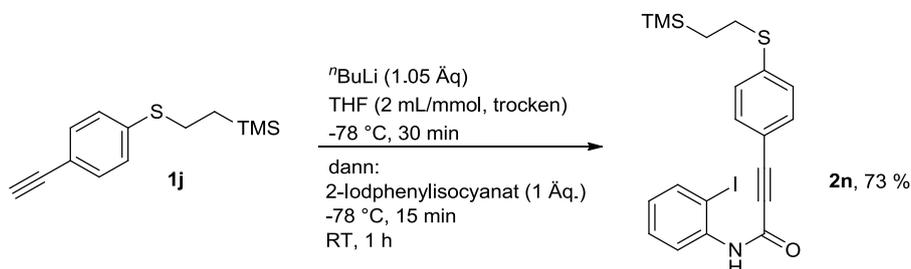
Schema 65: Kreuzkupplung von 2-(4-Bromphenylthio)ethyltrimethylsilan mit TMSA.

Nach der selektiven Entschützung mit Kaliumcarbonat in Methanol/THF konnte das entsprechende Alkin **1j** in einer Ausbeute von 81 % über drei Stufen isoliert werden (Schema 66).



Schema 66: Selektive Entschützung des terminalen Alkins.

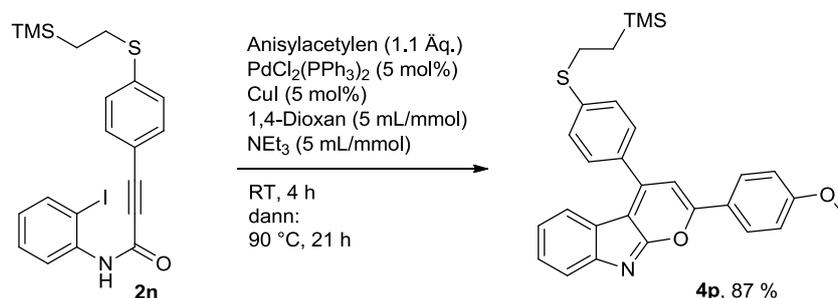
Das 2-(4-Ethynylphenylthio)ethyltrimethylsilan (**1j**) wurde anschließend unter Verwendung von *n*-Butyllithium mit 2-Iodphenylisocyanat umgesetzt, um das entsprechende Amid **2n** für die Pyranoindolsynthese in guter Ausbeute zu erhalten (Schema 67).



Schema 67: Synthese von *N*-(2-Iodphenyl)-3-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)-propiolamid (**2n**).

Die Pyranoindolsynthese mit Anisylacetylen (Schema 68) fand unter leicht veränderten Bedingungen (Dioxan statt THF als Lösungsmittel) statt und lieferte mit 87 % eine für die Pyranoindole außergewöhnlich hohe Ausbeute. Ein Grund für die vergleichsweise hohe

Ausbeute könnte die löslichkeitsvermittelnde Wirkung der Trimethylsilylgruppe sein, was einen generellen Vorteil bei der Synthese, aber auch der Chromatographie darstellt.

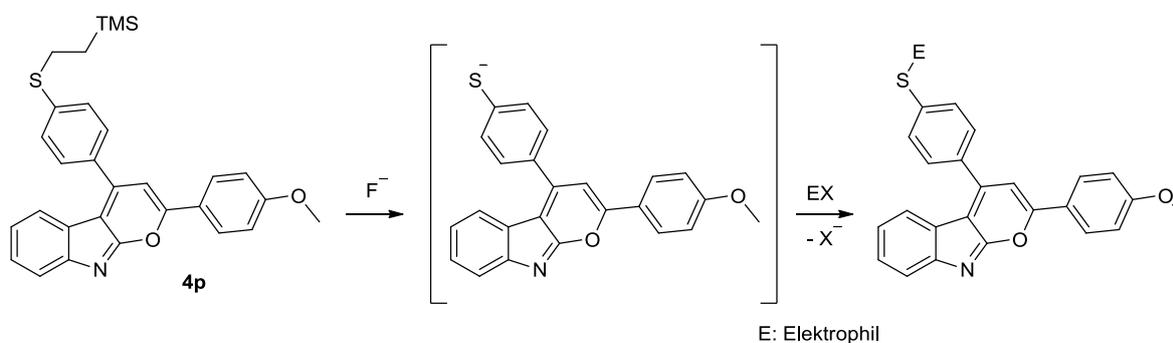


Schema 68: Synthese von 2-(4-Anisyl)-4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl-pyrano[2,3-*b*]indol (**4p**).

Die Struktur von **4p** konnte anhand von NMR- und Massenspektren zweifelsfrei bewiesen werden.

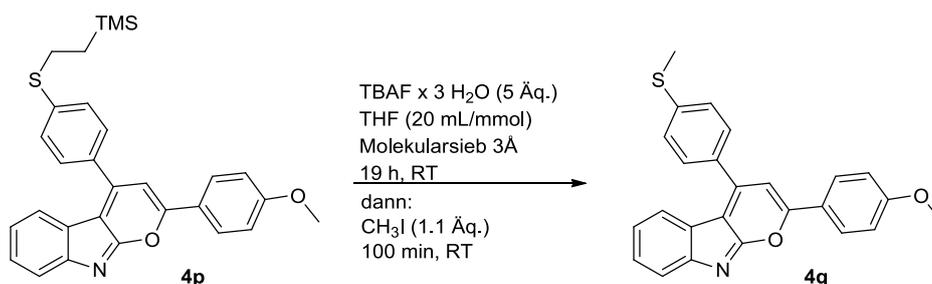
Verknüpfung mit Elektrophilen

In Anlehnung an das Konzept von *Yu et al.* war es möglich, *in situ* ein reaktives Thiolat durch Zugabe von Kalium- oder Tetrabutylammoniumfluorid zu erzeugen und mit Elektrophilen umzusetzen (Schema 69). Als Elektrophile wurden Komponenten verwendet, welche die Löslichkeit in wässrigen Medien ermöglichen sollten (Oligoether, Zucker, Cyclodextrin und Propansulton).



Schema 69: Konzept zur Verknüpfung des Pyranoindolthiolats mit Elektrophilen.

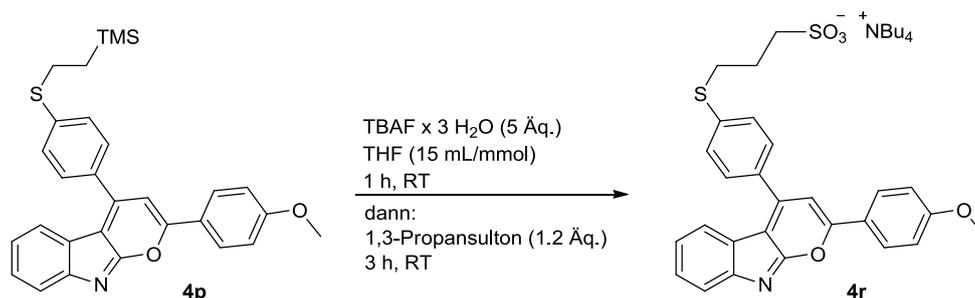
Zur Überprüfung der Übertragbarkeit dieses Synthesekonzeptes auf die Pyranoindole wurde das Pyranoindol **4p** zunächst mit TBAF in THF geschützt und *in situ* mit Methyljodid methyliert. Dabei wurden in einem Versuch wasserfreie Bedingungen durch getrocknetes Lösungsmittel und Molekularsieb gewählt (Schema 70), während in einem anderen Versuch auf Wasserausschluss verzichtet wurde (kein Molsieb, nicht getrocknete Lösungsmittel).

Schema 70: Entschützung und Methylierung von **4p**.

Dabei konnten unter wasserfreien Bedingungen 57 % von **4q** nach der Säulenchromatographie erhalten werden. Jedoch kommt es zur Bildung eines nicht identifizierten Nebenproduktes, welches als Verunreinigung im Produkt enthalten ist.

Die Ausbeute unter nicht-wasserfreien Bedingungen liegt mit 37 % zwar niedriger, jedoch ist das Produkt nach der Chromatographie frei von Verunreinigungen. Die Bildung des Nebenproduktes wird hierbei nicht beobachtet.

Unter ähnlichen Bedingungen wurde 1,3-Propansulton als Elektrophil eingesetzt. Durch die nukleophile Ringöffnung des Sultons entsteht ein Propansulfonat (Schema 71).

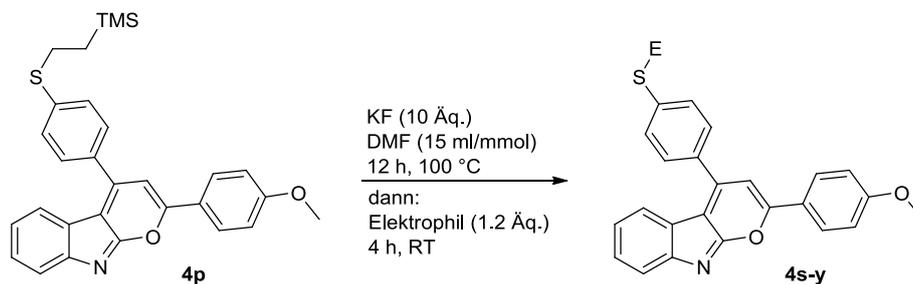
Schema 71: Entschützung und Sulfopropanierung von **4p**.

Nach der Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol) konnten 18 % eines roten, amorphen Feststoffs isoliert werden. ESI-Massenspektren zeigten die erwartete Molekülmasse für das Sulfonat. Im ¹H-NMR-Spektrum konnten bestimmte Signale dem Produkt sowie dem Tetrabutylammoniumgegenion zugeordnet werden. Das Produkt wies allerdings große Anteile an Verunreinigungen auf, die sich chromatographisch nicht entfernen ließen.

Tetrabutylammoniumfluorid stellt zum einen eine Fluoridquelle, zum anderen einen Phasentransferkatalysator dar. Dies hat zur Folge, dass es nur schwer vom Produkt abtrennbar ist. Darüber hinaus könnte sich ein prinzipiell wasserlösliches Pyranoindol in Gegenwart von TBAF bevorzugt in organischen Medien lösen und nicht mehr in Wasser. Daher mussten die Synthesebedingungen angepasst werden.

Als Fluoridquelle wurde daher in allen folgenden Reaktionen nicht TBAF, sondern Kaliumfluorid verwendet. Da Kaliumfluorid in THF nicht löslich ist, wurde DMF als

Lösungsmittel gewählt. Die Abspaltung der Schutzgruppe benötigt unter diesen Bedingungen Temperaturen von 100 °C und eine Verlängerung der Reaktionszeit (Schema 72).



Schema 72: Anbindung eines Elektrophils unter veränderten Bedingungen.

Tabelle 10 zeigt die unter den in Schema 72 aufgeführten Bedingungen eingesetzten Elektrophile.

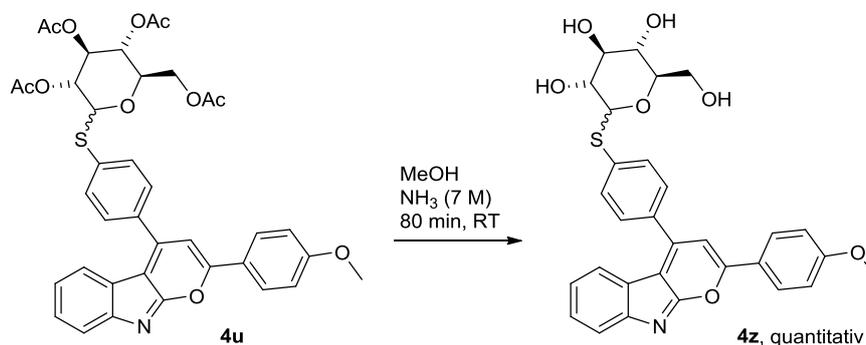
Tabelle 10: Eingesetzte Elektrophile unter den Bedingungen aus Schema 72.

#	Elektrophil	Pyranoindol	Ausbeute in %
1		4s	38
2		4t	37
3		4u	52
4	Mono-tosyl- β -cyclodextrin	4v	unlöslich, nicht isoliert
5		4w	-
6		4x	Produkt im MS detektiert
7	H ₂ O	4y	-

Drei der Elektrophile wurden erfolgreich mit dem Pyranoindol verknüpft. Mechanistisch handelt es sich bei der Bindungsknüpfung um eine S_N2-Reaktion. Bei den Abgangsgruppen handelt es sich um eine Sulfonatgruppe (# 1), eine Tosylatgruppe (# 2 und # 4) und ein Bromidion (# 3).

Bei der Reaktion von **4p** mit Bernsteinsäureanhydrid (# 5) wurde das Ausgangsmaterial zwar verbraucht, das erwartete Reaktionsprodukt **4w** konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Verknüpfung mit Bromessigsäureethylester (# 6) gelang zumindest prinzipiell, auch wenn das Produkt **4x** nicht isoliert wurde. Das Kation des entsprechenden Pyranoindols **4x** konnte neben einigen anderen Signalen in einem ESI-Massenspektrum detektiert werden. Bei der Reaktion von **4p** mit mono-Tosyl- β -cyclodextrin (# 4) entsteht ein roter, unlöslicher Feststoff. Die Komplexbildung der Cyclodextrine mit organischen Substanzen ist gut untersucht.⁶⁸ Die Kavität des β -Cyclodextrins kann sowohl Toluol als auch Adamantan⁶⁹ als Gastmolekül komplexieren. Die Inkorporation von Indol wurde ebenfalls untersucht. Es ist bekannt, dass der C₆-Ring des Indols in die lipophile Kavität des β -Cyclodextrins ragt, während die NH-Gruppe über eine Wasserstoffbrückenbindung mit einer der äußeren OH-Gruppen wechselwirkt.⁷⁰ Womöglich ist eine Polymerisierung des Reaktionsproduktes durch Inkorporation des Pyranoindols in das β -Cyclodextrin Grund für die Unlöslichkeit.

Pyranoindol **4u** wurde nach erfolgreicher Synthese und Charakterisierung zwecks Abspaltung der Acetylgruppen mit Ammoniak (7 M) in Methanol versetzt (Schema 73). Der dabei freigesetzte Zucker (**4z**) konnte durch ein ESI-Massenspektrum nachgewiesen werden.

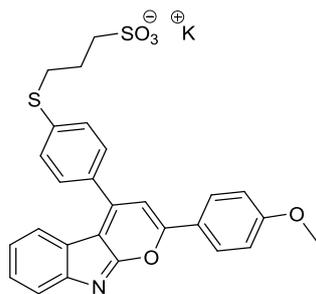


Schema 73: Spaltung der Acetylgruppen zur Freisetzung des Zuckers **4z**.

Trotz der vollständigen Abspaltung aller Acetylgruppen ist das Pyranoindol **4z** nicht in wässrigen Medien löslich. Dies betrifft wässrige Lösungen im sauren (durch Zugabe von Salzsäure) und basischen (Zugabe von NaOH-Lösung) Milieu sowie Phosphatpuffersysteme bei Raum- und erhöhter Temperatur (bis kurz unterhalb des Siedepunkts).

Ebenso wasserunlöslich verhält sich das mit einer Glycoletherkette versehene Pyranoindol **4t**.

Das sulfonierte Pyranoindol **4s** (Abbildung 51) hingegen ist ohne weitere Schwierigkeiten in Wasser und Methanol löslich.

Abbildung 51: Pyranoindol **4s**.

Bei Ansäuerung einer wässrigen Lösung mit Trifluoressigsäure bildet sich ein oranger, unter UV-Licht schwach rot fluoreszenter Niederschlag. Für die Löslichkeit in Dichlormethan sind mindestens 8 vol-% Methanol nötig. Hier bleibt das Pyranoindol bei Ansäuerung in Lösung.

Ein wesentlicher Unterschied zu den anderen Pyranoindolen besteht darin, dass es sich bei **4s** um ein Sulfonatsalz handelt. Scheinbar handelt es sich bei der Implementation einer ionischen Gruppe um den einzigen Weg, ein wasserlösliches Pyranoindol zu generieren.

UV- und Fluoreszenzspektroskopie von **4s** in Dichlormethan/Methanol und Wasser

Die optischen Eigenschaften von Pyranoindol **4s** unterscheiden sich in einigen Punkten von denen von **4a**.

Abbildung 52 zeigt Lösungen von Pyranoindol **4s** mit und ohne Trifluoressigsäure in verschiedenen Lösungsmitteln im Tageslicht und unter UV-Licht.

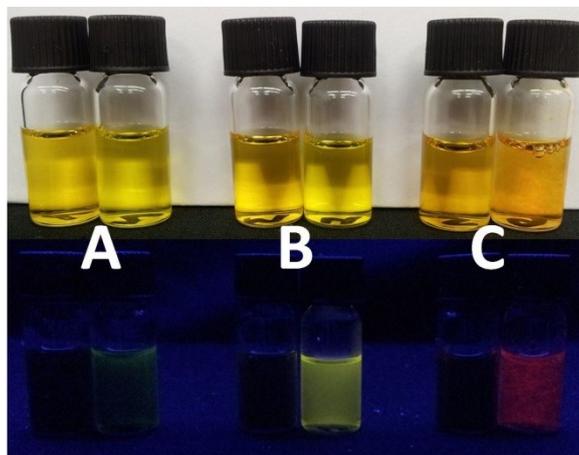


Abbildung 52: Lösungen von **4s** ($1.5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in **A**) MeOH, **B**) DCM (8 % MeOH), **C**) H₂O jeweils pur (links) und protoniert (TFA, rechts), oben: Tageslicht; unten: UV-Licht (320 nm).

Wie in Abbildung 52 zu erkennen ist, weist Pyranoindol **4s**, wie andere Pyranoindole auch, keinerlei Emission unter UV-Lichteinstrahlung auf, sofern es nicht protoniert (z. B. durch TFA) vorliegt. Nach Zugabe von TFA ist eine sehr schwache, grünliche Emission in Methanol, eine schwache, gelbgrüne Emission in Dichlormethan und eine schwache, rote Emission in Wasser erkennbar.

Diagramm 22 zeigt die Absorptionsspektren von **4s** ohne und mit Trifluoressigsäure (pur/protoniert) sowie die Emissionsspektren von $[4s+H^+]$ in Dichlormethan (enthält 8 % Methanol). Zum Vergleich sind die Absorptions- und Emissionsspektren von **4a** in Diagramm 23 gezeigt.

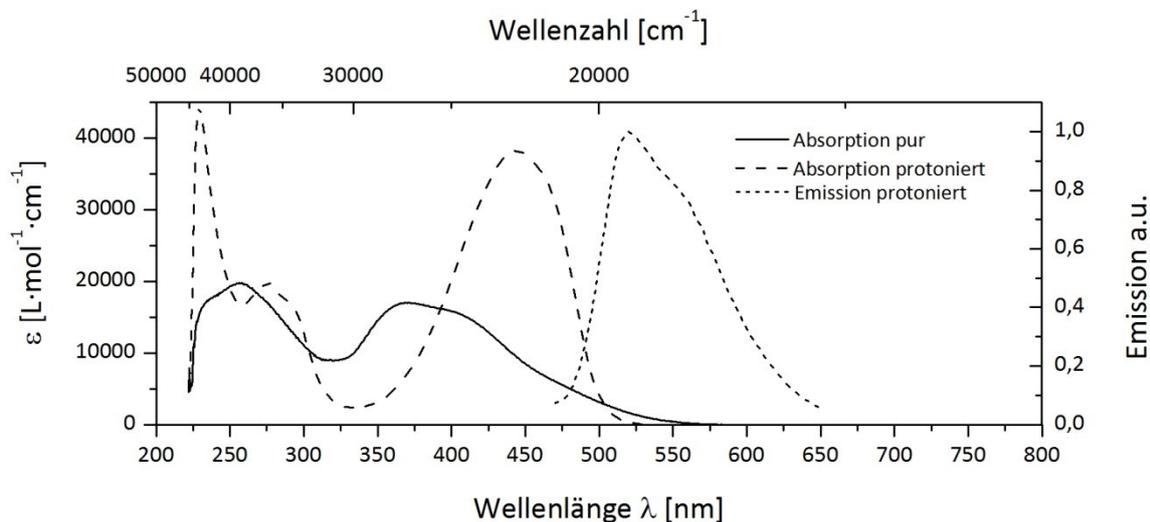


Diagramm 22: Absorptions- und Emissionsspektren von **4s** in Dichlormethan (8 % Methanol), 293 K, $[4s] = 2.5 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $\lambda_{ex.} = 444$ nm, $\Phi_f < 1$ %.

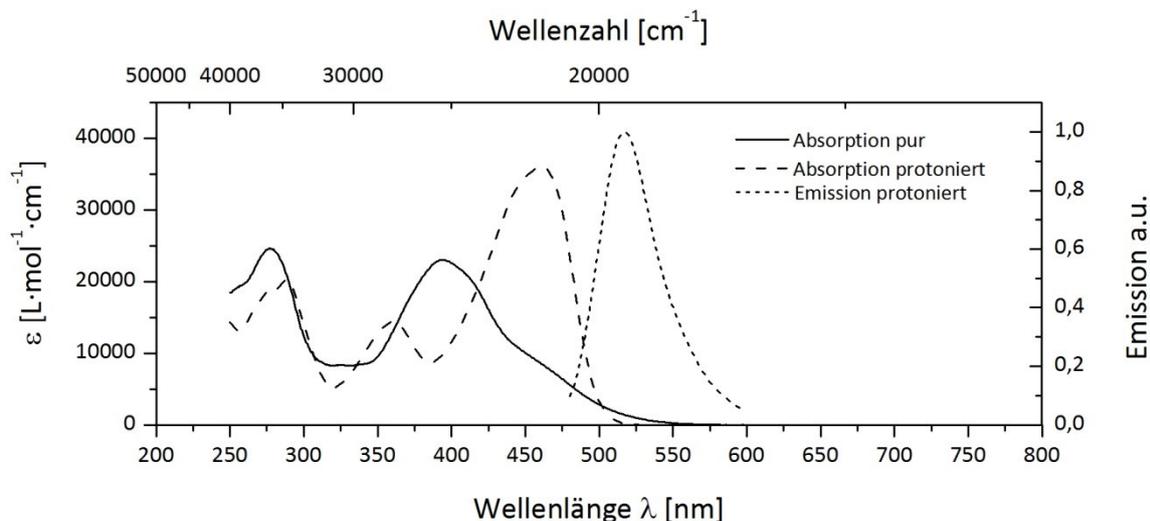


Diagramm 23: Absorptions- und Emissionsspektren von **4a** in Dichlormethan, 293 K, $[4a] = 2.3 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $\lambda_{ex.} = 462$ nm, $\Phi_f^{13} = 15$ %.

Im unprotonierten Zustand weisen beide Pyranoindole zwei Absorptionsmaxima auf, wobei die Banden des Pyranoindols **4s** geringfügig hypsochrom verschoben sind. Die Extinktionskoeffizienten für **4s** sind im Vergleich mit **4a** um etwa 20 % geringer.

Die längstwellige Absorptionsbande beider Pyranoindole verschiebt sich durch die Protonierung mit TFA bathochrom. Während bei **4a** eine weitere Bande bei 361 nm erscheint, ist bei **4s** keine Absorptionsbande in diesem Bereich zu beobachten. Tabelle 11 führt die Absorptions- und Emissionseigenschaften von **4a** und **4s** auf.

Tabelle 11: Absorptions- und Emissionseigenschaften von **4a** und **4s** im Vergleich.

#	Lösungsmittel		$\lambda_{\text{abs, max}}$ [nm] (ϵ_{λ} [$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$])			$\lambda_{\text{em, max}}$ [nm]	Stokes-Verschiebung [cm^{-1}]
4a	DCM	pur	276 (24700)	394 (23100)		-	-
		TFA	288 (20200)	361 (14400)	462 (36100)	517	2300
4s	DCM (+8 % MeOH)	pur	256 (19800)	372 (17000)		-	-
		TFA	230 (44300)	295 (19900)	444 (38300)	520	3300
4s	H ₂ O	pur	261 (16400)		410 (19400)	-	-
		TFA	261 (11500) ^a		450 (18300) ^a	661	7100

^aExtinktionskoeffizienten durch Aggregation nicht zuverlässig.

Die Stokes-Verschiebungen und Emissionsmaxima beider Pyranoindole unterscheiden sich in Dichlormethan nur geringfügig. Jedoch zeigt die Emissionsbande von **4s** eine Schulter bei ca. 560 nm.

Während **4a** mit 15 % eine für die 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole außergewöhnlich hohe Fluoreszenzquantenausbeute aufweist, liegt diese bei **4s** unter 1 % (sowohl in DCM, als auch MeOH und Wasser). Die Ursache dafür könnte in der Flexibilität der C₃-Kette des Sulfonats liegen: Durch die erhöhte Zahl an Freiheitsgraden im Molekül sind weitere strahlungslose Relaxationspfade aus dem angeregten Zustand zugänglich.

Diagramm 24 zeigt die Absorptions- und Emissionseigenschaften von **4s** in Wasser.

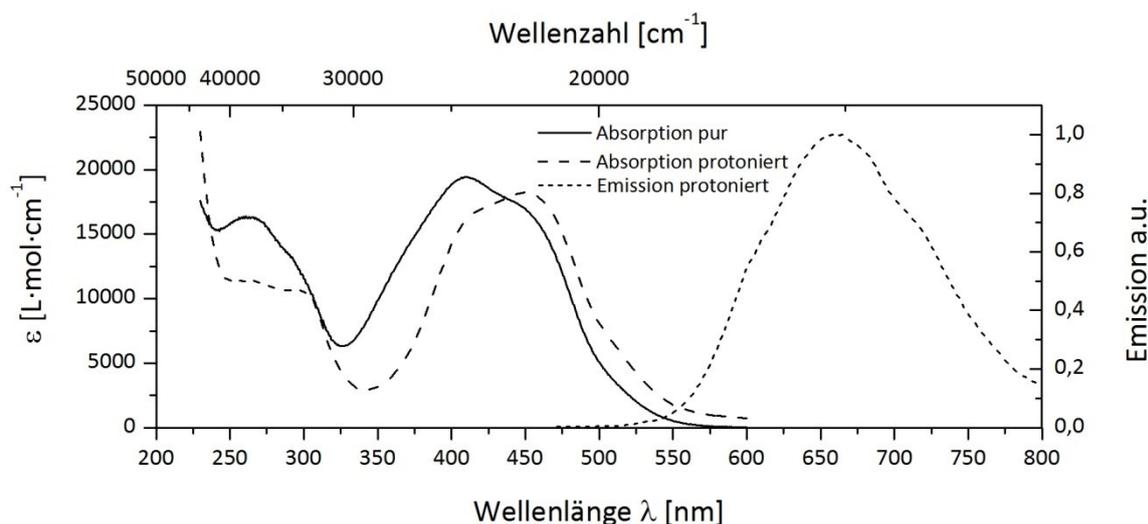


Diagramm 24: Absorptions- und Emissionsspektren von **4s** in Wasser, 293 K, $[\mathbf{4s}] = 2,5 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $\lambda_{\text{ex.}} = 450$ nm, $\Phi_f < 1\%$.

Das längstwellige Absorptionsmaximum von **4s** (unprotoniert) ist in Wasser verglichen mit Dichlormethan um 2500 cm^{-1} bathochrom verschoben. Die Absorptionsmaxima im protonierten Zustand sind jedoch nahezu gleich.

Durch die Protonierung von **4s** in Wasser kommt es zur Aggregation. Es bildet sich ein oranger, rot fluoreszenter, amorpher Feststoff, welcher in Lösung nach Tagen sedimentiert.

Üblicherweise geht mit der Protonierung eine Steigerung der Extinktionskoeffizienten einher. Dies ist hier auf den ersten Blick nicht der Fall. Da es sich allerdings nicht um eine homogene Lösung handelt, sind die gemessenen Extinktionskoeffizienten nach Protonierung in Wasser nicht zuverlässig, sondern durch Lichtstreuung verfälscht.

Das Emissionsmaximum von **4s** in Wasser ist im Vergleich zu Dichlormethan um 4100 cm^{-1} verschoben, während sich die Absorptionsmaxima in Wasser und Dichlormethan kaum unterscheiden. Dadurch liegt in Wasser eine wesentlich höhere Stokes-Verschiebung (7100 cm^{-1} vgl. 3300 cm^{-1} in DCM) vor. Die Lage und Form der Emissionsbande sind unabhängig von der Anregungswellenlänge ($\lambda_{\text{ex.}} = 260, 400, 450, 500\text{ nm}$), die Fluoreszenzintensität ist proportional zur Extinktion der Anregungswellenlänge.

Unklar ist, ob es sich bei der Emissionsverschiebung um einen Lösungsmittelleffekt (Solvatochromie) handelt, oder ob die Aggregation die Emissionseigenschaften derart beeinflusst.

Fazit

Pyranoindole in wässrigen Medien löslich zu machen ist kein triviales Unterfangen und verlangt nicht nur nach einer polaren, sondern nach einer ionischen Gruppe. Sechs Hydroxygruppen, ein Zucker oder ein Cyclodextrin am Molekülgerüst machen ein Pyranoindol entgegen aller Erwartungen eher unlöslich: Vermutlich kommt es zu einer Aggregation (bzw. Polymerisation) der Pyranoindolmoleküle.

Durch die Einführung einer neuen, nukleophilen Ankergruppe (geschütztes Thiol) konnte eine Auswahl an Elektrophilen an das Molekülgerüst geknüpft werden. Ein Sulfonatsalz eingebracht durch die nukleophile Öffnung von 1,3-Propansulton ermöglicht die Wasserlöslichkeit zumindest im basischen bis neutralen Milieu. Nach Zugabe von Säure fällt das Pyranoindol (allem Anschein nach protoniert) als amorpher, lumineszenter Feststoff aus, wobei die Emission ungewöhnlich stark rotverschoben ist. Bei der Rotverschiebung könnte es sich um einen Lösungsmittel- oder Aggregationseffekt handeln. Davon abgesehen ist es gelungen, die Absorptionseigenschaften eines Pyranoindols im organischen Umfeld auf das wässrige Medium zu übertragen.

4.2.9 Untersuchung der Komplexbildungseigenschaften von Pyranoindol 4a

Zur Untersuchung der Komplexstöchiometrie verschiedener Metallkation-Pyranoindolkomplexe wurde Pyranoindol **4a** (Abbildung 53) einer Reihe von *Job-Plot*⁷¹ Experimenten (auch "method of continuous variation") unterzogen (thematische Anlehnung an die Bachelorarbeit von *Johanna Busching*⁷²). Durch Titrationsexperimente wurden die Ergebnisse der *Job-Plots* evaluiert und im Einzelfall Komplexbildungskonstanten bestimmt.⁷³

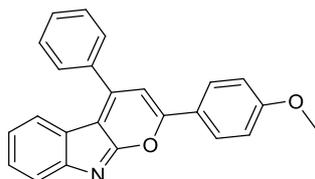


Abbildung 53: 2-(4-Anisyl)-4-phenylpyrano[2,3-*b*]indol (**4a**).

Für die Komplexbildung zweier Komponenten *M* und *L* (*M*: Metallkation, *L*: Ligand = Pyranoindol **4a**) lässt sich die allgemeine Gleichung 1 formulieren.



Bei der mit *Job* assoziierten Methode handelt es sich um eine Technik, bei der die Konzentration eines Komplexes [M_aL_b] (oder eine davon linear abhängige Eigenschaft, z. B. Absorption) gegen den Molenbruch $X_L = [L]_t / ([M]_t + [L]_t)$ einer Komponente (hier der Ligand bzw. Farbstoff) aufgetragen wird. Dabei werden die Konzentrationen der einzelnen Komponenten ($[M]_t$ und $[L]_t$) variiert, während Gesamtkonzentration ($[M + L]_t$) und -volumen konstant gehalten werden. Das Maximum (bzw. Minimum) dieser Auftragung gibt Aufschluss über das Verhältnis von *M* und *L* im gebildeten Komplex (Faktoren *a* und *b*). Diese Technik funktioniert nur dann zuverlässig, wenn ausschließlich ein bestimmtes Komplexstöchiometrieverhältnis vorliegt. Liegen verschiedene Komplexe unterschiedlicher Stöchiometrie miteinander im Gleichgewicht, ist ein *Job-Plot* nur bedingt aussagekräftig.⁷⁴

Als Untersuchungsmethode wurde die UV/Vis-Spektroskopie gewählt, da die Zugabe von Metallsalzen (analog zur Zugabe von Trifluoressigsäure) und die damit einhergehende Komplexbildung einen signifikanten Einfluss auf die Lage der Absorptionsbanden der Pyranoindole ausüben (Kap. 4.1.1, S. 22). Ein weiterer Vorteil der Methode ist, dass sich die Absorptionsspektren mehrerer nebeneinander vorliegender Komponenten (Komplex und freier Chromophor) additiv verhalten (Gleichung 2).

$$A_{beob.} = A_L + A_{M_aL_b} + A_M \quad (2)$$

Die Komplexbildungskonstante *K* ist gemäß dem Massenwirkungsgesetz wie folgt definiert:

$$K = \frac{[M_aL_b]}{[M]^a \cdot [L]^b} \quad (3)$$

Die Konzentrationen von M und L sind im Gleichgewicht definiert als:

$$[M] = [M]_t - a \cdot [M_aL_b] \quad (4)$$

$$[L] = [L]_t - b \cdot [M_aL_b] \quad (5)$$

mit $[M]_t$ und $[L]_t$ als Konzentrationen von M bzw. L zum Zeitpunkt $t = 0$. Durch Einsetzen von Gleichung (4) und (5) in (3) ergibt sich folgender Ausdruck für K :

$$K = \frac{[M_aL_b]}{([M]_t - a \cdot [M_aL_b])^a \cdot ([L]_t - b \cdot [M_aL_b])^b} \quad (6)$$

Während a und b als Ergebnis aus dem *Job-Plot* hervorgehen und $[M]_t$ und $[L]_t$ den Bedingungen des Experimentes zu entnehmen sind, muss für die Bestimmung von $[M_aL_b]$ zunächst der Extinktionskoeffizient von M_aL_b ermittelt werden (s. Seite 119).

Job-Plot- und Titrationsexperimente

Für die praktische Durchführung des *Job-Plot*-Experiments wurden Lösungen der Metallsalze Zink^{II}-, Kupfer^{II}-, Aluminium^{III}-, Magnesium^{II}-, Calcium^{II}-, und Silber^I-triflat hergestellt und eingesetzt. Diese Auswahl erlaubt den Vergleich von zweiwertigen Kationen unterschiedlicher Ionenradien (Tabelle 12), sowie den Einfluss höherer bzw. niedrigerer Ladung.

Tabelle 12: Ionenradien der ausgewählten Kationen.⁷⁵

Kation	Ionenradius [Å]
Al ³⁺	0.51
Mg ²⁺	0.66
Cu ²⁺	0.72
Zn ²⁺	0.74
Ca ²⁺	0.97
Ag ⁺	1.26

Obwohl sich die genannten Metalltriflatsalze sowohl in Dimethylsulfoxid, Methanol, Aceton als auch in Dichlormethan lösen lassen, ist keine Komplexbildung zu beobachten, sofern das Metallsalz der Farbstofflösung nicht in großem Überschuss zugesetzt wird. Dies gilt, unabhängig vom Lösungsmittel, insbesondere für Magnesiumtriflat. Die Bildung eines

Calcium^{II}-Komplexes ist auch nach Zugabe großer Mengen Calciumtriflat nicht zu beobachten. Daher scheiden Magnesium- und Calciumtriflat für die *Job*-Plot-Experimente aus.

Als Lösungsmittel zur Untersuchung der Komplexstöchiometrie erwiesen sich lediglich Acetonitril und Ethylacetat als geeignet. In beiden Lösungsmitteln lösen sich die erwähnten Metallsalze hinreichend gut. Eine Komplexbildung kann bereits bei Zugabe (sub-)stöchiometrischer Mengen Salzlösung beobachtet werden. Daher wurden die folgenden *Job*-Plot-Experimente mit Zink^{II}-, Kupfer^{II}-, Aluminium^{III}-, und Silber^I-triflat jeweils in Acetonitril und Ethylacetat durchgeführt.

Um eine direkte Beziehung zwischen den bei verschiedenen Molenbrüchen X_L aufgenommenen *UV/Vis*-Spektren und der Konzentration des Komplexes M_aL_b herzustellen, werden die Differenzspektren für die einzelnen X_L aufgetragen.

$$A_{Diff.} = A_{X_L} - A_{Chr.} \quad (7)$$

Die beiden signifikantesten Maxima bzw. Minima dieser Auftragung wurden anschließend für die Auftragung des *Job*-Plots verwendet.

Zink^{II}-triflat in Ethylacetat

Diagramm 25 zeigt die so erhaltenen Differenzspektren der einzelnen Molenbrüche X_L für die Messung von **4a** mit Zink^{II}-triflat in Ethylacetat.

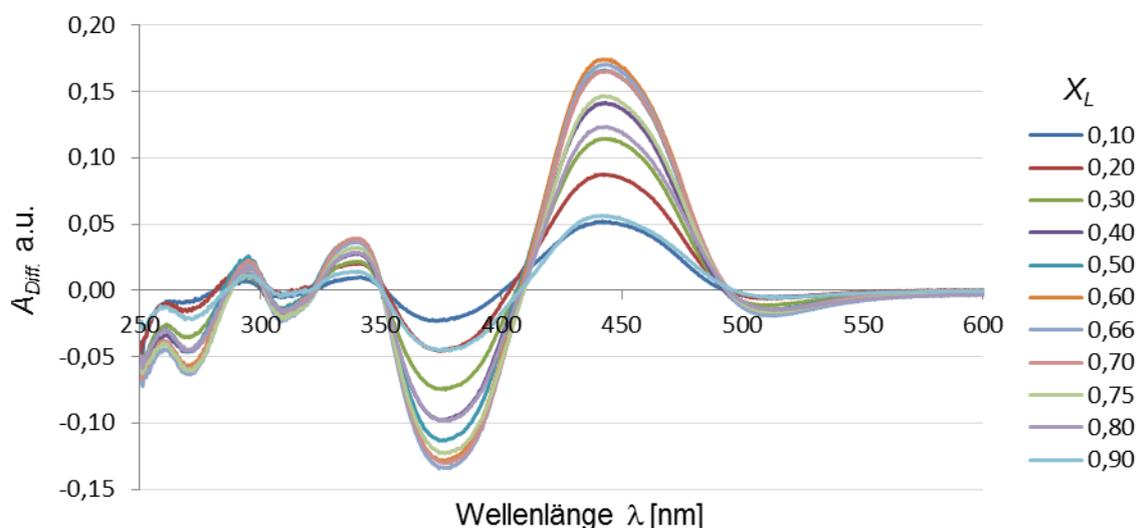


Diagramm 25: Differenzspektren von **4a** mit Zink^{II}-triflat in Ethylacetat.

Der daraus resultierende *Job*-Plot ist in Diagramm 26 zu sehen.

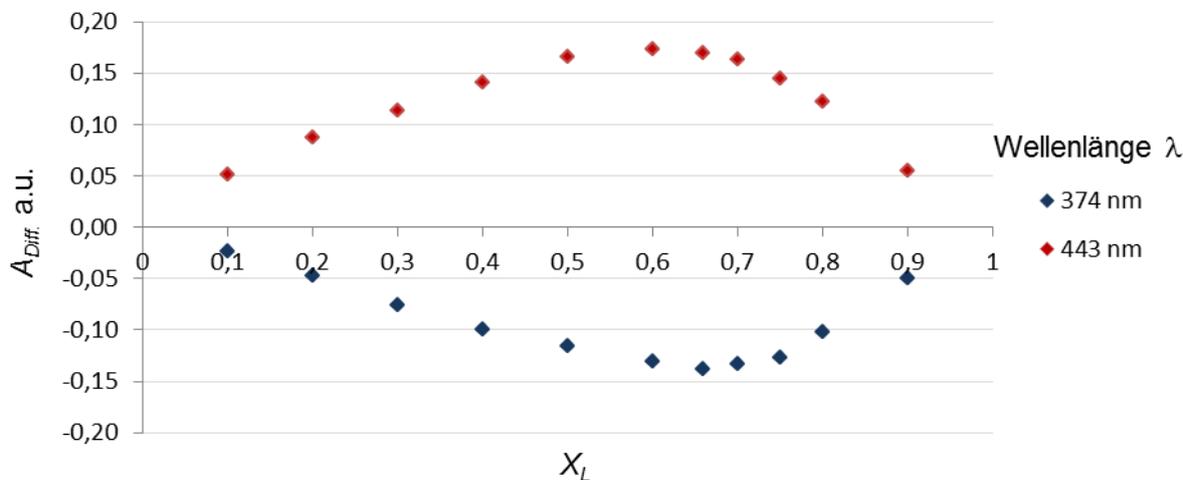


Diagramm 26: *Job*-Plot von **4a** mit Zink^{II}-triflat in Ethylacetat.

Der bogenförmige Kurvenverlauf deutet auf einen mäßig stabilen Komplex hin, da Komplexe mit hoher Bildungskonstante für gewöhnlich zwei geradlinige Segmente im *Job*-Plot aufweisen.⁷⁶ Das Minimum des Plots bei 374 nm liegt bei $X_L = 0.66$. Die Kurve für die Messung bei 443 nm hat ihr Maximum bei $X_L = 0.6$, wobei der Wert für $X_L = 0.66$ nahezu gleich groß ist. Beides deutet auf eine bevorzugte Komplexstöchiometrie Metall:Chromophor = 1:2 für **4a** mit Zink^{II}-triflat in Ethylacetat hin.

In Diagramm 27 sind die Titrationspektren für **4a** mit Zink^{II}-triflat in Ethylacetat abgebildet.

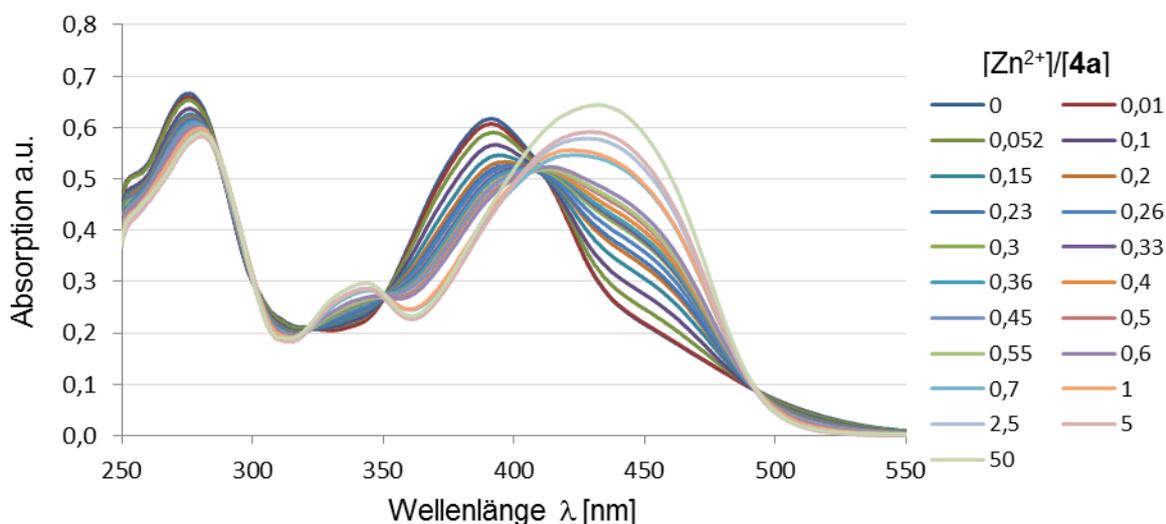


Diagramm 27: Titrationspektren von **4a** mit Zink^{II}-triflat in Ethylacetat ($[4a] = 2,85 \cdot 10^{-5}$ mol/L).

Deutlich erkennt man im Kurvenverlauf für $[Zn^{2+}]/[4a] = 0$ bis 0,6 einen isosbestischen Punkt, welcher auf ein Gleichgewicht zweier Spezies deutet. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um den freien Farbstoff und den entsprechenden ML_2 -Komplex.

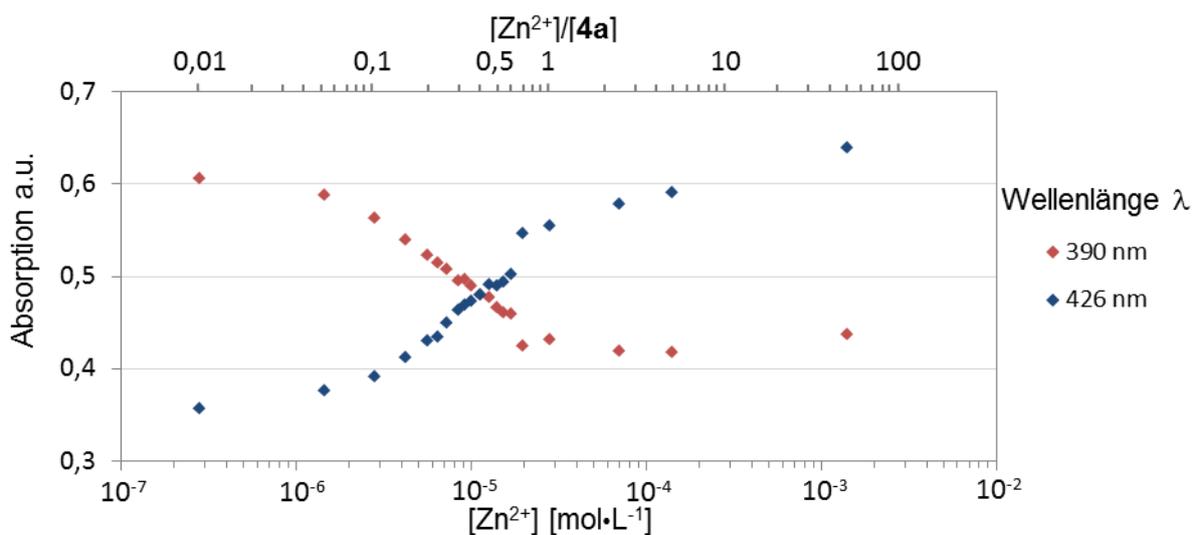


Diagramm 28: Auftragung der Absorption bei 390 und 426 nm gegen die Konzentration von Zink^{II}-triflat in Ethylacetat.

Aus der Titrationsreihe geht hervor, dass die längstwellige Absorptionsbande bei $[Zn^{2+}]/[4a] > 0,5$ noch weiter ansteigt. Dies ist ein Anzeichen dafür, dass ein Teil des Pyranoindols als 1:1-Komplex vorliegt. Die Komplexbildungskonstante von ML_2 ist daher vermutlich nur wenig größer als die von ML .

Die Kurven für Verhältnisse $[Zn^{2+}]/[4a] > 0,6$ verlaufen nicht durch den isosbestischen Punkt und die Absorption bei 426 nm steigt weiter an. Dies lässt den Schluss zu, dass der ML_2 -Komplex mit steigender Zinkionenkonzentration durch den ML -Komplex aus dem Gleichgewicht verdrängt wird.

Zink^{II}-triflat in Acetonitril

Die Differenzspektren (Diagramm 29) und der daraus resultierende *Job*-Plot (Diagramm 30) für **4a** mit Zink^{II}-triflat in Acetonitril unterscheiden sich nur geringfügig von den in Ethylacetat erhobenen Daten.

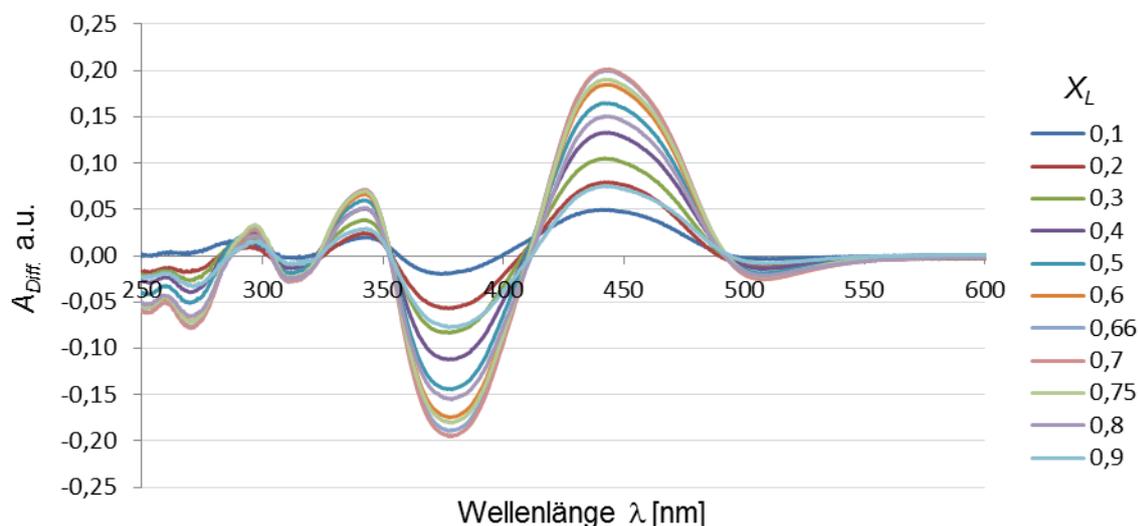


Diagramm 29: Differenzspektren von **4a** mit Zink^{II}-triflat in Acetonitril.

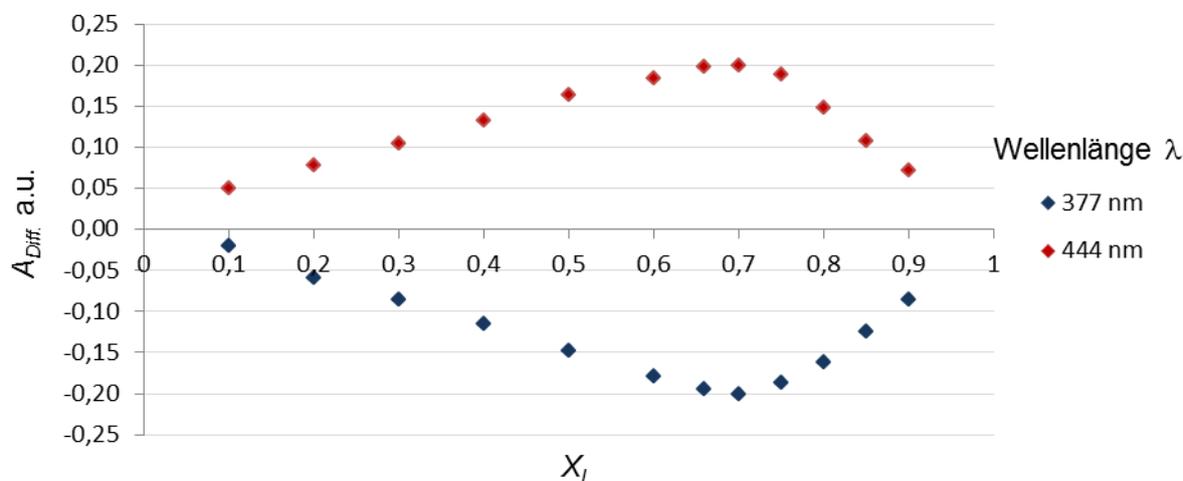


Diagramm 30: *Job*-Plot von **4a** mit Zink^{II}-triflat in Acetonitril.

Die Auftragung des *Job*-Plots von **4a** mit Zink^{II}-triflat in Acetonitril deutet auf eine höhere Komplexbildungskonstante hin, da der Kurvenverlauf weniger bogenförmig erscheint. Die Plots beider Wellenlängen (377 und 444 nm) weisen ein Maximum bzw. Minimum bei $X_L = 0.7$ auf. Da die absoluten Absorptionswerte für $X_L = 0.66$ nur geringfügig niedriger als bei $X_L = 0.7$ sind, erscheint auch hier eine bevorzugte Komplexstöchiometrie von Metall:Chromophor = 1:2 als plausibel.

Diagramm 31 zeigt die Titrationspektren von **4a** mit Zink^{II}-triflat in Acetonitril.

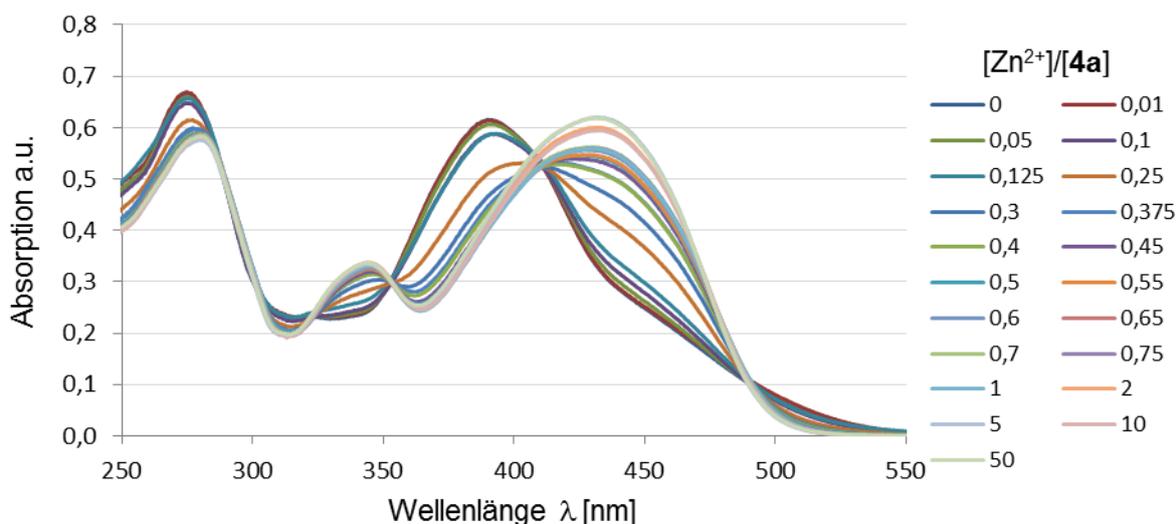


Diagramm 31: Titrationsspektren von **4a** mit Zink^{II}-triflat in Acetonitril ($[4a] = 2,85 \cdot 10^{-5}$ mol/L).

Deutlich ist erkennbar, dass alle Absorptionskurven für $[Zn^{2+}]/[4a] \leq 1$ durch einen isosbestischen Punkt verlaufen. In Diagramm 32 sind die zugehörigen Auftragungen für die Absorptionsbanden bei 390 und 426 nm abgebildet.

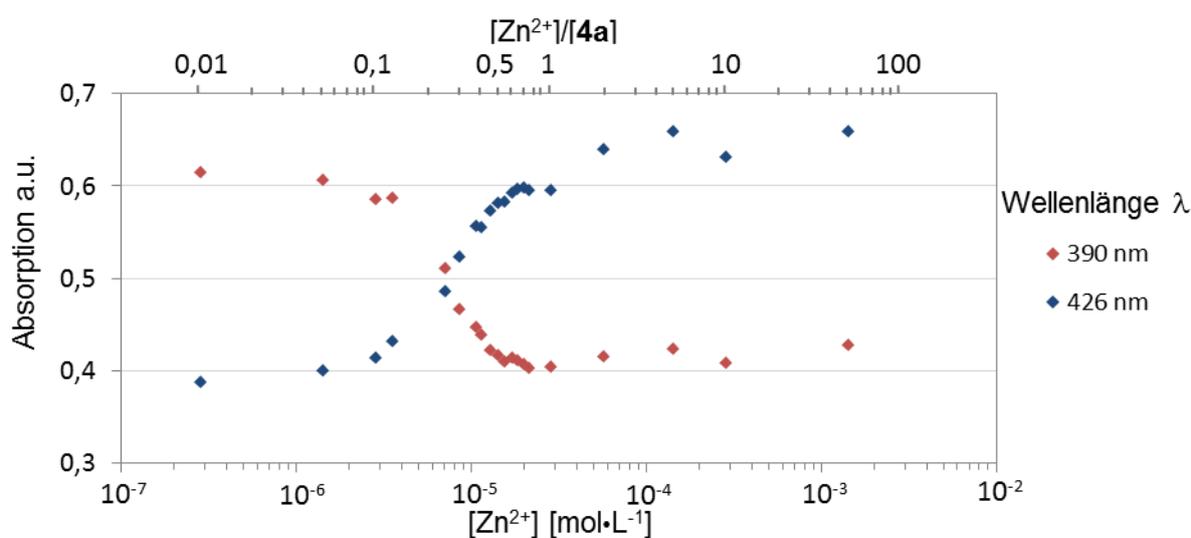


Diagramm 32: Auftragung der Absorption bei 390 und 426 nm gegen die Konzentration von Zink^{II}-triflat in Acetonitril.

Zwischen $[Zn^{2+}]/[4a] = 0,5$ und $[Zn^{2+}]/[4a] \leq 1$ ist die Absorptionsänderung relativ insignifikant, d.h. die Absorption bildet für diesen Bereich ein Plateau. Daraus lässt sich schließen, dass der ML_2 -Komplex zunächst bevorzugt gebildet wird. Die Differenz der Komplexbildungskonstanten der konkurrierenden Stöchiometrien muss daher in Acetonitril größer sein als in Ethylacetat, da ab $[Zn^{2+}]/[4a] > 0,5$ freie Zinkionen zur Verfügung stehen, es aber nicht zur Verdrängung des ML_2 -Komplexes kommt. Erst ab $[Zn^{2+}]/[4a] \geq 2$ verändert sich der Kurvenverlauf der Absorption, so dass die Linien nicht weiter durch den

isosbestischen Punkt verlaufen. Es ist davon auszugehen, dass ab dieser Zinkionenkonzentration die Bildung des *ML*-Komplexes einsetzt.

Aluminium^{III}-triflat in Ethylacetat

In Diagramm 33 und Diagramm 34 sind die Differenzspekren von **4a** mit Aluminium^{III}-triflat in Ethylacetat und der korrelierende *Job*-Plot abgebildet.

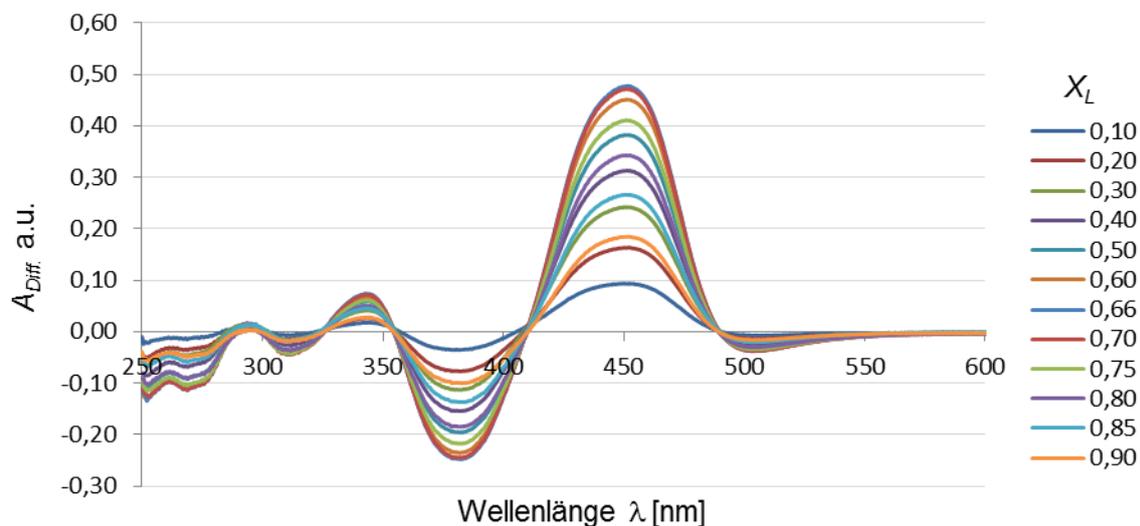


Diagramm 33: Differenzspektralanalyse von **4a** mit Aluminium^{III}-triflat in Ethylacetat.

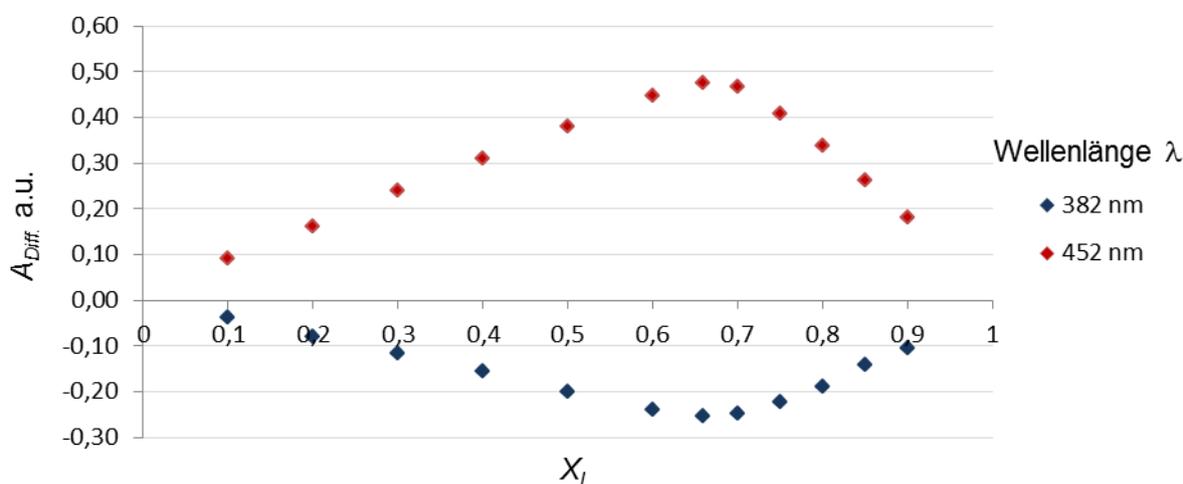


Diagramm 34: *Job*-Plot von **4a** mit Aluminium^{III}-triflat in Ethylacetat.

Anders als in den bisherigen *Job*-Plots enthält Diagramm 34 zwei Plots, die jeweils zwei annähernd lineare Segmente aufweisen. Dies deutet auf eine höhere Komplexbildungskonstante für den Aluminium^{III}-komplex verglichen mit der des Zink^{II}-komplexes hin. Das Maximum bzw. Minimum des jeweiligen Plots ist bei $X_L = 0,66$ (Stöchiometrie $\text{Al}^{3+}:\mathbf{4a} = 1:2$) zu finden.

Die Titrationspektren für **4a** mit Aluminium^{III}-triflat in Ethylacetat sind in Diagramm 35 zu sehen.

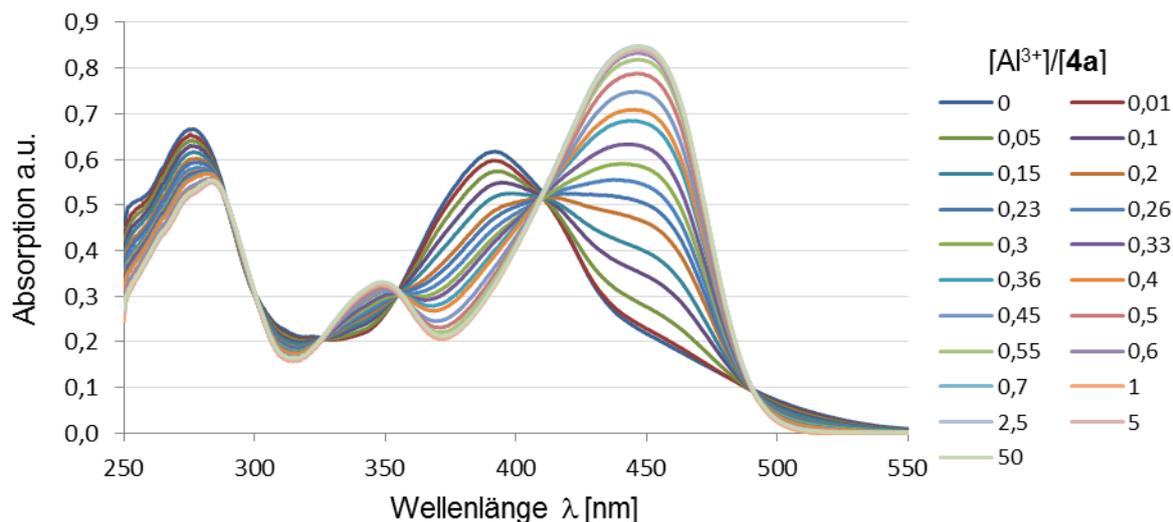


Diagramm 35: Titrationspektren von **4a** mit Aluminium^{III}-triflat in Ethylacetat ($[4a] = 2,85 \cdot 10^{-5}$ mol/L).

Anders als bei der Titration mit Zink^{II}-triflat laufen hier alle Absorptionskurven bis $[Al^{3+}]/[4a] \leq 50$ durch einen isosbestischen Punkt. Bei den miteinander im Gleichgewicht stehenden Verbindungen handelt es sich um den freien Farbstoff und den entsprechenden ML_2 -Komplex.

Anhand der Auftragung der Absorptionsmaxima bei 392 bzw. 446 nm (Diagramm 36) ist erkennbar, dass die Absorption sich ab $[Al^{3+}]/[4a] \geq 0,6$ mit steigender Aluminium^{III}-triflatkonzentration nicht weiter verändert.

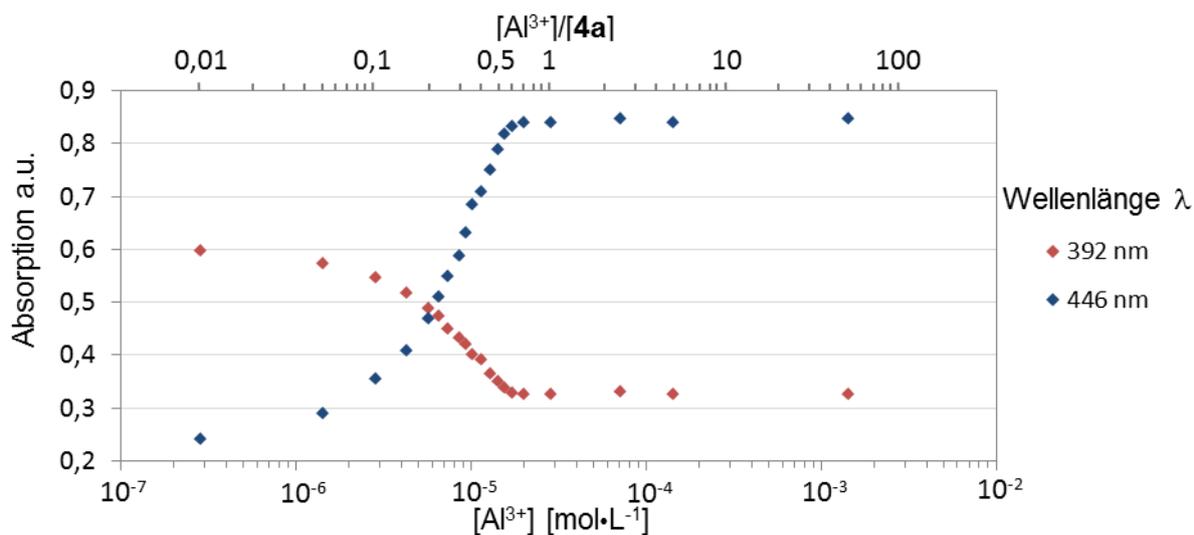


Diagramm 36: Auftragung der Absorption bei 390 und 446 nm gegen die Konzentration von Aluminium^{III}-triflat in Ethylacetat.

Ein bis zu 50-facher Überschuss an Aluminium^{III}-triflat reicht demnach nicht aus, um den ML_2 -Komplex zu Gunsten des ML -Komplexes zu verdrängen. Daraus lässt sich schließen, dass der ML_2 -Komplex gegenüber dem ML -Komplex eine deutlich höhere Stabilität aufweist. Die Sättigung tritt jedoch erst bei $[Al^{3+}]/[4a] \geq 0.6$ ein. Dies könnte ein Anzeichen dafür sein, dass bis dahin noch freie Farbstoffmoleküle vorliegen, die jedoch keinen ML -Komplex bilden. Womöglich ist die Bildung des ML -Komplexes derart ungünstig, dass sie nicht stattfindet.

Aluminium^{III}-triflat in Acetonitril

Die aufgenommenen Differenzspektren und entsprechenden *Job*-Plots für **4a** mit Aluminium^{III}-triflat in Acetonitril (Diagramm 37 und Diagramm 38) verhalten sich analog denen in Ethylacetat.

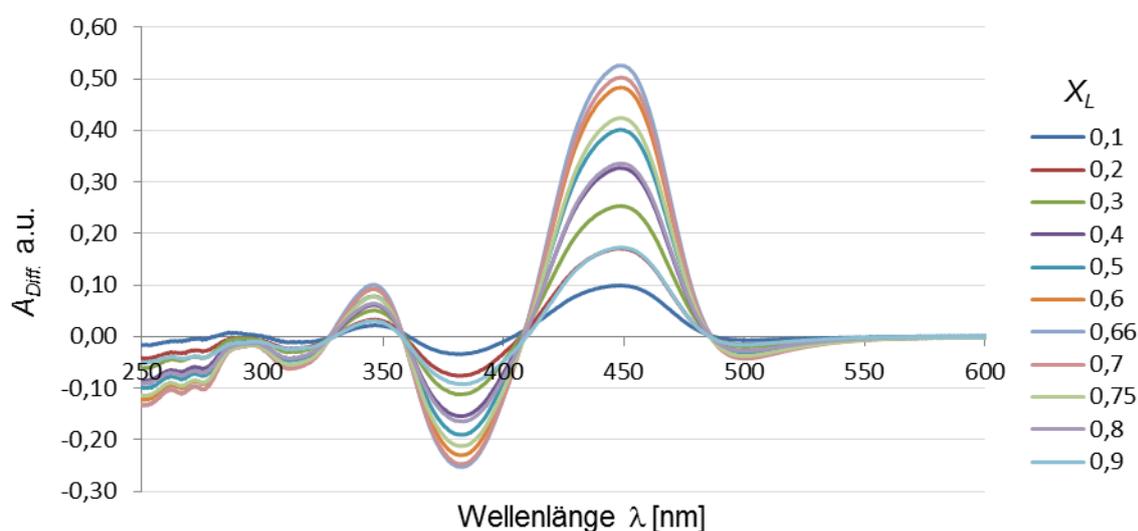


Diagramm 37: Differenzspektren von **4a** mit Aluminium^{III}-triflat in Acetonitril.

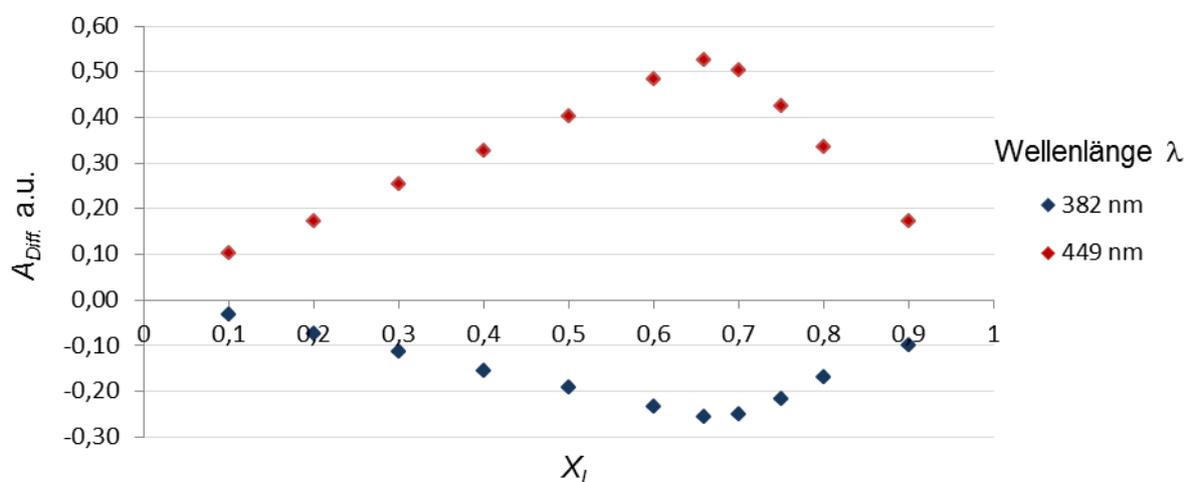


Diagramm 38: *Job*-Plot von **4a** mit Aluminium^{III}-triflat in Acetonitril.

Wie beim Experiment in Ethylacetat zeigen beide aufgetragenen Wellenlängen ein Maximum bzw. Minimum der Differenzabsorption bei $X_L = 0.66$, was erneut für eine Stöchiometrie $\text{Al}^{3+} : \mathbf{4a} = 1 : 2$ spricht.

Die in Acetonitril aufgenommenen Titrationskurven (Diagramm 39) weisen ebenso einen isosbestischen Punkt für den gesamten Konzentrationsbereich bis $[\text{Al}^{3+}]/[\mathbf{4a}] \leq 50$ auf. Dies deutet auf ein Gleichgewicht in dem ausschließlich der freie Chromophor und der ML_2 -Komplex vorliegen hin.

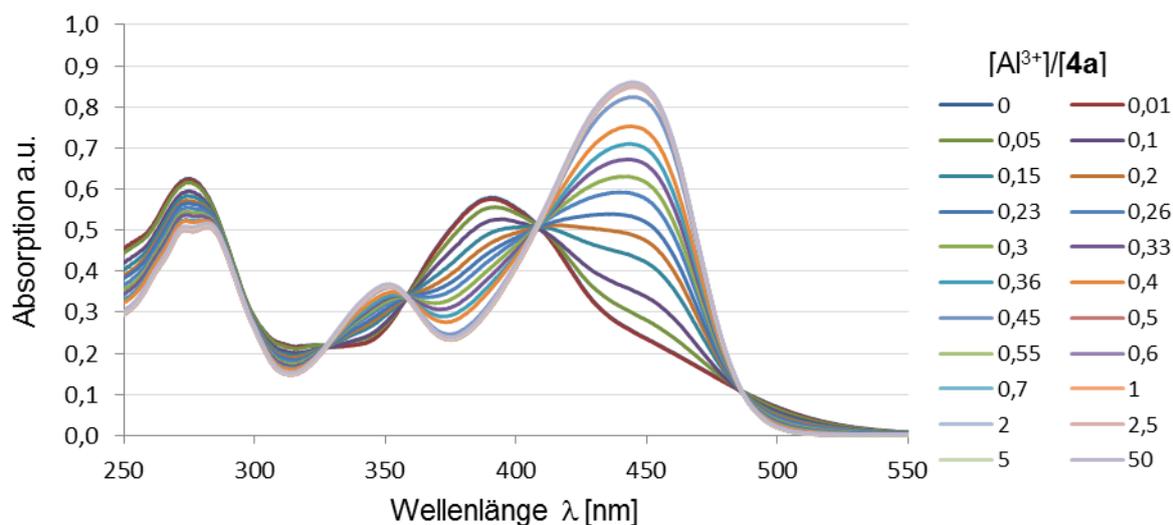


Diagramm 39: Titrationspektren von **4a** mit Aluminium^{III}-triflat in Acetonitril ($[\mathbf{4a}] = 2.85 \cdot 10^{-5}$ mol/L).

In Diagramm 40 ist die Auftragung der beiden signifikanten Absorptionsmaxima (390, 445 nm) zu sehen.

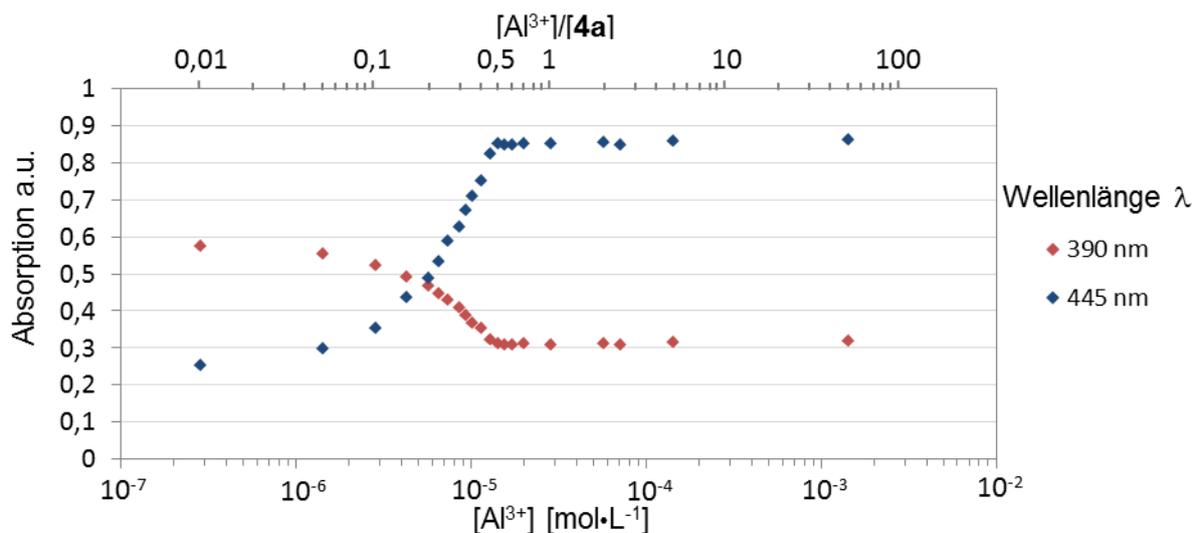


Diagramm 40: Auftragung der Absorption bei 390 und 445 nm gegen die Konzentration von Aluminium^{III}-triflat in Acetonitril.

Die Absorption für 390 bzw. 445 nm bildet für Konzentrationen $[\text{Al}^{3+}]/[\mathbf{4a}] \geq 0.5$ ein Plateau. Dies bedeutet, dass ein 50-facher Überschuss an Aluminium^{III}-triflat nicht ausreicht, um den

ML_2 -Komplex zu verdrängen. Es ist davon auszugehen, dass Pyranoindol **4a** im Verlauf der Titration entweder frei oder als ML_2 -Komplex vorliegt (ab $[Al^{3+}]/[4a] \geq 0.5$ ausschließlich), während der ML -Komplex nicht oder nur in verschwindend geringem Maß gebildet wird.

Kupfer^{II}-triflat in Ethylacetat

Diagramm 41 zeigt die Differenzspektren von **4a** mit Kupfer^{II}-triflat in Ethylacetat, Diagramm 42 den dazugehörige *Job*-Plot. Grundsätzlich weisen die erhobenen Daten eine grobe Ähnlichkeit zu denen mit Zink^{II}-triflat auf.

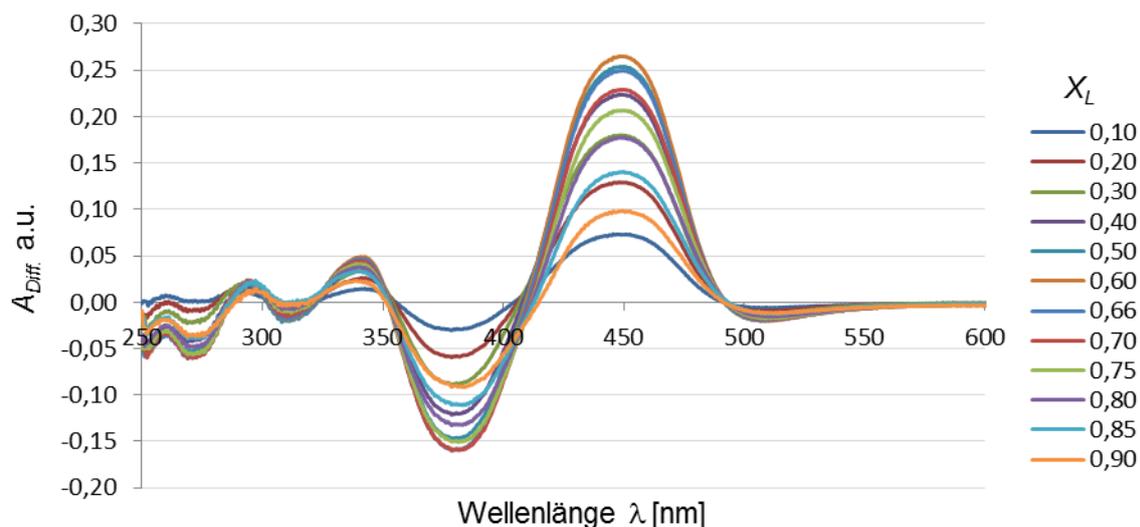


Diagramm 41: Differenzspektren von **4a** mit Kupfer^{II}-triflat in Ethylacetat.

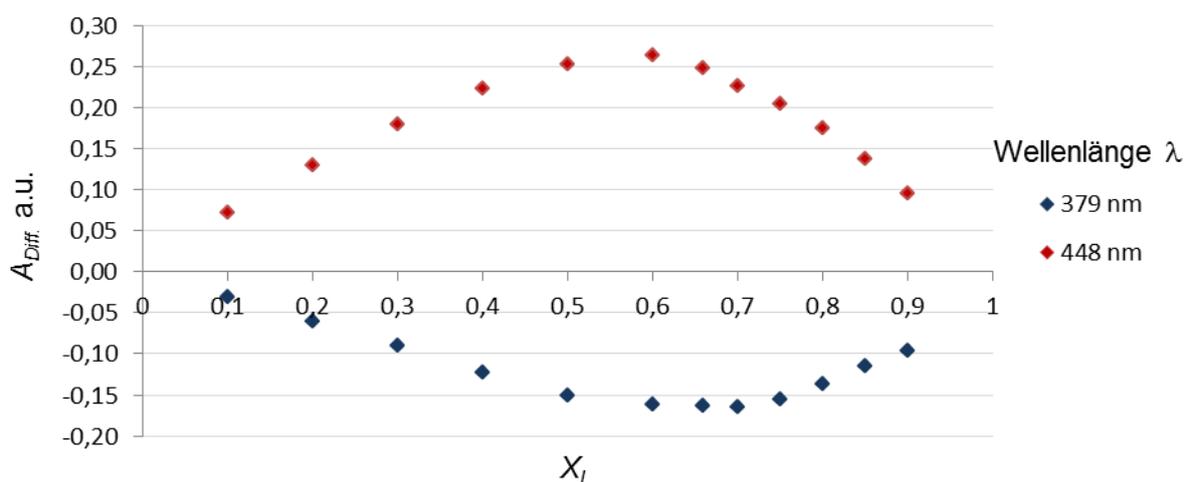


Diagramm 42: *Job*-Plot von **4a** mit Kupfer^{II}-triflat in Ethylacetat.

Der bogenförmige Kurvenverlauf deutet auch hier auf einen schwächeren Pyranoindolmetallkomplex hin. Die Kurve für 448 nm hat ihr Maximum bei $X_L = 0.6$, während die Kurve für 379 nm ein Plateau zwischen $X_L = 0.6$ und $X_L = 0.7$ aufweist. Der Kurvenverlauf ist relativ flach und die Messwerte unterscheiden sich im Bereich von $X_L = 0.5$ bis 0.66 nicht

signifikant. Daher kann keine eindeutige Aussage über die Komplexstöchiometrie getroffen werden. Sowohl eine ML - als auch eine ML_2 -Stöchiometrie kommen hier in Frage.

Diagramm 43 zeigt die Titrationspektren für **4a** mit Kupfer^{II}-triflat in Ethylacetat.

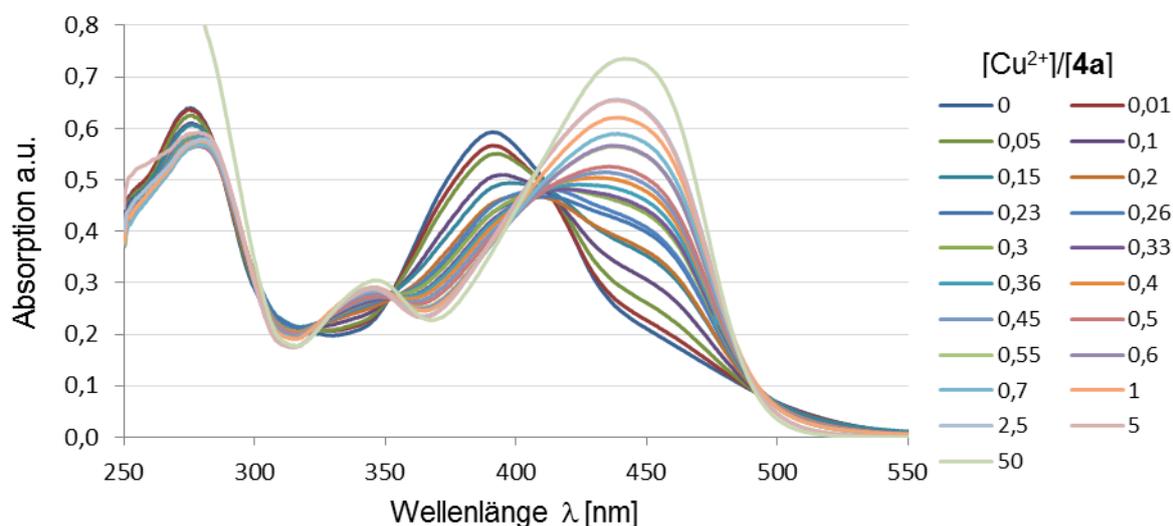


Diagramm 43: Titrationspektren von **4a** mit Kupfer^{II}-triflat in Ethylacetat ($[4a] = 2,85 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$).

Die gezeigten Absorptionskurven verlaufen für $[Cu^{2+}]/[4a] \leq 0,5$ durch einen isosbestischen Punkt bei 410 nm. Ab $[Cu^{2+}]/[4a] > 0,5$ verschiebt sich der Kurvenverlauf geringfügig. Mit steigender Kupfer^{II}-Konzentration weichen die Absorptionskurven weiter vom isosbestischen Punkt ab. Diagramm 44 zeigt die Auftragung der längstwelligen Absorptionsmaxima (390 und 435 nm).

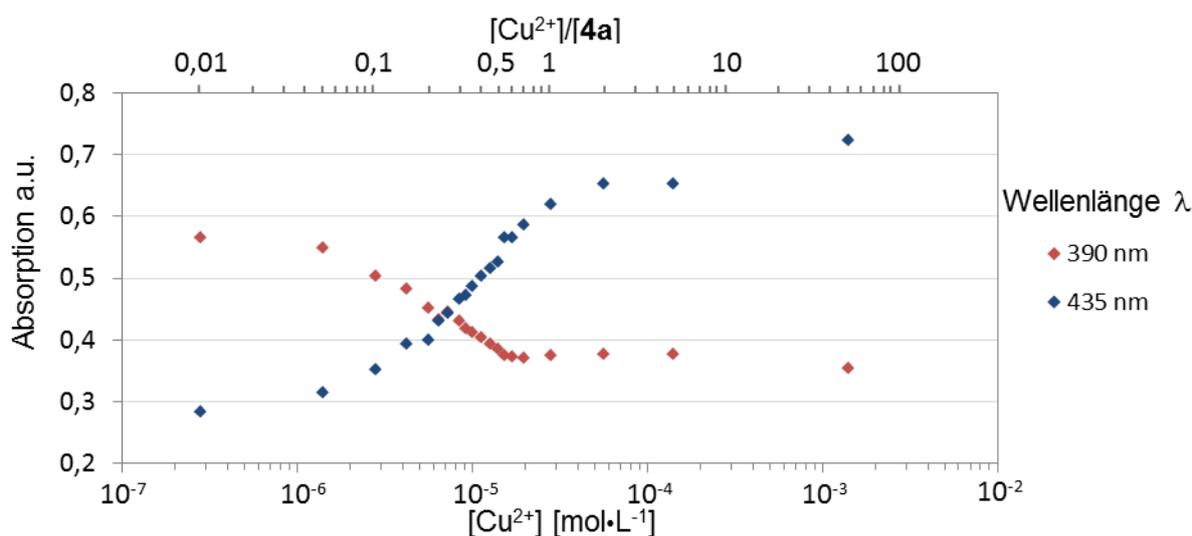


Diagramm 44: Auftragung der Absorption bei 390 und 435 nm gegen die Konzentration von Kupfer^{II}-triflat in Ethylacetat.

Auffällig bei dieser Auftragung ist, dass sich die Kurven beider Wellenlängen unterschiedlich verhalten. Die Absorption für 390 nm erreicht bereits bei $[Cu^{2+}]/[4a] \geq 0,5$ sein Plateau, während die Absorption für 435 nm bis $[Cu^{2+}]/[4a] \leq 2$ stetig weiter ansteigt.

Die Absorptionsbande bei 390 nm ist im Wesentlichen auf den freien Chromophor **4a** zurückzuführen. Dies bedeutet, dass **4a** bei $[\text{Cu}^{2+}]/[\mathbf{4a}] = 0.5$ bereits vollständig (in einem ML_2 -Komplex) gebunden ist. Der andauernde Anstieg der Absorption bei 435 nm für $[\text{Cu}^{2+}]/[\mathbf{4a}] > 0.5$ lässt sich nur dadurch erklären, dass mit steigender Kupfer^{II}-Konzentration die Bildung des ML -Komplexes einsetzt.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der ML_2 -Komplex zwar bevorzugt gebildet wird, sich jedoch leicht durch Zugabe weiteren Kupfer^{II}-triflats zu Gunsten des ML -Komplexes verdrängen lässt. Der ML_2 -Komplex ist in diesem Fall nur wenig stabiler als der ML -Komplex.

Kupfer^{II}-triflat in Acetonitril

Diagramm 45 und Diagramm 46 zeigen die Differenzspektren von **4a** mit Kupfer^{II}-triflat in Acetonitril bzw. den dazugehörigen *Job*-Plot.

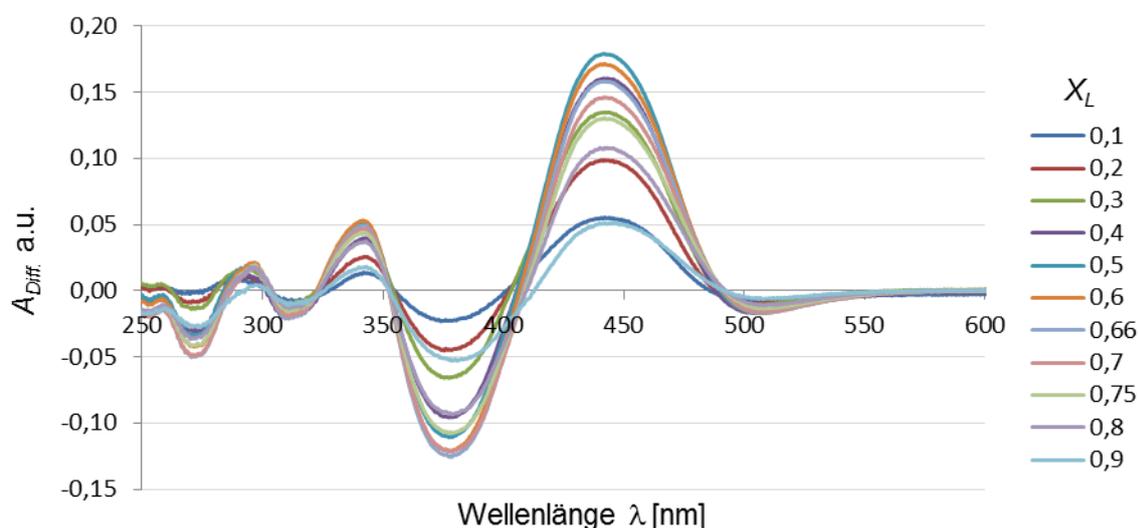


Diagramm 45: Differenzspektren von **4a** mit Kupfer^{II}-triflat in Acetonitril.

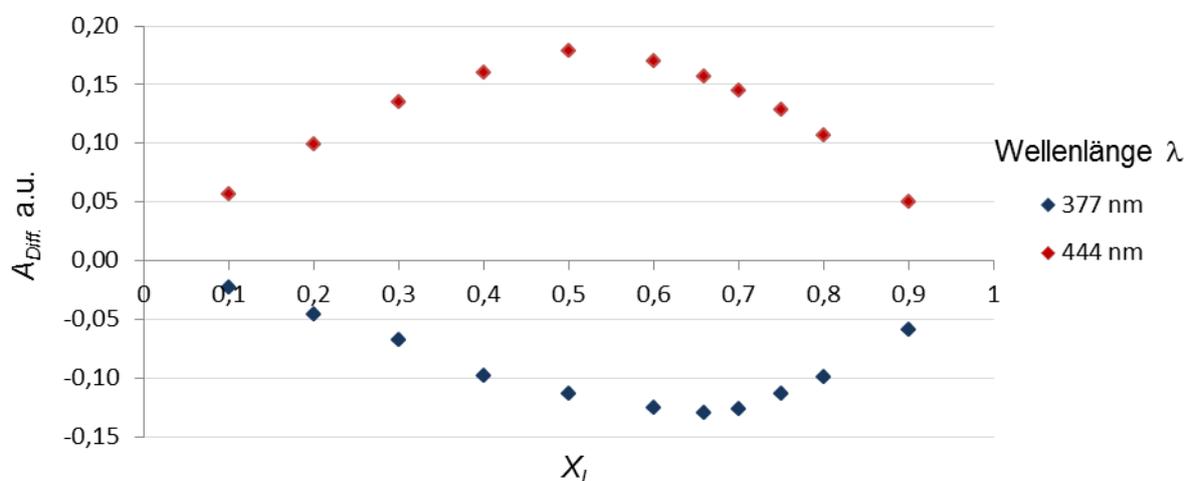


Diagramm 46: *Job*-Plot von **4a** mit Kupfer^{II}-triflat in Acetonitril.

Ungewöhnlich ist hierbei, dass sich die *Job-Plot*-Kurven für die beiden aufgetragenen Wellenlängen (377 u. 444 nm) unterschiedlich verhalten. Die Kurve für 444 nm hat ihr Maximum bei $X_L = 0.5$, was einer 1:1 Stöchiometrie entspräche. Die Kurve für 377 nm hingegen weist ihr Minimum bei $X_L = 0.66$ auf (Stöchiometrie 1:2). Wie schon im Fall des Kupfer^{II}-triflats in Ethylacetat ist hier keine eindeutige Stöchiometrie zu ermitteln, da mindestens zwei mögliche Verhältnisse (ML_2 und ML) in Frage kommen. Die *Job-Plot*-Methode kommt dann an ihre Grenzen, wenn mehrere Komplexe von ähnlicher Stabilität miteinander im Gleichgewicht stehen⁷⁴. Der flache, bogenförmige Verlauf ist ein Anzeichen einer vergleichsweise niedrigen Komplexstabilität.

Der Verlauf der Titrationskurven (Diagramm 47) und die Auftragungen der längstwelligen Absorptionsmaxima gegen die Konzentration von Kupfer^{II}-triflat (Diagramm 48) lassen in diesem Fall keinen eindeutigen Schluss auf die bevorzugte Komplexstöchiometrie zu.

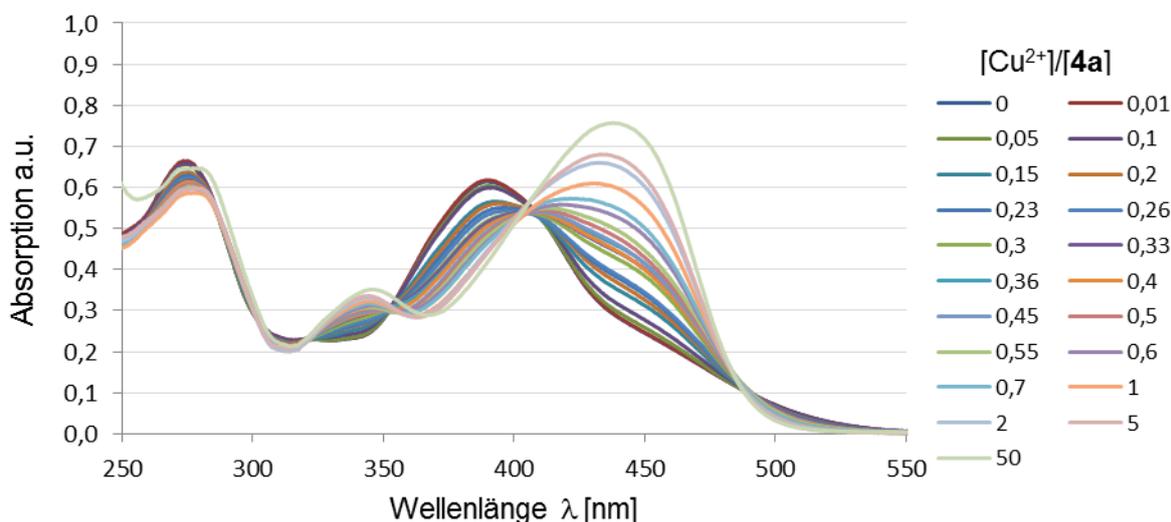


Diagramm 47: Titrationspektren von **4a** mit Kupfer^{II}-triflat in Acetonitril ($[4a] = 2.85 \cdot 10^{-5}$ mol/L).

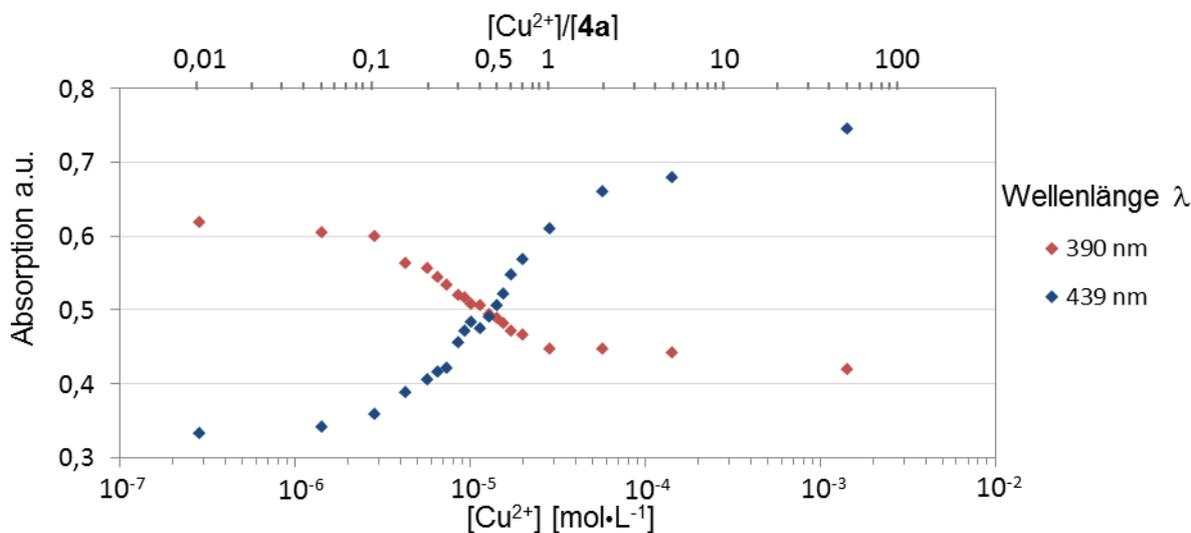


Diagramm 48: Auftragung der Absorption bei 390 und 439 nm gegen die Konzentration von Kupfer^{II}-triflat in Acetonitril.

Anders als bei der Titration in Ethylacetat ist die Sättigung anhand der Absorption bei 390 nm für $[\text{Cu}^{2+}]/[\mathbf{4a}] = 0.5$ noch nicht erreicht. Die Absorption sinkt weiter im Verlauf der Titration. Im Bereich $[\text{Cu}^{2+}]/[\mathbf{4a}] \geq 1$ bis ≤ 5 zeigt sich keine Veränderung mehr. Es ist davon auszugehen, dass ab $[\text{Cu}^{2+}]/[\mathbf{4a}] \geq 1$ sämtliche Pyranoindolmoleküle gebunden vorliegen. Die Kupfer^{II}-Zugabe über den Punkt $[\text{Cu}^{2+}]/[\mathbf{4a}] \geq 1$ hat jedoch noch einen Einfluss auf die Absorption bei 439 nm. Daher ist es plausibel, dass auch bei erhöhter Kupfer^{II}-Konzentration noch ein Teil von **4a** als ML_2 -Komplex vorliegt, welcher mit steigender Kupfer^{II}-Konzentration verdrängt wird.

Silber^I-triflat in Ethylacetat

In Diagramm 49 und Diagramm 50 sind die Differenzspektren von **4a** mit Silber^I-triflat in Ethylacetat und der dazugehörige Job-Plot abgebildet.

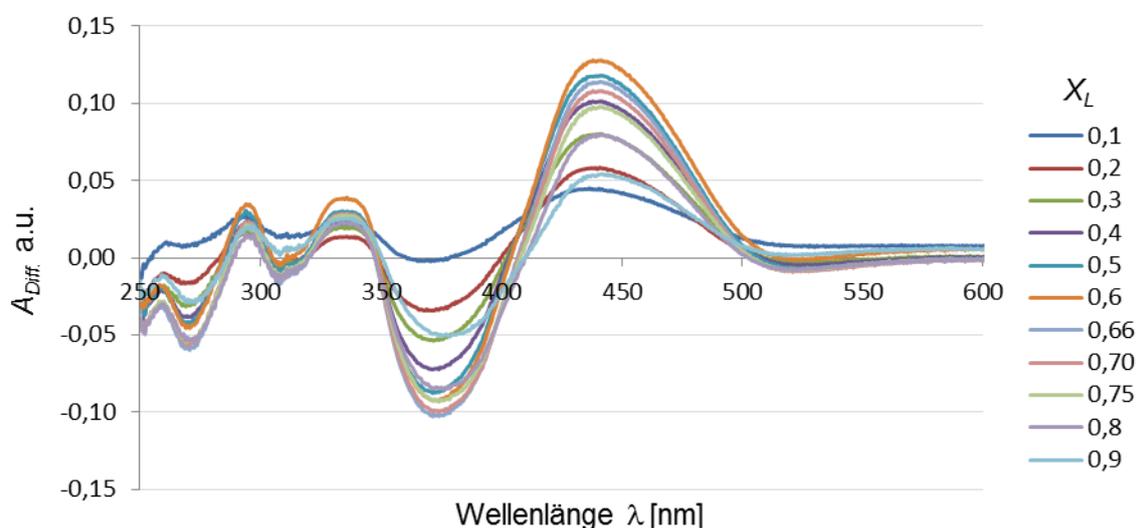


Diagramm 49: Differenzspektren von **4a** mit Silber^I-triflat in Ethylacetat.

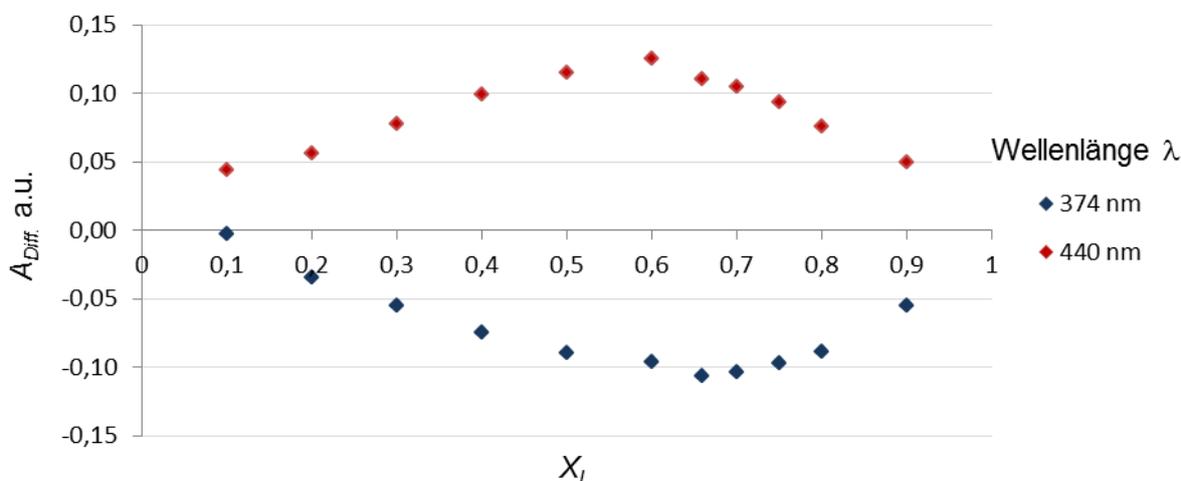


Diagramm 50: Job-Plot von **4a** mit Silber^I-triflat in Ethylacetat.

Beim Vergleich der beiden geplotteten Kurven fällt zum wiederholten Mal auf, dass sich die Lage des Maximums der einen Kurve nicht mit der des Minimums der anderen deckt. Der Kurvenverlauf ist in beiden Fällen relativ flach und eher bogenförmig. Während das Maximum für 440 nm bei $X_L = 0.6$ liegt, weist die Kurve für 374 nm ihr Minimum bei $X_L = 0.66$ auf. Dies deutet auf einen relativ schwachen Komplex mit der Stöchiometrie $\text{Ag}^{\text{I}} : \mathbf{4a} = 1 : 2$. In Diagramm 51 sind die Titrationspektren von **4a** mit Silber^I-triflat in Ethylacetat gezeigt.

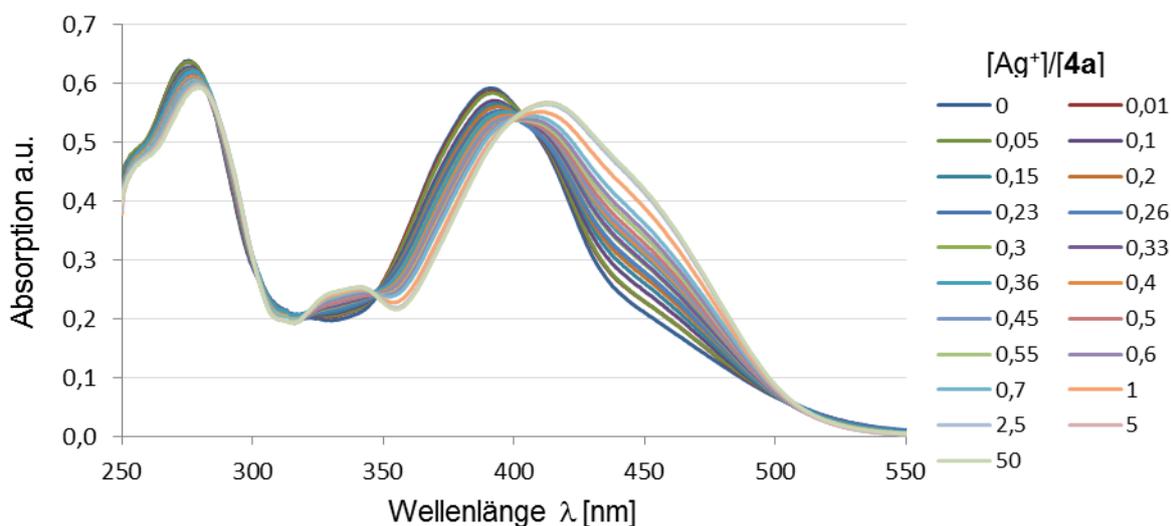


Diagramm 51: Titrationspektren von **4a** mit Silber^I-triflat in Ethylacetat ($[\mathbf{4a}] = 2.85 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$).

Auffällig ist, dass sich die Absorptionsänderungen bei der Titration mit Silber^I-triflat in einem vergleichsweise kleinen Fenster bewegen. Um den Messfehler durch möglichst große Absorptionsänderungen zu kompensieren, wurde daher die Absorptionsschulter bei 450 nm zur Auftragung gegen die Konzentration von Silber^I-triflat (Diagramm 52) herangezogen.

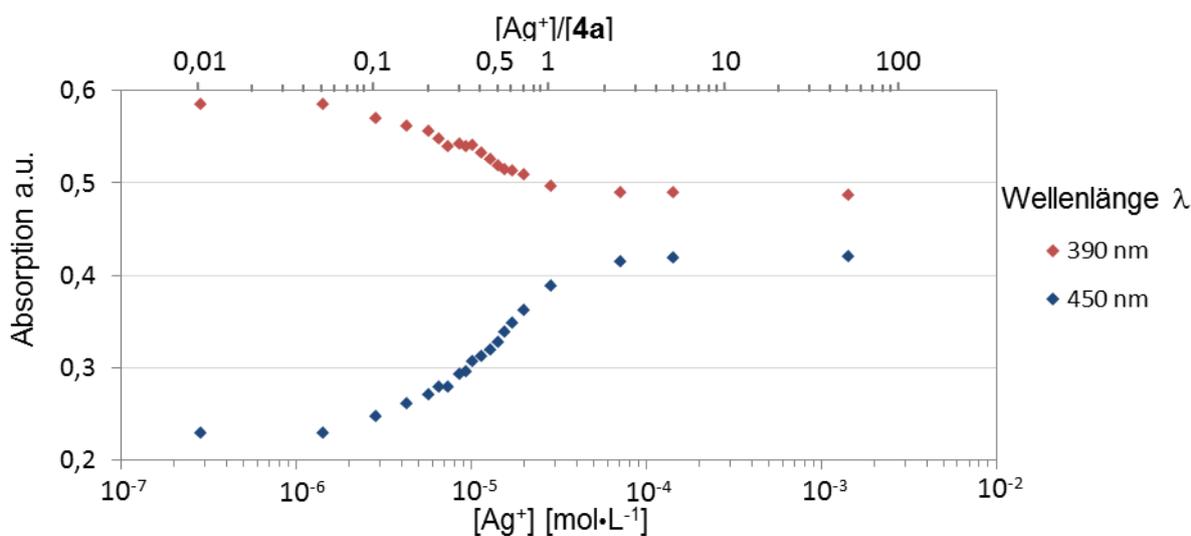


Diagramm 52: Auftragung der Absorption bei 390 und 450 nm gegen die Konzentration von Silber^I-triflat in Ethylacetat.

Anhand der Titrationskurven lässt sich keine genaue Aussage über die Bedeutung eines möglichen ML_2 -Komplexes treffen. Die Absorption bei 390 nm ändert sich ab $[Ag^+]/[4a] \geq 1$ nicht mehr wesentlich, was den Schluss nahelegt, dass ab dieser Silber^I-Konzentration sämtliche Pyranoindolmoleküle gebunden sind. Ab $[Ag^+]/[4a] \geq 2$ ändert sich die Absorption bei 450 nm nicht weiter, so dass davon auszugehen ist, dass der ML_2 -Komplex vollständig durch den ML -Komplex verdrängt wurde.

Silber^I-triflat in Acetonitril

In Acetonitril ist bei Zugabe von stöchiometrischen Mengen Silber^I-triflatlösung keine Komplexbildung zu beobachten. Eine Komplexbildung tritt erst bei Zugabe eines großen Überschusses Silber^I-triflat ein. Daher eignet sich der Silber^I-Komplex in Acetonitril nicht für die Untersuchung mit Hilfe eines *Job*-Plots oder eines Titrationsexperiments.

Bestimmung der Pyranoindolmetallkomplextinktionskoeffizienten

Die Bestimmung von Extinktionskoeffizienten der vorhandenen Pyranoindolmetallkomplexe ist nicht trivial, da mehrere Komplexe miteinander im Gleichgewicht stehen, deren einzelne Konzentrationen bzw. Gleichgewichtsverhältnisse unbekannt sind. Im Einzelfall ist der Extinktionskoeffizient zugänglich, wenn man davon ausgehen kann, dass ein bestimmter Komplex unter besonderen Bedingungen (nahezu) allein vorliegt.

Ein solcher Fall liegt für die ML_2 -Komplexe bei der Titration von **4a** mit Zinktriflat in Acetonitril bei $[Zn^{2+}]/[4a] = 0.5$ sowie mit Aluminiumtriflat in Acetonitril ($[Al^{3+}]/[4a] = 0.5$) und in Ethylacetat ($0.7 \leq [Al^{3+}]/[4a] \leq 1$) vor. Es gilt:

$$[M_aL_b] \approx \frac{[L]_t}{b} \quad (8)$$

Der molare Extinktionskoeffizient ϵ_λ ist nach *Lambert-Beer* wie folgt definiert:

$$\epsilon_\lambda = \frac{\text{Abs.}}{[M_aL_b] \cdot d} \quad (9)$$

Die bestimmten Extinktionskoeffizienten sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Extinktionskoeffizienten ausgewählter ML_2 -Komplexe.

M	LöMi	$M/4a$	λ [nm]	Abs.	ε_λ [$L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$]
Zn^{2+}	ACN	0.5	426	0.547	38400
			390	0.416	29200
Al^{3+}	EE	1.0	446	0.841	59000
			392	0.325	22800
Al^{3+}	ACN	0.5	445	0.853	59900
			390	0.312	21900

$[M_aL_b] = 1.43 \cdot 10^{-5}$ mol/L mit $[L]_t = 2.85 \cdot 10^{-5}$ mol/L;

$a = 1, b = 2; d = 1$ cm

Bestimmung der Pyranoindolmetallkomplexbildungskonstanten

Mit Hilfe der ermittelten Extinktionskoeffizienten kann theoretisch die Konzentration des jeweiligen Pyranoindolmetallkomplexes in der Mischung bestimmt werden. Die Gesamtabsorption im *UV/Vis*-Spektrum ist gegeben durch die Summe der Einzelabsorptionen (Gleichung 2).

$$A_{beob.} = A_L + A_{M_aL_b} + A_M \quad (2)$$

Die einzelnen Absorptionen der Summe sind durch die Gleichungen 9 - 11 definiert:

$$A_L = \varepsilon_L \cdot [L] = \varepsilon_L \cdot ([L]_t - b \cdot [M_aL_b]) \quad (9)$$

$$A_{M_aL_b} = \varepsilon_{M_aL_b} \cdot [M_aL_b] \quad (10)$$

$$A_M = \varepsilon_M \cdot [M] = 0 ; \text{ da } \varepsilon_M = 0 \quad (11)$$

Einsetzen der Gleichungen 9 - 11 in Gleichung 2 ergibt:

$$A_{beob.} = \varepsilon_L \cdot ([L]_t - b \cdot [M_aL_b]) + \varepsilon_{M_aL_b} \cdot [M_aL_b] \quad (12)$$

Durch Umformung von Gleichung 12 ergibt sich folgender Ausdruck für $[M_aL_b]$:

$$[M_aL_b] = \frac{A_{beob.} - \varepsilon_L \cdot [L]_t}{\varepsilon_{M_aL_b} - b \cdot \varepsilon_L} \quad (13)$$

Mit allen nötigen Variablen können mit Hilfe von Gleichung 6 die Komplexbildungskonstanten bestimmt werden.

$$K = \frac{[M_aL_b]}{([M]_t - a \cdot [M_aL_b])^a \cdot ([L]_t - b \cdot [M_aL_b])^b} \quad (6)$$

Aus den *Job-Plot*-Experimenten mit Zink^{II}- und Aluminium^{III}-triflat gehen für a und b die Werte $a = 1$ bzw. $b = 2$ hervor. Streng genommen liefert das *Job-Plot*-Experiment lediglich das Verhältnis a/b bzw. b/a (je nach Auftragung). Aufgrund des relativ großen Farbstoffmoleküls, welches hier als Ligand fungiert, wird jedoch von einem einkernigen Pyranoindolmetallkomplex ($a = 1$) ausgegangen.

Problematisch bei der mathematischen Lösung mit Hilfe der experimentellen Daten ist, dass die Komplexe derart stabil sind, dass die Genauigkeit der experimentellen Messung viel zu niedrig ist, um K exakt zu bestimmen.

Da das Reaktionsgleichgewicht im Fall der Titrationsen mit Aluminium^{III}- und Zink^{II}-triflat nahezu vollständig auf der Seite des ML_2 -Komplexes liegt ($K \gg 10^{10}$), ist die Konzentration des freien Farbstoffes anhand der UV-Messung nicht mit sinnvoller Genauigkeit bestimmbar. Gleiches gilt für die Komplexkonzentration. Bereits geringe Abweichungen eines der Konzentrationswerte im Bereich von 1 % beeinflussen K um eine oder mehrere Zehnerpotenzen.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor ist die Möglichkeit der Bildung eines ML -Komplexes, dessen Konzentration zwar verschwindend gering, jedoch bei derartiger Empfindlichkeit relevant sein könnte.

Mit Hilfe der oben aufgeführten Gleichungen konnte die Größenordnung von K zumindest näherungsweise bestimmt werden. Dazu wurde anhand von Gleichung 13 die Komplexkonzentration für jeden einzelnen Messpunkt berechnet. Dazu wurden die Absorptionsdaten der beiden längstwelligen Absorptionsbanden der Titrationsspektren herangezogen. Um für jeden Datenpunkt rechnerisch eine plausible (numerisch positive) Konzentration zu erhalten, musste der ermittelte Extinktionskoeffizient für ML_2 jeweils geringfügig (teils um bis zu 10 %) nach oben oder unten korrigiert werden.

Gleichung 6 lieferte anschließend die Komplexbildungskonstante K jedes einzelnen Messpunktes. Da diese untereinander teils um zwei Zehnerpotenzen voneinander abweichen, wurde abschließend der Mittelwert gebildet. Tabelle 14 zeigt die ermittelten Komplexbildungskonstanten. Die Tabellen für die Komplexkonzentration

und -bildungskonstanten der einzelnen Messwerte sowie die Korrekturen der Extinktionskoeffizienten sind im Anhang auf Seite 197 aufgeführt.

Tabelle 14: Bestimmte Komplexbildungskonstanten von $Zn^{II}L_2$ und $Al^{III}L_2$.

#	Komplex	LM	λ [nm]	$K [L^2 \cdot mol^{-2}]$
1	$Zn^{II}L_2$	ACN	426	$3.39 \cdot 10^{12}$
2			390	$1.93 \cdot 10^{12}$
3	$Al^{III}L_2$	EE	446	$1.36 \cdot 10^{12}$
4			392	$6.02 \cdot 10^{11}$
5	$Al^{III}L_2$	ACN	445	$7.92 \cdot 10^{12}$
6			390	$3.92 \cdot 10^{12}$

Für die Komplexbildungskonstante K ergeben sich jeweils Werte $K > 10^{10}$. Wie bereits vermutet, sind die ML_2 -Komplexe relativ stabil. Bei den bestimmten Komplexbildungskonstanten handelt es sich jedoch bestenfalls um eine grobe Bestimmung der Größenordnung. Die Dimension des Fehlers wird daran deutlich, dass sich die bei zwei verschiedenen Wellenlängen bestimmten Komplexbildungskonstanten (circa) um den Faktor 2 unterscheiden.

Mathematische Anpassung der Messdaten mit Aluminiumtriflat in Acetonitril

Für die Messdaten mit Aluminiumtriflat in Acetonitril wurde eine mathematische Näherung vorgenommen. Die Komplexkonzentration für den Messbereich von $[Al/4a] = 0$ bis 0.5 wurde anhand der Extinktion bei 445 nm auf 0 bzw. 100 % normiert. 100 % entsprechen demnach der Hälfte der eingesetzten Konzentration von **4a** ($[4a]/2 = 1.43 \cdot 10^{-5}$ mol/L). Mit Hilfe eines mathematischen Skriptes (*MathCad*) konnte die Dissoziationskonstante K_d ($K_d = K^{-1}$) des Aluminiumkomplexes unter der Berücksichtigung jedes Messpunktes und der Startkonzentration von **4a** berechnet werden. Die Auflösung des Massenwirkungsgesetzes nach der Komplexkonzentration als Funktion der Aluminiumkonzentration ergibt eine komplizierte Gleichung dritten Grades, auf die hier nicht näher eingegangen wird. Demnach gibt es für die Funktion drei Lösungen, wobei nur eine Lösung korrekt ist. Durch die graphische Auftragung (Diagramm 53) wurden die richtige Lösung und die dazugehörige Dissoziationskonstante K_d ermittelt.

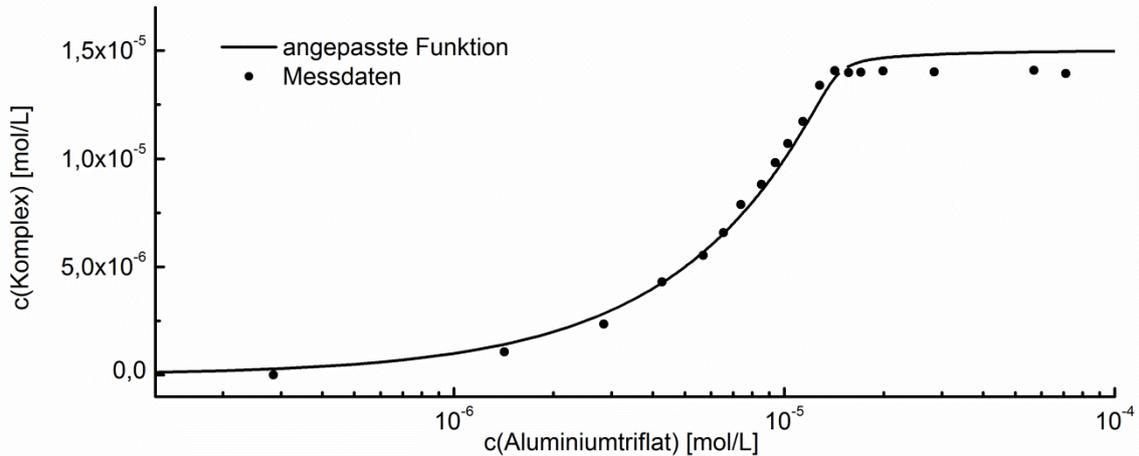


Diagramm 53: Graphische Darstellung der angepassten mathematischen Funktion, $K_d = 2.6 \cdot 10^{-13} \text{ L}^{-2} \cdot \text{mol}^2$, $[4a] = 3.02 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$.

Für K_d ergibt sich dadurch ein Wert von $2.6 \cdot 10^{-13} \text{ L}^{-2} \cdot \text{mol}^2$, was ein K von $3.9 \cdot 10^{12} \text{ L}^2 \cdot \text{mol}^{-2}$ ergibt. Dieser Wert entspricht in seiner Größenordnung dem zuvor bestimmten K ($K = 7.92 \cdot 10^{12}$, vgl. Tabelle 14, S. 122, #5). Die eingesetzte Farbstoffkonzentration (**4a**) wird durch das Skript auf $3.02 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$ bestimmt, was einer Abweichung von ca. 6 % entspricht. Diese Abweichung zeigt sich am Kurvenverlauf in Diagramm 53: Die Kurve nähert sich mit steigender Aluminiumtriflatkonzentration der maximalen Komplexkonzentration, welche rechnerisch bei $1.51 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$, tatsächlich aber bei $1.43 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$ liegt.

Das Programm liefert ebenfalls den Extinktionskoeffizienten des Pyranoindolaluminiumkomplexes. Dieser wird mit $\epsilon_{455} = 57100 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ angegeben und liegt damit dicht am experimentell bestimmten Wert ($\epsilon_{455} = 59900 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, vgl. Tabelle 13, S. 120, #5).

Um die Aussagekraft der Berechnungen zu verdeutlichen, wurden die Kurven der Funktionen mit festgelegter Farbstoffkonzentration und verschiedenen K_d simuliert und abgebildet.

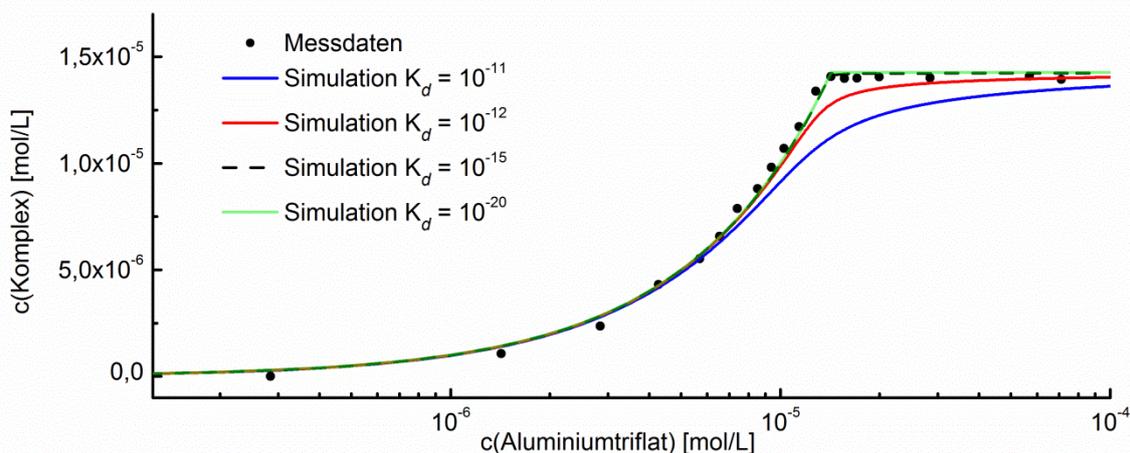


Diagramm 54: Simulierte Kurvenverläufe für verschiedene K_d in Korrelation mit den gemessenen Daten; $[4a] = 2,85 \cdot 10^{-5}$ mol/L.

Hierbei wird deutlich, dass $K_d < 10^{-12}$ sein muss, da der Kurvenverlauf für $K_d = 10^{-12}$ nicht gut mit den gemessenen Daten übereinstimmt. Die Kurvenverläufe für $K_d = 10^{-15}$ und 10^{-20} sind nicht voneinander unterscheidbar.

Dies bedeutet, dass K_d (und damit K) auch mit dieser Methode nicht direkt bestimmbar ist. Mit Sicherheit kann man nur sagen, dass der Komplex mit $K > 10^{12}$ sehr stabil ist.

Fazit

Pyranoidol **4a** bildet mit einer Auswahl von Metallkationen stabile Komplexe. Die Wahl des Lösungsmittels spielt dabei eine entscheidende Rolle. In den meisten Lösungsmitteln sind überstöchiometrische Mengen eines Metalltriflatsalzes nötig, um eine Veränderungen der Absorptionseigenschaften (Indiz der Komplexbildung) zu bewirken. In Acetonitril und Ethylacetat jedoch lässt sich die Komplexbildung bereits durch Zugabe (sub-)stöchiometrischer Mengen an Zink^{II}-, Kupfer^{II}-, Aluminium^{III}- oder Silber^I-triflat (letzteres nur in Ethylacetat) beobachten.

Da sich Magnesium^{II}- und Calcium^{II}-triflat nicht für die Job-Plot-Messungen eignen, sind nicht genügend Datenpunkte für eine Korrelation des Ionenradius mit dem Komplexierungsverhalten der Pyranoidole vorhanden.

Zink^{II}-, Kupfer^{II}- und Silber^I-kationen bilden sowohl Komplexe der Stöchiometrie Kation:Pyranoidol = 1:1 als auch 1:2. Die 1:2-Stöchiometrie liegt zwar bevorzugt vor, wird jedoch durch Zugabe weiteren Metalltriflatsalzes durch den 1:1-Komplex verdrängt.

Aluminium^{III}-kationen bilden hierbei eine Ausnahme: Hier wird lediglich der 1:2-Komplex beobachtet. Auch die Zugabe eines großen Überschusses (Faktor 50) an Aluminiumtriflat bewirkt nicht dessen Verdrängung. Dieser scheint daher eine besonders hohe Stabilität im Vergleich zu einem hypothetischen 1:1 Komplex zu besitzen.

In drei Fällen (Zinktriflat in Acetonitril, Aluminiumtriflat in Ethylacetat bzw. Acetonitril) konnten unter der Annahme, dass unter besonderen Bedingungen nur der 1:2-Komplex vorliegt, die Komplexextinktionskoeffizienten bestimmt werden. Diese wurden zur Berechnung der Komplexkonzentration herangezogen, welche dann mit Hilfe des Massenwirkungsgesetzes die Komplexbildungskonstante K lieferte. Die Berechnung von K ist bedingt durch die Analytikmethode (UV/Vis) mit relativ großer Ungenauigkeit behaftet, weshalb lediglich mit Sicherheit gesagt werden kann, dass K in jedem Fall $> 10^{10}$ ist.

Die mathematische Anpassung der Messdaten an eine Funktion dritten Grades stimmt mit den Berechnungen anhand des Massenwirkungsgesetzes überein. Die graphische Simulation von Funktionen verschiedener Komplexbildungskonstanten verdeutlicht den Zusammenhang zwischen Kurvenverlauf und Komplexstabilität und deutet ebenfalls auf eine hohe Komplexstabilität ($K_d < 10^{-12} \triangleq pK_d > 12$). Zum Vergleich sind in Tabelle 15 Komplexstabilitäten ausgewählter Metallkomplexe aufgeführt.

Tabelle 15: Komplexstabilitäten ausgewählter Zink^{II}-, Aluminium^{III}- und Kupfer^{II}-Komplexe.⁷⁷

Komplex	pK_d
$[\text{Zn}(\text{CN})_4]^{2-}$	21.8
$[\text{Zn}(\text{EDTA})]^{2-}$	18.0
$[\text{Zn}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$	9.5
$[\text{Zn}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$	3.3
$[\text{Al}(\text{EDTA})]^-$	16.5
$[\text{Al}(\text{SO}_4)]^{2-}$	4.9
$[\text{Cu}(\text{EDTA})]^{2-}$	18.8
$[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$	12.6
$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_4]^{2-}$	2.9

EDTA gilt in der Komplexometrie als sehr starker Chelatkomplexbildner, was sich in hohen pK_d -Werten widerspiegelt ($pK_d > 16.5$). Mit Werten für $pK_d > 12$ ist es möglich, dass es sich bei den Pyranoindolen um ähnlich starke Liganden handelt. Dies stellt für die Verwendung als Sensor in Lösung eine entscheidende Eigenschaft dar.

5 Ausblick

Es konnte gezeigt werden, dass elektronenziehende Gruppen am Indolheterocyclus die Ringschlussreaktion vom Indolon zum Pyranoindol verhindern (Kapitel 4.2.2). Elektronenschiebende Gruppen hingegen scheinen kein Problem darzustellen: Eine Methoxygruppe wurde erfolgreich in *para*-Position des Indolstickstoffatoms eingeführt. (Abbildung 54; Kapitel 4.2.3).

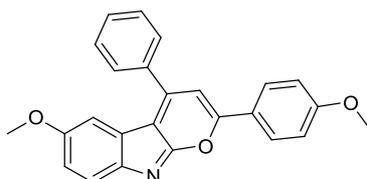


Abbildung 54: Pyranoindol **4h**.

Die Methoxygruppe hat jedoch kaum Auswirkungen auf die Absorptionseigenschaften oder den pK_S -Wert des Pyranoindols.

Der Einfluss zusätzlicher Methoxygruppen auf den pK_S ist im Allgemeinen, unabhängig von Position und Anzahl, sehr gering. Im Vergleich dazu ist der Einfluss einer Aminogruppe auf das Pyranoindolsystem deutlich signifikanter.¹⁵ Dieser Befund steht im Einklang mit den entsprechenden *Hammett*-Parametern für Methoxy- und Aminogruppen: Demnach handelt es sich bei einer Aminogruppe ($\sigma_p(\text{N}(\text{CH}_3)_2 = -0.63$) um einen deutlich besseren Elektronendonator als eine Methoxygruppe ($\sigma_p(\text{OCH}_3 = -0.28$).⁷⁸

Die Aminsubstitution am Indolheterocyclus sollte sich daher deutlich auf den pK_S -Wert auswirken. Eine Aminsubstitution ist auch in *para*-Position des 4-Arylsubstituenten denkbar (Abbildung 55). Durch Aminsubstitution wird eine Mehrfachprotonierung ermöglicht.

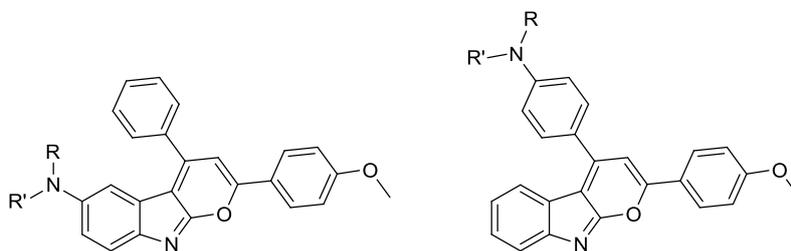
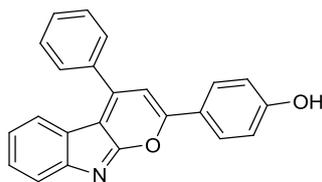
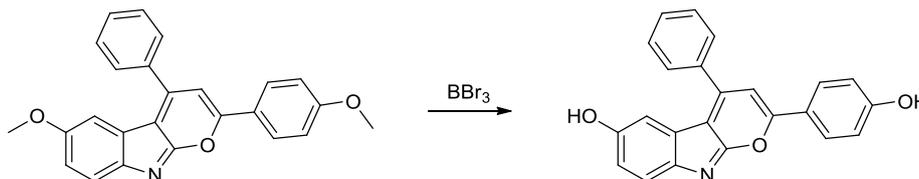


Abbildung 55: verschiedene Möglichkeiten zur Einführung eines Aminsubstituenten am Pyranoindol.

Durch Spaltung der Methoxygruppe in Donorposition entsteht das Pyranoindol **4m**, welches einen Ampholyten darstellt (Abbildung 56).

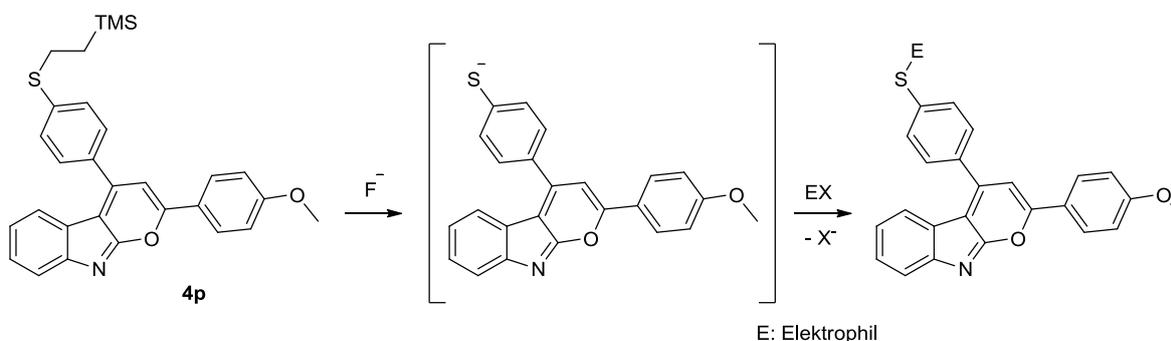
Abbildung 56: Pyranoindol **4m**.

Ausgehend von Pyranoindol **4h** könnte durch Spaltung beider Methoxygruppen (mit BBr_3) ein Pyranoindol im Sinne einer zweiprotonigen Säure erhalten werden (Schema 74).

Schema 74: Spaltung der Methoxygruppen von Pyranoindol **4h**.

Da beide OH-Gruppen am Chromophorsystem beteiligt sind, sollten sich beide Deprotonierungsschritte stufenweise anhand von UV/Vis-Spektroskopie verfolgen lassen.

Es könnte eine generelle Methode zur Verknüpfung von Pyranoindolen mit elektrophilen Reagenzien etabliert und angewendet werden. Dazu wird Pyranoindol **4p** *in situ* entschützt und dann mit dem gewünschten Elektrophil versetzt (Schema 75).



Schema 75: Konzept zur Verknüpfung des Pyranoindolthiolats mit Elektrophilen.

Dabei sind noch nicht alle Möglichkeiten ausgeschöpft. Durch den Einsatz bifunktionaler Elektrophile könnten z. B. zwei (gleiche oder verschiedene) Pyranoindoleinheiten miteinander verknüpft werden.

Durch die Spaltung der Methoxygruppe von Pyranoindol **4s** durch BBr_3 entstünde ein wasserlöslicher, amphoterer pH-Sensor (Abbildung 57), dessen Protonierung bzw. Deprotonierung mit dem bloßen Auge detektierbar sein sollte.

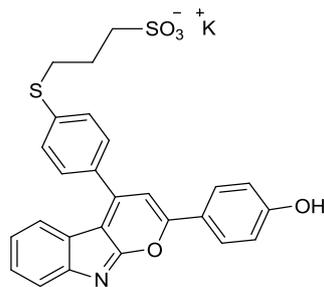


Abbildung 57: Wasserlöslicher, amphoterer pH-Sensor.

Die in dieser Arbeit neu synthetisierten Acetylintolone weisen strukturelle Ähnlichkeiten mit neuen, potent antibakteriellen und antifungalen Wirkstoffen auf (Abbildung 58).

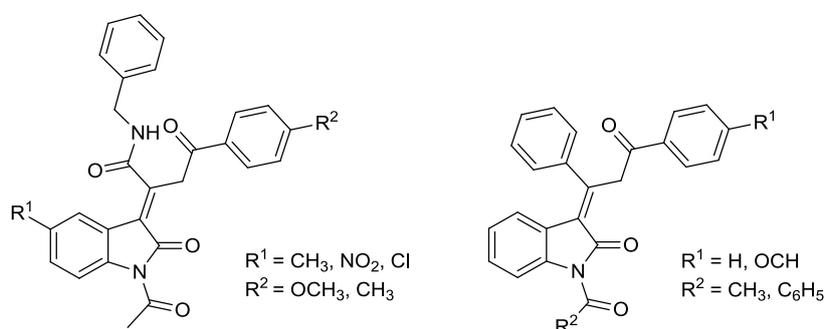
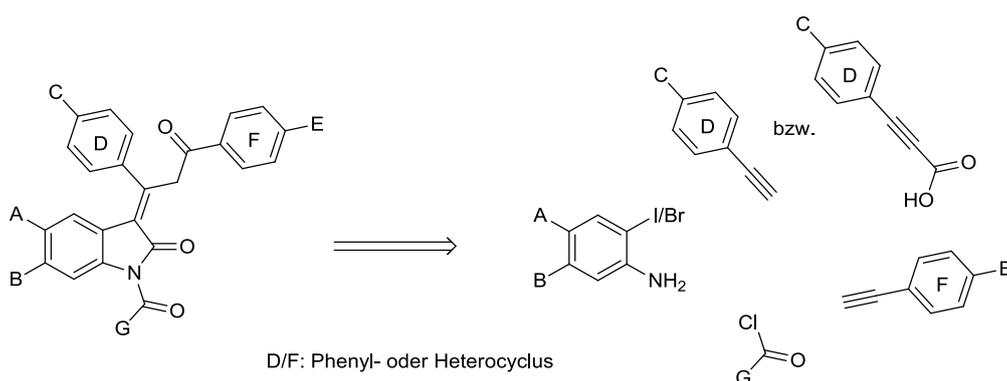


Abbildung 58: Acetyl-/Benzoylintolone; links: literaturbekannt⁶², rechts: neu.

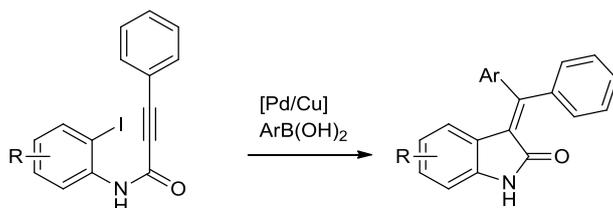
Durch die Wahl entsprechender Ausgangssubstanzen ist die Synthese einer Substanzbibliothek möglich. Dabei ist eine Variation der Substituenten an vielen Stellen im Molekül denkbar (Schema 76).



Schema 76: Retrosynthetische Analyse zur Veranschaulichung der Diversität von alkylierten Indolonen.

Ein entsprechendes 2-Brom-/Iodanilin erlaubt die Substitution der Positionen A und B durch elektronenschiebende Substituenten. Je nach Syntheseroute des Amidvorläufers (über Isocyanat/Alkin oder Anilin/Propiolsäure, siehe Kapitel 4.2.2) können C und D verändert werden. Das eingesetzte Alkin der Pyranoindolsynthese bestimmt die Positionen E und F. Durch die Verwendung verschiedener Säurechloride ist G ebenfalls variabel.

Die T3P[®]-vermittelte Amidierung von 4- und 5-substituierten 2-Iodanilinen mit Phenylpropioisäuren stellt einen einfachen Zugang zu den entsprechenden Amiden dar (Kapitel 4.2.2). Diese sind wertvolle Ausgangssubstanzen für die diversitätsorientierte Synthese von pharmakologisch interessanten Indolonen, wie z. B. asymmetrische 3,3(Diarylmethylen)indolone (Schema 77), deren Wirkung als Kinaseinhibitoren derzeit untersucht wird.⁷⁹



Schema 77: Synthese asymmetrischer 3,3(Diarylmethylen)indolone nach *Cheung et al.*.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Bedingungen zu Synthese und Analytik

Alle metallkatalysierten Reaktionen wurden in sekurierten, ausgeheizten *Schlenk*-Rohren mit Schraubkappen unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Reaktionskontrolle erfolgte dünnenschichtchromatographisch mit Aluminiumplatten *GF254* (Kieselgel 60) der Firma Merck Serono KGaA (Darmstadt). Die Auswertung erfolgte mithilfe einer UV-Lampe (254/365 nm) und/oder wässriger Kaliumpermanganatlösung.

Getrocknete Lösungsmittel wurden mithilfe einer Lösungsmitteltrocknungsanlage *MB-SPS 800* der Firma MBraun (Garching) bereitgestellt. Technische Lösungsmittel für die Säulenchromatographie wurden vor dem Gebrauch am Rotationsverdampfer destilliert.

Für die Flash-Säulenchromatographie mit Druckluft (2 bar) wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.04 - 0.063 mm) der Firma Macherey-Nagel (Düren) eingesetzt. Die automatisierte Säulenchromatographie wurde mithilfe der Chromatographieanlage *SP4* der Firma Biotage (Uppsala, Schweden) unter Verwendung des Säulentyps Puriflash *PF-50SIHP-JP/80G* der Firma Interchim (Montluçon, Frankreich) durchgeführt.

Kommerziell verfügbare Substanzen wurden bei den Firmen Sigma-Aldrich, Fluka, ABCR oder Acros Organics erworben und ohne zusätzliche Reinigung eingesetzt.

^1H -, ^{13}C - und DEPT-135-NMR-Spektren wurden entweder auf einem *Bruker Avance III-600* oder einem *Bruker Avance III-300*-Spektrometer aufgenommen. Dabei wurde CDCl_3 als Lösungsmittel sowie als interner Standard verwendet (^1H -NMR: $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$, ^{13}C -NMR: $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.16$). Gelegentlich wurde DMSO-d_6 verwendet (^1H -NMR: $\delta(\text{DMSO-d}_6) = 2.50$, ^{13}C -NMR: $\delta(\text{DMSO-d}_6) = 39.52$).⁸⁰ Spinmultiplizitäten wurden mit s (Singulett), d (Dublett), dd (Dublett vom Dublett), t (Triplet), dt (Dublett vom Triplet) oder m (Multipllett) abgekürzt. Die Zuordnung der primären (CH_3), sekundären (CH_2), tertiären (CH) und quartären ($\text{C}_{\text{quart.}}$) Kohlenstoffkerne erfolgte unter Zuhilfenahme von DEPT-135-NMR-Spektren.

Massenspektrometrische Untersuchungen wurden in der Massenspektrometrischen Abteilung der Anorganischen Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Dabei wurden in Abhängigkeit des Messverfahrens folgende Geräte verwendet: *Finnigan MAT 8200* (EI), *Thermo Finnigan Trace DSQ* (GC-MS), *UHR-QTOF maXis 4G Bruker Daltronics* (ESI/ESI-HR).

IR-Spektroskopische Aufnahmen neuer Verbindungen wurden an einem *IRAffinity 1* der Firma *Shimadzu*, Kyoto/Japan, aufgenommen. Bei der Auswertung wurden die Intensitäten der IR-Banden mit w (weak), m (medium) und s (strong) abgekürzt. Für UV/Vis-

spektroskopische Messungen wurde ein *Lambda 19 UV/Vis/NIR, Rev. 9B/9C* der Firma *Perkin Elmer* (Waltham/Massachusetts) verwendet. UV/Vis-Spektren wurden in einer Konzentration von ca. 10^{-5} mol/L gemessen. Fluoreszenzspektren wurden mit einem *LS55-Fluoreszenzspektrometer* der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Abhängig von der Intensität der Fluoreszenz wurden die UV/Vis-Lösungen teils unverdünnt, teils verdünnt bis auf ca. 10^{-8} mol/L fluorezenzspektroskopisch charakterisiert.

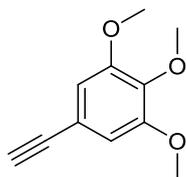
Schmelzpunkte wurden unter Verwendung eines *Melting Point B-540* der Firma *Büchi* (Essen) bestimmt.

Elementaranalysen wurden mit einem *Perkin Elmer Series II Analyser 2400* oder einem *Vario Micro Cube* im Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf angefertigt.

6.2 Vorläuferverbindungen

Literaturbekannte Synthesen

Folgende Substanzen wurden nach der Fachliteratur entnommenen Vorschriften synthetisiert: 2-Iodbenzoylchlorid⁴⁷, 2-Iodphenylisocyanat⁴⁶, Anisylacetylen⁴⁸ (**1a**), 2-(4-Ethynylphenoxy)tetrahydro-2H-pyran⁶⁶ (**1g**)

5-Ethynyl-1,2,3-trimethoxybenzol (1c)⁴⁹

C₁₁H₁₂O₃
192.21 g/mol

Laborjournal: # 140, # 141.

- Kupplung

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden 1.29 g (4.40 mmol) 5-Iod-1,2,3-trimethoxybenzol, 88.0 mg (0.13 mmol, 2.5 mol%) Dichloro-bistriphenylphosphan-palladium (II) und 48.0 mg (0.13 mmol, 2.5 mol%) Kupfer-(I)-iodid vorgelegt und in 5 mL THF und 5 mL Triethylamin gelöst. Nach der Zugabe von 0.5 g (5.0 mmol) Trimethylsilylacetylen (90 %-ige Lösung in THF) wurde die Reaktionslösung für 17 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit Ethylacetat in einen Scheidetrichter übergeführt und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde daraufhin dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Anschluss am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit Celite versetzt, bevor das Lösungsmittel erneut entfernt wurde.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 1.121 g (4.24 mmol, 96 %), blassgelbe Kristalle .

- Abspaltung der Schutzgruppe

Das Zwischenprodukt wurde daraufhin in 4 mL THF sowie 2 mL Methanol gelöst, mit 730 mg (13.6 mmol) Kaliumfluorid versetzt und 19 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte analog der des Zwischenproduktes.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat

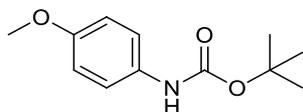
Ausbeute: 686 mg (3.57 mmol, 82 % über zwei Stufen), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.03 (s, 1 H), 3.85 (s, 6 H), 3.85 (s, 3 H), 6.73 (s, 2 H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 56.3 (CH₃), 61.1 (CH₃), 76.4 (CH), 83.8 (C_{quart.}), 109.5 (CH), 117.2 (C_{quart.}), 139.4 (C_{quart.}), 153.2 (C_{quart.}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 192.1 ([M⁺], 83), 177.1 ([M⁺]-CH₃, 52), 149.1 (37), 134 (44), 119 (39), 106 (17), 89 (19), 75 (27), 63 (100).

***tert*-Butyl-(4-methoxyphenyl)carbamat⁵² (1d)**



C₁₂H₁₇NO₃
223.27 g/mol

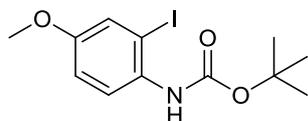
Laborjournal: # 211.

In einem 25 mL Rundkolben wurden 7.4 g (33 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat vorgelegt. Innerhalb von 10 min erfolgte die portionsweise Zugabe von 3.69 g (30.0 mmol) 4-Anisidin unter Kühlung (Wasserbad) und starkem Rühren. 5 min nach der letzten Zugabe wurde die erstarrte Reaktionsmischung in Dichlormethan aufgenommen, mit Celite versetzt und eingeeengt.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 6.61 g (29.6 mmol, 99 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (s, 9 H), 3.78 (s, 3 H), 6.34 (s, 1 H), 6.81-6.85 (m, 2 H), 7.22-7.30 (m, 2 H).

***tert*-Butyl-(2-iod-4-methoxyphenyl)carbamat⁵³ (1e)**

C₁₂H₁₆INO₃
349.16 g/mol

Laborjournal: # 215.

In einem ausgeheizten, sekurierten 250 mL Schlenk Kolben wurden 5.70 g (25.5 mmol) *tert*-Butyl-(4-methoxyphenyl)carbamate vorgelegt, in 50 mL trockenem Diethylether gelöst und mit Hilfe eines Eis/Kochsalzbad auf -20 °C gekühlt. Innerhalb von 25 min folgte die portionsweise Zugabe von 26.8 mL (53.5 mmol) *tert*-Butyllithiumlösung (2 M in Heptan). Die Reaktionsmischung wurde drei Stunden lang bei -20 °C gerührt, bevor das Eis/Kochsalzbad durch ein Aceton/Trockeneisbad (-78 °C) ersetzt wurde. Anschließend wurde der Reaktionsmischung eine Lösung von 10.8 g (38.2 mmol) 1,2-Diodethan in 100 mL trockenem Diethylether innerhalb von 40 min zugetropft. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die durch elementares Iod violett gefärbte Reaktionsmischung wurde mit 50 mL gesättigter Natriumsulfitlösung versetzt und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, mit Celite versetzt und eingeeengt.

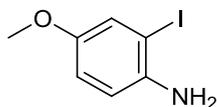
Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 5.36 g (15.3 mmol, 60 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.52 (s, 9 H), 3.76 (s, 3 H), 6.53 (s, 1 H), 6.89 (dd, *J*_{H-H} = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*_{H-H} = 2.9 Hz, 1 H), 7.76-7.85 (m, 1 H).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 349 ([M⁺], 4), 293 (37), 249 (26), 234 (29), 166 (16), 106 (11), 79 (11), 57 (100).

2-Iod-4-methoxyanilin⁵³ (1f)



C₇H₈INO
249.05 g/mol

Laborjournal: # 216.

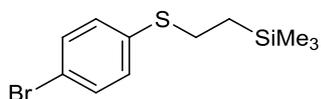
In einem 250 mL Rundkolben wurden 5.30 g (15.2 mmol) *tert*-Butyl-(2-iod-4-methoxyphenyl)carbamat in 70 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von 17.3 g (ca. 150 mmol) Trifluoressigsäure. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Natronlauge (2 M, 72 mL) unter Eiskühlung neutralisiert. Das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert, mit Celite versetzt und eingeeengt.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 3.44 g (13.81 mmol, 91 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.72 (s, 3 H), 3.67-3.92 (m, 2 H), 6.70 (d, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 1 H), 6.77 (dd, *J*_{H-H} = 8.7, 2.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J*_{H-H} = 2.8 Hz, 1 H).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 249 ([M⁺], 100), 234 ([M⁺-CH₃], 78), 206 (8), 122 ([M⁺-I] 7), 79 (35), 52 (61).

(2-((4-Bromphenyl)thio)ethyl)trimethylsilan⁶⁷ (1h)C₁₁H₁₇BrSSi

289.31 g/mol

Laborjournal: # 227.

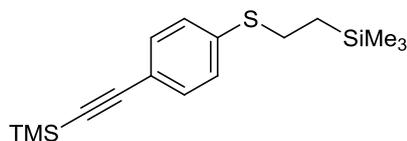
In einem evakuierten Schlenkrohr wurden 5.67 g (30.0 mmol) 4-Bromthiophenol und 3.46 g (34.5 mmol) Trimethylvinylsilan vorgelegt und mit 614 mg (4.20 mmol) di-*tert*-Butylperoxid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 h lang bei 100 °C gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter Kochsalzlösung versetzt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 8.19 g (28.3 mmol, 95 %), hellbraune Flüssigkeit.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.04 (s, 9 H), 0.87-0.95 (m, 2 H), 2.89-2.97 (m, 2 H), 7.13-7.19 (m, 2 H), 7.37-7.42 (m, 2 H)

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 290 ([⁸¹Br-M⁺], 2), 288 ([⁷⁹Br-M⁺], 2), 262 (4), 260 (4), 166 (2), 164 (2), 108 (4), 101 (9), 73 (100).

Trimethyl((4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)ethynyl)silan (1i)



$C_{16}H_{26}SSi_2$
306.61 g/mol

Laborjournal: # 230.

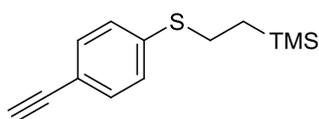
In einem evakuierten 100 mL Schlenk Kolben wurden 7.81 g (27.0 mmol) (2-((4-Bromphenyl)thio)ethyl)trimethylsilan zusammen mit 470 mg (0.68 mmol, 2.5 mol%) Dichloro-bistriphenylphosphan-palladium (II) und 156 mg (0.68 mmol, 2.5 mol%) Kupfer-(I)-iodid in 54 mL Triethylamin vorgelegt. Nach Zugabe von 2.92 g (29.7 mmol) Trimethylsilylacetylen wurde die Reaktionsmischung für 18 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde der Kolbeninhalt filtriert, das Filtrat mit Celite versetzt und das Lösungsmittel entfernt.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 7.80 g (25.4 mmol, 94 %), bräunlich durchsichtige Kristalle.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 0.04 (s, 9 H), 0.24 (s, 9 H), 0.90-0.94 (m, 2 H), 2.94-2.98 (m, 2 H), 7.17-7.20 (m, 2 H), 7.34-7.38 (m, 2 H).

(2-((4-Ethynylphenyl)thio)ethyl)trimethylsilan⁶⁷ (1j)



$C_{13}H_{18}SSi$
234.43 g/mol

Laborjournal: # 231a.

In einem 250 mL Rundkolben wurden 7.80 g (25.4 mmol) in je 65 mL Methanol und THF gelöst. Nach Zugabe von 5.53 g (40.0 mmol) Kaliumcarbonat wurde die Reaktionsmischung 40 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung filtriert, das Filtrat mit Celite versetzt und das Lösungsmittel entfernt.

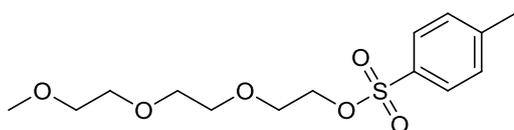
Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 5.39 g (23.0 mmol, 91 %), gelbes Öl.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.05 (s, 9 H), 0.92-0.95 (m, 2 H), 2.95-2.99 (m, 2 H), 5.30 (s, 1 H), 7.19-7.22 (m, 2 H), 7.38-7.40 (m, 2 H).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 234 ([M⁺], 7), 206, 191, 133 ([C₅H₁₃SSi⁺], 3), 101 ([C₈H₅⁺], 8), 89, 73

2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)ethyltosylat⁸¹ (1k)



C₁₄H₂₂O₆S
318.39 g/mol

Laborjournal: # 247.

In einem 100 mL Rundkolben wurden 3.28 g (20.0 mmol) Triethylglycolmonomethylether und 3.03 g (4.2 mL, 30 mmol) Triethylamin in 45 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt. Zur Reaktionsmischung wurde eine Lösung aus 4.58 g (24 mmol) Tosylchlorid in 30 mL Dichlormethan gegeben und 15 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Dichlormethan extrahiert und mit Celite versetzt bevor das Lösungsmittel entfernt wurde.

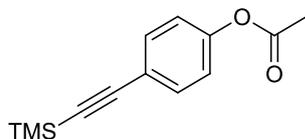
Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 4.18 g (13.1 mmol, 66 %), bräunliches Öl.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.44-3.48 (m, 2 H), 3.50-3.56 (m, 6 H), 3.59-3.64 (m, 2 H), 4.07-4.12 (m, 2 H), 7.24-7.30 (m, 2 H), 7.70-7.75 (m, 2 H).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 318 ([M⁺], 1), 199 ([C₉H₁₁O₃S⁺], 41), 155 ([C₇H₇O₃S⁺], 30), 91 ([C₇H₇⁺], 57), 59 ([C₃H₇O⁺], 100).

4-((Trimethylsilyl)ethynyl)phenylacetat⁸² (1l)



C₁₃H₁₆O₂Si
232.35 g/mol

Laborjournal: # 105.

Synthese und Aufarbeitung analog 4.2.1.-Kupplung.

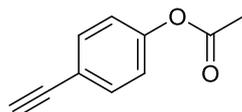
Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 2,49 g (10.7 mmol, 79 %), blassgelbe Kristalle.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.24 (s, 9 H), 2.29 (s, 3 H), 7.01-7.05 (m, 2 H), 7.45-7.48 (m, 2 H).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 232 ([M⁺], 6), 217 ([M⁺-CH₃], 6), (190 [C₁₁H₁₄OSi⁺], 52), 175 (100).

4-Ethynylphenylacetat⁸² (1m)



C₁₀H₈O₂
160.17 g/mol

Laborjournal: # 105b.

Synthese und Aufarbeitung analog 4.2.1.-Entschützung.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 980 mg (6.12 mmol, 58 %), farbloser Feststoff.

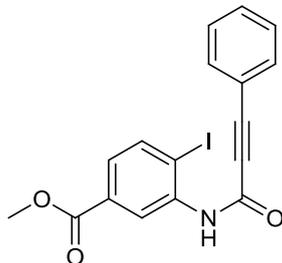
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 2.29 (s, 3 H), 3.06 (s, 1 H), 7.04-7.07 (m, 2 H), 7.48-7.51 (m, 2 H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 21.2 (CH₃), 77.4 (C_{quart.}), 82.9 (C_{quart.}), 119.9 (C_{quart.}), 121.8 (CH), 133.4 (CH), 151.0 (C_{quart.}), 169.2 (C_{quart.}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 160 ([M⁺], 8), 118 ([C₈H₆O⁺], 100), 89 (19), 62 (7).

6.3 Propiolsäureamide

N-(5-Methylcarboxy-2-iodophenyl)-3-phenylpropiolamid (2c)



$C_{17}H_{12}INO_3$
405,19 g/mol

Laborjournal: # 083.

Durchführung analog *N*-(4-Methylcarboxy-2-iodophenyl)-3-phenylpropiolamid (S. 142).

Säulenchromatographie: Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 4/1, Trennmaterial/Füllhöhe: SiO₂/21 cm, Auftragung: SiO₂ trocken, Säulendurchmesser: ca. 25 mm, Fließgeschwindigkeit: 15 mL/min.

Ausbeute: 510 mg (1.26 mmol, 63 %), gelbliche Kristalle.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.92 (s, 3 H), 7.34-7.51 (m, 3 H), 7.51-7.68 (m, 3 H), 7.84 (s, 1 H), 7.90 (d, *J*_{H-H} = 8.3 Hz, 1 H), 8.8 (s, 1 H).

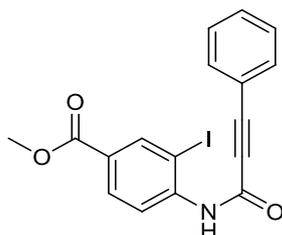
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 52.5 (CH₃), 83.0 (C_{quart.}), 86.9 (C_{quart.}), 95.6 (C_{quart.}), 119.6 (C_{quart.}), 123.0 (CH), 127.2 (CH), 128.6 (CH), 130.6 (CH), 131.5 (C_{quart.}), 132.8 (CH), 138.1 (C_{quart.}), 139.2 (CH), 151.0 (C_{quart.}), 166.1 (C_{quart.}).

ESI-MS (*m/z* (%)): 406 ([M+H⁺], 100), 391 (80).

Elementaranalyse: Berechnet für: C₁₇H₁₂INO₃ (405.19): C 50.39, H 2.99, N 3.46, gef.: C 50.12, H 2.97, N 3.33.

Schmelzpunkt: 169 °C

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}$ = 3233 (w), 2220 (w), 2210 (w), 1722 (s), 1705 (w), 1672 (w), 1637 (s), 1591 (w), 1566 (m), 1521 (s), 1489 (w), 1452 (w), 1436 (m), 1410 (m), 1290 (s), 1267 (w), 1240 (s), 1182 (m), 1172 (m), 1123 (w), 1109 (m), 1070 (w), 1018 (m), 995 (m), 966 (w), 931 (w), 916 (w), 902 (w), 817 (w), 773 (w), 756 (s), 735 (w), 689 (s), 650 (m), 602 (m).

N-(4-Methylcarboxy-2-iodophenyl)-3-phenylpropiolamid (2d)

$C_{17}H_{12}INO_3$
405.19 g/mol

Laborjournal: # 082.

In einem Rundkolben wurden 322 mg (2.20 mmol) Phenylpropioisäure und 589 mg (2.00 mmol) 4-Amino-3-iodbenzoesäuremethylester vorgelegt und in 2 mL Dichlorethan gelöst. Unter Eiskühlung erfolgte die tropfenweise Zugabe von 1.91 g (3.00 mmol) T3P®-Lösung (50 %-ig in Dichlorethan). Nach drei Stunden Reaktionszeit wurde das Eisbad entfernt und durch ein Ölbad (60 °C) ersetzt. Nach 20 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan und Kieselgel versetzt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel entfernt.

Säulenchromatographie: *n*-Hexan/Ethylacetat 4/1, Trennmaterial/Füllhöhe: SiO₂/16 cm, Auftragung: SiO₂ trocken, Säulendurchmesser: ca. 35 mm, Fließgeschwindigkeit: 13 mL/min. Ausbeute: 619 mg (1.53 mmol, 76 %), gelbliche Kristalle.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.91 (s, 3 H), 7.36-7.51 (m, 3 H), 7.58-7.64 (m, 2 H), 8.02 (dd, $J_{H-H} = 1.8, 8.5$ Hz, 2 H), 8.39 (d, $J_{H-H} = 8.5$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J_{H-H} = 1.8$ Hz, 1 H).

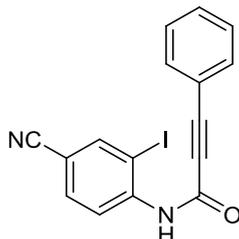
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 52.3 (CH₃), 82.9 (C_{quart.}), 87.3 (C_{quart.}), 88.1 (C_{quart.}), 119.4 (C_{quart.}), 120.6 (CH), 127.5 (C_{quart.}), 128.7 (CH), 130.7 (CH), 130.9 (CH), 132.9 (CH), 140.3 (CH), 141.6 (C_{quart.}), 150.9 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

ESI-MS (*m/z* (%)): 1221.99 ([4M+H⁺], 10), 810.97 ([2M+H⁺], 6), 405.99 ([M+H⁺], 100), 242 (6).

Elementaranalyse: ber. für C₇H₆INO₂ (405.19): C 50.39, H 2.99, N 3.46, gef.: C 50.26, H 3.07, N 3.42.

Schmelzpunkt: 180 °C

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu} = 3318$ (w), 3080 (w), 2949 (w), 2849 (w), 2207 (m), 1815 (w), 1701 (s), 1674 (s), 1662 (s), 1651 (m), 1593 (m), 1570 (m), 1512 (s), 1504 (s), 1490 (m), 1466 (m), 1439 (m), 1385 (m), 1285 (s), 1265 (s), 1232 (m), 1194 (w), 1175 (w), 1167 (s), 1123 (s), 1070 (w), 1042 (w), 1028 (w), 964 (m), 924 (w), 910 (w), 860 (w), 840 (w), 825 (w), 783 (w), 762 (s), 756 (s), 731 (w), 702 (w), 687 (s), 612 (s).

***N*-(4-Cyano-2-iodophenyl)-3-phenylpropiolamid (2e)**

$C_{16}H_{9}IN_2O$
372.16 g/mol

Laborjournal: # 080.

Durchführung analog *N*-(4-Methylcarboxy-2-iodophenyl)-3-phenylpropiolamid (S. 142).

Säulenchromatographie: Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 7/2, Trennmaterial/Füllhöhe: SiO₂/14 cm, Auftragsung: SiO₂ trocken, Säulendurchmesser: ca. 35 mm, Fließgeschwindigkeit: 15 mL/min.

Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 949 mg (2.55 mmol, 64 %), gelber Feststoff.

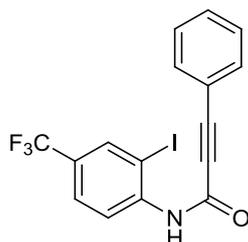
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.53 (m, 3 H), 7.58-7.68 (m, 3 H), 8.00 (s, 1 H), 8.07-8.09 (m, 1 H), 8.48 (d, $J_{H-H} = 8.6$ Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 82.8 (C_{quart.}), 88.1 (C_{quart.}), 88.2 (C_{quart.}), 109.5 (C_{quart.}), 117.1 (C_{quart.}), 119.3 (C_{quart.}), 121.2 (CH), 128.8 (CH), 131.1 (CH), 133.0 (CH), 133.4 (CH), 142.0 (C_{quart.}), 142.3 (CH), 151.0 (C_{quart.}).

ESI-MS (m/z (%)): 372 ([M+H⁺], 100), 391 (80).

Elementaranalyse: ber. für C₇H₆INO₂ (372.16): C 51.64, H 2.44, N 7.53, gef.: C 51.71, H 2.48, N 7.44.

***N*-(2-Iod-4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-phenylpropiolamid (2f)**



$C_{16}H_9F_3INO$

415,15 g/mol

Laborjournal: # 071.

Durchführung analog *N*-(4-Methylcarboxy-2-iodphenyl)-3-phenylpropiolamid (S. 142).

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 371 mg (0.89 mmol, 89 %), farblose, nadelförmige Kristalle.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.52 (m, 3 H), 7.58-7.66 (m, 3 H), 7.95 (s, 1 H), 8.05 (d, $J_{H-H} = 1.3$ Hz, 1 H), 8.44 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1 H).

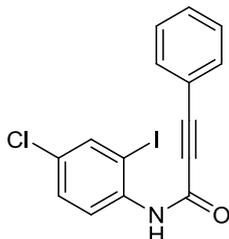
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 82.8 ($C_{quart.}$), 88.2 ($C_{quart.}$), 119.4 ($C_{quart.}$), 120.9 ($C_{quart.}$), 121.3 (CH), 124.5 ($C_{quart.}$), 126.6 (CH), 128.7 (CH), 130.8 (CH), 132.8 (CH), 135.9 (CH), 140.8 ($C_{quart.}$), 151.1 ($C_{quart.}$), 155.6 ($C_{quart.}$).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 415 ($[M^+]$, 2), 288 ($[M+I]$, 48), 129 ($[M^+-C_7H_4F_3IN]$, 100).

Elementaranalyse: ber. für $C_{16}H_9F_3INO$: C 46,29, H: 2,19, N: 3,37. gef.: C 46,19, H: 2,27, N: 3,24.

Schmelzpunkt: 164 °C

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu} = 3244$ (m), 2212 (m), 2167 (w), 1641 (s), 1601 (m), 1574 (m), 1561 (w), 1524 (s), 1522 (s), 1494 (m), 1476 (m), 1445 (w), 1389 (m), 1317 (s), 1302 (s), 1292 (s), 1271 (s), 1217 (w), 1184 (s), 1171 (s), 1138 (m), 1117 (s), 1076 (s), 1036 (m), 1026 (m), 1008 (w), 999 (w), 974 (m), 959 (w), 918 (w), 885 (m), 842 (m), 837 (m), 804 (w), 756 (s), 731 (w), 706 (w), 689 (s), 677 (m), 640 (s), 602 (m).

N-(4-Chlorphenyl-2-iod)-3-phenylpropiolamid (2g) $C_{15}H_9ClINO$

381.60 g/mol

Laborjournal: # 084.

Durchführung analog N-(4-Methylcarboxy-2-iodphenyl)-3-phenylpropiolamid (S. 142).

Säulenchromatographie: Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/1, später: 3/1,
Trennmaterial/Füllhöhe: SiO₂/14 cm, Auftragung: SiO₂ trocken, Säulendurchmesser: ca. 35
mm, Durchfluss: 20 mL/min.

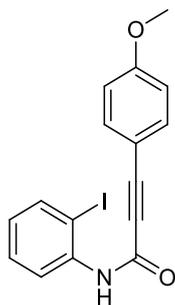
Ausbeute: 1.875 g (4.91 mmol, 98 %), farblose Kristalle.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (dd, $J_{H-H} = 2.3, 9.0$ Hz, 1 H), 7.37-7.49 (m, 3 H), 7.57-7.66
(m, 2 H), 7.79 (d, $J_{H-H} = 2.1$, Hz, 2 H), 8.21 (d, $J_{H-H} = 8.8$, Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 83.0 (C_{quart.}), 86.9 (C_{quart.}), 89.3 (C_{quart.}), 115.0 (CH), 119.6
(C_{quart.}), 122.6 (CH), 128.6 (CH), 129.4 (C_{quart.}), 130.6 (CH), 132.8 (CH), 136.6 (C_{quart.}), 138.1
(CH), 150.9 (C_{quart.}).

ESI-MS (m/z (%)): 381.95 ([M+H⁺], 100).

Elementaranalyse: ber. für C₁₅H₉ClINO (381.60): C 47.21, H 2.38, N 3.67, gef.: C 47.22,
H 2.40, N 3.70.

N-(2-Iodphenyl)-3-(4-Anisyl)propiolamid (2h)

$C_{16}H_{12}INO_2$
377.18 g/mol

Laborjournal: # 100, # 163.

In einem sekurierten und ausgeheizten Schlenkrohr wurden 550 mg (4.20 mmol) Anisylacetylen in 5 mL trockenem THF vorgelegt. Die Lösung wurde mit Hilfe von Trockeneis/Aceton auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, bevor 2.8 mL einer 1.6-molaren *n*-Butyllithiumlösung (4.4 mmol, in *n*-Hexan) im Stickstoffgegenstrom zugegeben wurden. Nach 15 min wurden 1.04 g (4.20 mmol) 2-Iodphenylisocyanat zugegeben. Innerhalb von 16 h wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10 mL ges. Ammoniumchloridlösung versetzt und in einen Scheidetrichter übergeführt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, mit Celite versetzt und eingeeengt.

Säulenchromatographie: Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 4/1, später 2/1, Trennmaterial/Füllhöhe: $SiO_2/15\text{ cm}$, Auftragung: Celite trocken, Säulendurchmesser: ca. 35 mm, Durchfluss: 15 mL/min.

Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 959 mg (2.54 mmol, 52 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.84 (s, 3 H), 6.85-6.93 (m, 3 H), 7.36 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.7\text{ Hz}$, 1 H), 7.56 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.3\text{ Hz}$, 2 H), 7.80 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.9\text{ Hz}$, 2 H), 8.25 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.3\text{ Hz}$, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $CDCl_3$): δ 55.4 (CH_3), 82.6 ($C_{\text{quart.}}$), 87.2 ($C_{\text{quart.}}$), 89.5 ($C_{\text{quart.}}$), 111.6 ($C_{\text{quart.}}$), 114.3 (CH), 122.3 (CH), 126.4 (CH), 129.36 (CH), 134.6 (CH), 137.9 ($C_{\text{quart.}}$), 139.0 (CH), 151.3 ($C_{\text{quart.}}$), 161.4 ($C_{\text{quart.}}$).

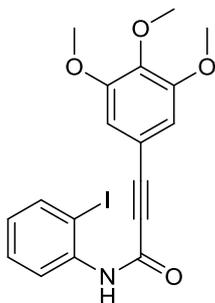
EI MS (70 eV, m/z (%)): 377 ($[M^+]$, 1), 306 (7), 250 ($[M^+-I]$, 52), 159 ($[C_{10}H_7O_2^+]$, 100).

Schmelzpunkt: 165 $^{\circ}\text{C}$

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu} = 3235$ (m), 2208 (m), 1632 (s), 1603 (s), 1572 (m), 1518 (s), 1508 (s), 1460 (m), 1433 (s), 1414 (w), 1308 (s), 1292 (s), 1251 (s), 1190 (w), 1169 (s), 1130 (w), 1109 (m),

1043 (w), 1016 (s), 974 (m), 937 (w), 866 (w), 831 (s), 800 (m), 748 (s), 729 (s), 698 (w), 657 (s), 642 (s), 605 (m).

***N*-(2-Iodphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propiolamid (2i)**



$C_{18}H_{16}INO_4$
437.23 g/mol

Laborjournal: # 142, # 160.

Durchführung analog *N*-(2-Iodphenyl)-3-(4-Anisyl)propiolamid (S. 146).

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 456 mg (1.04 mmol, 70 %), gelber Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.88 (s, 6 H), 3.89 (s, 3 H), 6.86 (s, 2 H), 6.87-6.92 (m, 1 H), 7.37 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.25 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 1 H).

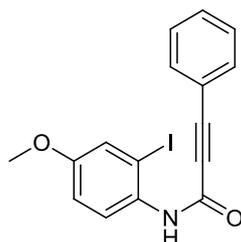
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 56.4 (CH_3), 61.2 (CH_3), 82.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 87.00 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 89.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 110.2 (CH), 114.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 122.5 (CH), 126.7 (CH), 129.5 (CH), 137.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 139.1 (CH), 140.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 151.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 153.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 437 ($[\text{M}^+]$, 5), 310 ($[\text{M}^+ - \text{I}]$, 27), 279 (57), 219 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_4$, 100).

Schmelzpunkt: 128 °C

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu} = 3252$ (w), 3013 (w), 2978 (w), 2945 (w), 2839 (w), 2212 (m), 1636 (s), 1573 (s), 1518 (s), 1504 (s), 1464 (m), 1431 (s), 1410 (s), 1350 (w), 1290 (s), 1236 (s), 1184 (w), 1152 (m), 1124 (s), 1039 (w), 1010 (m), 989 (m), 937 (w), 918 (w), 835 (m), 777 (w), 743 (m), 704 (m), 642 (m), 628 (s).

N-(2-Iod-4-methoxyphenyl)-3-phenylpropiolamid (2j)



$C_{16}H_{12}INO_2$
377.18 g/mol

Laborjournal: # 217, # 218.

In einem Rundkolben wurden 2.03 g (13.9 mmol) Phenylpropionsäure und 3.14 g (12.6 mmol) 2-Iod-4-methoxyanilin vorgelegt und in 50 mL Dichlormethan gelöst. Unter Eiskühlung erfolgte die tropfenweise Zugabe von 12.03 g (18.9 mmol) T3P[®]-Lösung (50 %-ig in Dichlormethan). Nach 10 min wurde das Eisbad entfernt. Nach 60 min rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt und das Produkt aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 3.16 g (8.40 mmol, 62 %), farbloser Feststoff.

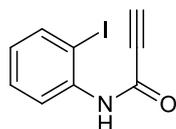
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.79 (s, 3 H), 6.93 (dd, $J_{H-H} = 9.0, 2.9$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J_{H-H} = 2.9$ Hz, 1 H), 7.37-7.42 (m, 2 H), 7.43-7.47 (m, 1 H), 7.61 (d, $J_{H-H} = 7.0$ Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 8.03 (d, $J_{H-H} = 9.0$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 55.9 (CH₃), 83.4 (C_{quart.}), 86.4 (C_{quart.}), 90.9 (C_{quart.}), 114.9 (CH), 120.0 (C_{quart.}), 123.8 (CH), 124.1 (CH), 128.7 (CH), 130.5 (CH), 131.3 (C_{quart.}), 132.8 (CH), 151.1 (C_{quart.}), 157.3 (C_{quart.}).

ESI-MS (m/z (%)): 400.0 ([M+Na⁺], 20), 378.0 ([M+H⁺], 80), 251 ([M+H⁺-I], 5), 229 (10).

Schmelzpunkt: 165 °C

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu} = 3233$ (m), 3076 (w), 2839 (w), 2214 (m), 1632 (s), 1593 (s), 1573 (w), 1556 (w), 1520 (s), 1516 (s), 1506 (s), 1497 (m), 1489 (m), 1479 (s), 1441 (m), 1398 (m), 1308 (m), 1280 (s), 1273 (s), 1256 (m), 1226 (w), 1215 (s), 1188 (m), 1173 (m), 1153 (m), 1101 (w), 1070 (w), 1033 (m), 1020 (s), 999 (w), 976 (m), 940 (w), 922 (w), 875 (w), 860 (m), 841 (w), 826 (m), 808 (m), 764 (s), 735 (m), 691 (s), 675 (s), 667 (s), 645 (m), 626 (w), 605 (m).

***N*-(2-Iodphenyl)propiolamid (2k)**

C_9H_6INO
271.05 g/mol

Laborjournal: # 060, # 061.

In einem Rundkolben wurden 1.05 g (15.0 mmol) Propiolsäure und 3.29 g (15.0 mmol) 2-Iodanilin vorgelegt und in 50 mL Dichlormethan gelöst. Unter Eiskühlung erfolgte die tropfenweise Zugabe von 10.5 g (16.5 mmol) T3P®-Lösung (50 %-ig in Dichlorethan). Nach 30 min wurde das Eisbad entfernt. Nach 22 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan und Celite versetzt, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde.

Säulenchromatographie: *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 2.40 g (8.85 mmol, 59 %), farbloser Feststoff.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.00 (s, 1 H), 6.89 (ddd, $J_{H-H} = 7.5, 7.5, 1.5$ Hz, 1 H), 7.36 (ddd, $J_{H-H} = 7.7, 7.7, 1.3$ Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.80 (dd, $J_{H-H} = 8.0, 1.1$, 1 H), 8.19 (dd, $J_{H-H} = 8.2, 0.9$, 1 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 74.8 ($C_{quart.}$), 89.6 ($C_{quart.}$), 122.5 (CH), 126.9 (CH), 129.5 (CH), 137.5 ($C_{quart.}$), 139.1 (CH), 149.7 ($C_{quart.}$).

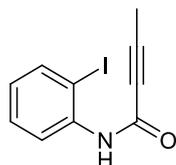
EI MS (70 eV, m/z (%)): 270.8 ($[M^+]$, 6), 218.9 ($[C_6H_6IN^+]$, 2), 144.0 ($[M^+-I]$, 100), 116 (15), 89 (31).

Elementaranalyse: ber. für C_9H_6INO (271.05): C 39.88, H 2.23 N 5.17, gef.: C 39.66, H 2.35, N 5.11.

Schmelzpunkt: 90 °C

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu} = 3235$ (m), 3200 (m), 3092 (w), 3051 (w), 3017 (m), 2110 (s), 1661 (m), 1635 (s), 1628 (s), 1621 (s), 1580 (w), 1574 (s), 1563 (w), 1522 (s), 1517 (s), 1499 (m), 1468 (s), 1429 (m), 1410 (w), 1294 (s), 1277 (w), 1261 (w), 1252 (s), 1217 (w), 1159 (w), 1045 (w), 1016 (s), 962 (m), 937 (s), 862 (w), 752 (s), 741 (s), 700 (s), 687 (s), 650 (s), 621 (m).

***N*-(2-Iodphenyl)but-2-inamid⁸³ (2I)**



$C_{10}H_8INO$
285.08 g/mol

Laborjournal: # 072.

Durchführung analog *N*-(2-Iodphenyl)propiolamid (S. 152).

Säulenchromatographie: *n*-Hexan/Ethylacetat.

Umkristallisation aus *n*-Hexan/Ethylacetat.

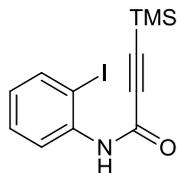
Ausbeute: 1.25 g (4.40 mmol, 44 %), blassbrauner Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 2.04 (s, 3 H), 6.80-6.91 (m, 1 H), 7.30-7.39 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.78 (dd, $J_{H-H} = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J_{H-H} = 8.0$ Hz, 1 H).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 285 ([M⁺], 18), 219 (15), 158 ([M⁺-I], 100), 67 (M⁺-C₆H₅IN], 44).

Schmelzpunkt: 145 °C

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu} = 3248$ (m), 2239 (m), 2204 (w), 1705 (w), 1636 (s), 1608 (w), 1574 (m), 1512 (s), 1490 (m), 1464 (m), 1435 (s), 1404 (w), 1382 (w), 1296 (s), 1257 (s), 1232 (w), 1163 (w), 1118 (w), 1031 (w), 1016 (s), 966 (w), 943 (w), 897 (m), 825 (m), 752 (s), 700 (m), 688 (w), 645 (s), 634 (m), 609 (s).

***N*-(2-Iodphenyl)-3-(trimethylsilyl)propiolamid (2m)**C₁₂H₁₄INOSi

343.24 g/mol

Laborjournal: # 147.

Durchführung analog *N*-(2-Iodphenyl)-3-(4-Anisyl)propiolamid (S. 146).Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 2.67 g (7.77 mmol, 78 %), blassbrauner Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.28 (s, 9 H), 6.87 (t, *J*_{H-H} = 7.6 Hz, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.79 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J*_{H-H} = 8.3 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 0.1 (CH₃), 90.3 (C_{quart.}), 94.4 (C_{quart.}), 98.3 (C_{quart.}), 123.2 (CH), 127.4 (CH), 130.2 (CH), 138.5 (C_{quart.}), 139.8 (CH), 151.0 (C_{quart.}).

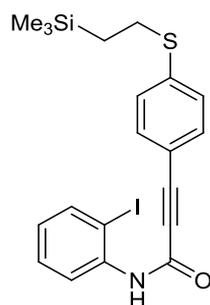
EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 343.0 ([M⁺], 10), 216 ([M⁺-I], 100), 124.9 (C₆H₅OSi, 25), 96.9 (C₄H₉Si, 28), 73.0 (C₃H₉Si, 27).

Elementaranalyse: ber. für C₁₂H₁₄INOSi (343.24): C 41.99, H 4.11, N 4.08, gef.: C 41.84, H 4.13, N 4.14.

Schmelzpunkt: 83 °C

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}$ = 3285 (m), 2968 (w), 2900 (w), 1639 (s), 1609 (w), 1584 (w), 1573 (m), 1514 (s), 1506 (s), 1456 (w), 1435 (s), 1409 (w), 1285 (s), 1252 (m), 1238 (s), 1213 (s), 1051 (w), 1039 (w), 1018 (m), 977 (w), 970 (m), 941 (w), 867 (m), 842 (s), 762 (m), 752 (s), 738 (m), 725 (s), 714 (m), 692 (w), 651 (w), 625 (m), 607 (s).

***N*-(2-Iodphenyl)-3-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)propiolamid (2n)**



$C_{20}H_{22}INOSSi$

479.45 g/mol

Laborjournal: # 232, # 234, # 250.

Durchführung analog *N*-(2-Iodphenyl)-3-(4-Anisyl)propiolamid (S. 146).

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 2.46 g (5.10 mmol, 73 %), blassbrauner Feststoff.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 0.07 (s, 9 H), 0.93-0.99 (m, 2 H), 2.97-3.03 (m, 2 H), 6.85-6.91 (m, 1 H), 7.24 (d, $J_{H-H} = 8.3$ Hz, 2 H), 7.35-7.39 (m, 1 H), 7.51 (d, $J_{H-H} = 7.9$ Hz, 2 H), 7.78-7.83 (m, 2 H), 8.25 (d, $J_{H-H} = 8.2$ Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ -1.6 (CH_3), 16.6 (CH_2), 28.5(CH_2), 83.6 ($C_{quart.}$), 86.8 ($C_{quart.}$), 89.6 ($C_{quart.}$), 116.0 ($C_{quart.}$), 122.4 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (CH), 129.5 (CH), 133.1 (CH), 138.0 ($C_{quart.}$), 139.1 (CH), 142.3 ($C_{quart.}$), 151.1 ($C_{quart.}$).

ESI-MS (HR): $C_{20}H_{22}INOSSi+H^+$ ber.: 480.0309, gef.: 480.0314.

Schmelzpunkt: 120 °C

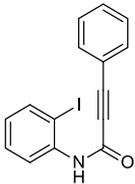
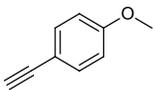
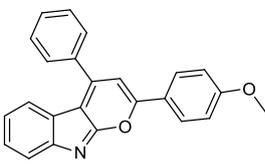
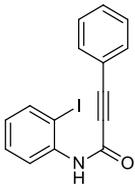
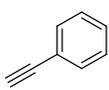
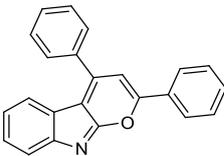
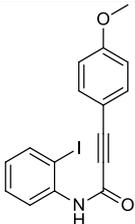
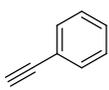
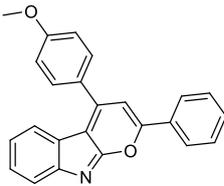
IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu} = 3244$ (m), 2949 (w), 2212 (m), 1661 (m), 1634 (s), 1590 (w), 1581 (m), 1573 (m), 1518 (s), 1487 (m), 1462 (w), 1433 (s), 1405 (w), 1398 (w), 1304 (s), 1285 (w), 1274 (w), 1259 (w), 1244 (m), 1196 (w), 1180 (m), 1167 (w), 1112 (w), 1016 (m), 979 (w), 970 (w), 937 (w), 893 (m), 860 (s), 837 (s), 821 (s), 810 (s), 787 (w), 744 (s), 732 (m), 702 (m), 692 (m), 661 (m), 645 (m), 636 (m), 602 (m).

6.4 Pyranoindole

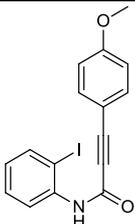
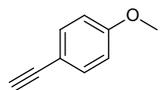
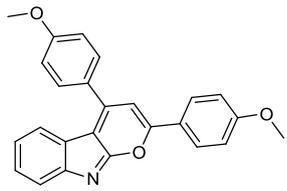
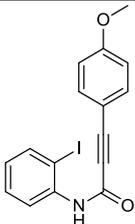
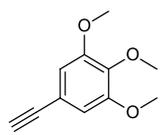
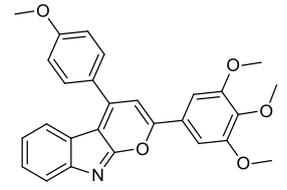
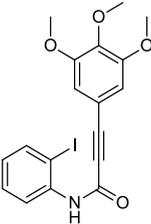
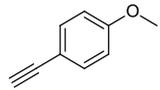
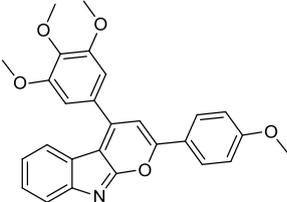
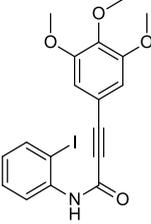
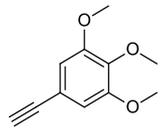
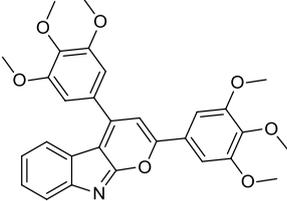
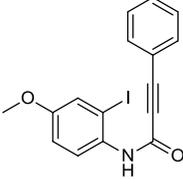
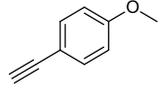
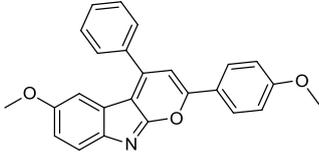
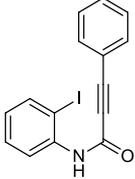
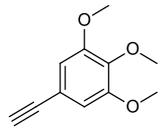
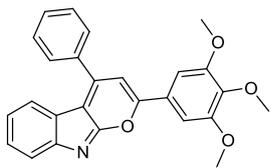
Typische Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zur Pyranoindolsynthese

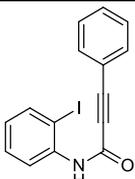
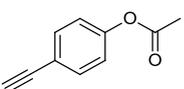
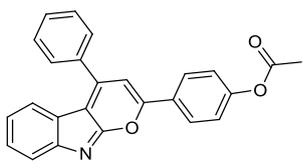
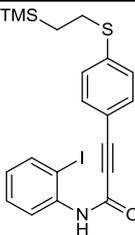
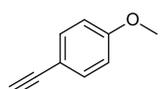
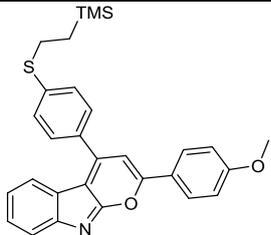
In einem sekurierten Schlenkrohr werden 1 Äq. Amid zusammen mit 5 mol% Dichlorobistriphenylphosphan-palladium (II) und 5 mol% Kupfer-(I)-iodid vorgelegt und in je 5 mL/mmol THF (bzw. 1,4-Dioxan) und Triethylamin (beide zuvor nicht getrocknet) gelöst. Die Mischung wird 5 min lang durch Einleiten von Stickstoff entgast. Es folgt die Zugabe von 1.1 Äq. Alkin. Der Reaktionsansatz wird daraufhin für 18 h bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird diese zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit Celite versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgen die chromatographische Reinigung und gegebenenfalls ein Umkristallisationsschritt.

Tabelle 16: Nach den Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz hergestellte Pyranoindole mit Ausbeuten nach der Säulenchromatographie.

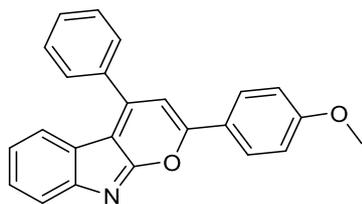
#	Amid	Alkin	Pyranoindol	Lösungsmittel
1				4a THF
	194 mg 0.56 mmol	81.0 mg 0.61 mmol	88.0 mg 0.25 mmol, 45 %	
2				4b THF
	417 mg 1.20 mmol	135 mg 1.32 mmol	182 mg 0.56 mmol, 47 %	
3				4c THF
	452 mg 1.20 mmol	134 mg 1.32 mmol	234 mg 0.67 mmol, 56 %	

Experimenteller Teil

#	Amid	Alkin	Pyranoindol	Lösungsmittel
4	 452 mg 1.20 mmol	 174 mg 1.32 mmol	 167 mg 0.44 mmol, 37 %	4d THF
5	 679 mg 1.80 mmol	 384 mg 2.0 mmol	 340 mg 0.77 mmol, 47 %	4e THF
6	 612 mg 1.40 mmol	 204 mg 1.54 mmol	 337 mg 0.76 mmol, 55 %	4f THF
7	 404 mg 0.91 mmol	 192 mg 1.00 mmol	 128 mg 0.26 mmol, 28 %	4g THF
8	 378 mg 1.00 mmol	 145 mg 1.10 mmol	 235 mg 0.62 mmol, 62 %	4h 1,4-Dioxan
9	 347 mg 1.00 mmol	 211 mg 1.10 mmol	 231 mg 0.56 mmol, 56 %	4i THF

#	Amid	Alkin	Pyranoindol	Lösungsmittel
10	 694 mg 2.00 mmol	 352 mg 2.20 mmol	 182 mg 0.48 mmol, 24 %	4l THF
11	 1.77 g 3.70 mmol	 542 mg 4.10 mmol	 1.56 g 3.20 mmol, 87 %	4p 1,4-Dioxan

2-(4-Anisyl)-4-phenylpyrano[2,3-b]indol (4a)



$C_{24}H_{17}NO_2$
351.40 g/mol

Laborjournal: # 003, # 224.

Durchführung: siehe Typische Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zur Pyranoindolsynthese, S. 153.

Säulenchromatographie: *n*-Hexan/Ethylacetat.

Umkristallisation aus Dichlormethan/*n*-Hexan (durch Überschichten).

Ausbeute: 88 mg (0.25 mmol, 45 %), roter, kristalliner Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.88 (s, 3 H), 7.00-7.04 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.08 (dt, $J_{H-H} = 1.0, 7.6$ Hz, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.57-7.65 (m, 3 H), 7.69 (d, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J_{H-H} = 7.9$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J_{H-H} = 1.5, 7.7$ Hz, 2 H), 8.00-8.03 (m, 2 H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 55.6 (CH_3), 103.6 (CH), 114.7 (CH), 118.1 ($C_{quart.}$), 119.0 (CH), 121.2 (CH), 122.2 (CH), 122.9 ($C_{quart.}$), 124.3 ($C_{quart.}$), 127.8 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 130.2 (CH), 136.8 ($C_{quart.}$), 147.3 ($C_{quart.}$), 152.2 ($C_{quart.}$), 156.5 ($C_{quart.}$), 162.2 ($C_{quart.}$), 165.4 ($C_{quart.}$).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 351 ([M⁺], 100), 336 (M⁺-CH₃, 6), 278 (7), 219 (8), 190 (9), 176 (9), 139 (12), 132 (13).

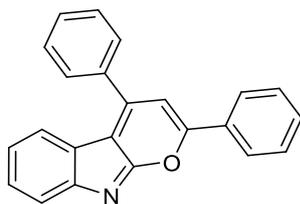
Elementaranalyse: ber. für $C_{24}H_{17}NO_2$ (351.40): C 82.03, H 4.88, N 3.99, gef.: C 81.85, H 4.66, N 3.94.

Schmelzpunkt: 184 °C

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu} = 2923$ (w), 1719 (w), 1689 (w), 1638 (m), 1606 (m), 1529 (m), 1508 (s), 1417 (w), 1437 (m), 1420 (m), 1373 (m), 1298 (w), 1262 (m), 1211 (m), 1177 (m), 1124 (w), 950 (w), 826 (m), 756 (m), 731 (w), 700 (w), 586 (w), 567 (w), 521 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] (ϵ [$L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$]): 278 (24600); 394 (23100),

UV/Vis (DMSO): λ_{max} [nm] (ϵ [$L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$]): 277 (21800), 399 (20700).

2,4-Diphenylpyrano[2,3-b]indol (4b)

$C_{23}H_{15}NO$
321.37 g/mol

Laborjournal: # 004.

Durchführung: siehe Typische Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zur Pyranoindolsynthese, S. 153.

Säulenchromatographie: *n*-Hexan/Ethylacetat.

Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 182 mg (0.57 mmol, 47 %), roter, kristalliner Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10 (dt, $J_{H-H} = 7.6, 1.1$ Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.46-7.55 (m, 4 H), 7.58-7.66 (m, 3 H), 7.73 (t, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 2 H), 7.81 (dd, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1.6 Hz, 2 H), 8.05-8.09 (m, 2 H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 105.4 (CH), 119.6 (CH), 119.7 ($C_{quart.}$), 121.8 (CH), 122.8 (CH), 123.3 ($C_{quart.}$), 126.5 (CH), 129.0 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 130.7 (CH), 131.4 (CH), 132.4 ($C_{quart.}$), 137.0 ($C_{quart.}$), 147.2 ($C_{quart.}$), 153.0 ($C_{quart.}$), 156.5 ($C_{quart.}$), 165.9 ($C_{quart.}$).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 321 ($[M^+]$, 100), 291 (14), 219 (9), 190 (15), 145 (13).

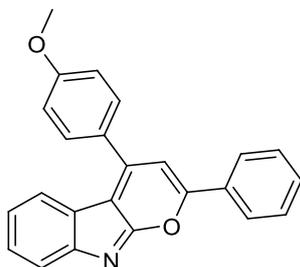
Elementaranalyse: ber. für $C_{23}H_{15}NO$ (321.37): C 85.96, H 4.70, N 4.36; gef.: C 85.86, H 4.53, N 4.21.

Schmelzpunkt: 230 °C

IR (KBr, $[cm^{-1}]$): $\tilde{\nu} = 3046$ (w), 2937 (w), 2370 (w), 2346 (w), 1648 (s), 1529 (s), 1436 (m), 1421 (m), 1376 (w), 1277 (w), 1193 (m), 1072 (w), 757 (m), 702 (m), 567 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{abs} [nm] (ϵ [$L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$]): 275 (21500), 383 (19100).

4-(4-Anisyl)-2-phenylpyrano[2,3-b]indol (4c)



$C_{24}H_{17}NO_2$
351.40 g/mol

Laborjournal: # 106.

Durchführung: siehe Typische Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zur Pyranoindolsynthese, S. 153.

Säulenchromatographie: Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/4, Trennmaterial/Füllhöhe: SiO₂/18 cm, Auftragung: Celite trocken, Säulendurchmesser: 35 mm, Durchfluss: 10 mL/min.

Ausbeute: 234 mg (0.67 mmol, 56 %).

Umkristallisation aus Ethanol, Kristalle gewaschen mit *n*-Hexan.

Ausbeute: 61.0 mg (0.17 mmol, 15 %), rote Kristalle.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.93 (s, 3 H), 7.08-7.15 (m, 4 H), 7.44-7.53 (m, 4 H), 7.73 (d, $J_{H-H} = 7.9$ Hz, 1 H), 7.75-7.79 (m, 2 H), 7.81 (d, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1 H), 8.03-8.06 (m, 2 H).

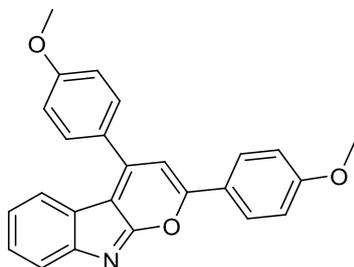
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 55.6 (CH₃), 104.9 (CH), 114.6 (CH), 118.5 (C_{quart.}), 119.3 (CH), 121.4 (CH), 122.3 (CH), 122.8 (C_{quart.}), 126.1 (CH), 128.7 (C_{quart.}), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 130.3 (CH), 131.0 (CH), 131.8 (C_{quart.}), 146.8 (C_{quart.}), 152.0 (C_{quart.}), 156.0, 161.5 (C_{quart.}), 165.4 (C_{quart.}).

ESI-MS (m/z (%)): 352.1 ([M+H⁺], 40), 279.1 (100).

Schmelzpunkt: 218 °C

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu} = 3042$ (w), 1634 (m), 1604 (m), 1581 (w), 1524 (s), 1506 (s), 1495 (s), 1470 (m), 1464 (m), 1447 (m), 1429 (s), 1337 (w), 1319 (w), 1294 (m), 1281 (m), 1238 (s), 1196 (s), 1176 (s), 1169 (s), 1150 (m), 1125 (w), 1109 (m), 1094 (m), 1070 (w), 1027 (w), 1018 (s), 976 (m), 950 (m), 912 (w), 873 (w), 851 (w), 835 (s), 822 (s), 779 (m), 754 (s), 739 (m), 714 (s), 683 (s), 656 (m), 640 (m), 621 (w), 615 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} [nm] (ϵ [L·mol⁻¹·cm⁻¹]): 260 (23000), 343 (22200), 385 (21500).

2-(4-Anisyl)-4-(4-Anisyl)pyrano[2,3-b]indol (4d)

$C_{25}H_{19}NO_3$
381.42 g/mol

Laborjournal: # 108.

Durchführung: siehe Typische Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zur Pyranoindolsynthese, S. 153.

Säulenchromatographie: Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1/2, Trennmaterial/Füllhöhe: SiO₂/18 cm, Auftragung: Celite trocken, Säulendurchmesser: 35 mm, Durchfluss: 10 mL/min.

Ausbeute: 167 mg (0.44 mmol, 37 %), rote Kristalle.

Aus heißem Ethanol filtriert und umkristallisiert. Anschließend in Aceton gelöst und durch Zugabe von *n*-Heptan gefällt.

Ausbeute: 85.0 mg (0.22 mmol, 19 %), rote Kristalle.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.86 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 6.96-7.01 (m, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 7.06-7.10 (m, 1 H), 7.10-7.14 (m, 2 H), 7.43-7.47 (m, 1 H) 7.73 (d, *J*_{H-H} = 7.9 Hz, 1 H), 7.74-7.77 (m, 2 H), 7.78 (d, *J*_{H-H} = 7.8 Hz, 1 H), 7.96-8.00 (m, 2 H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 55.6 (CH₃), 55.7 (CH₃), 103.6 (CH), 117.4 (C_{quart.}), 119.3 (CH), 121.2 (CH), 122.1 (CH), 122.9 (C_{quart.}), 124.3 (C_{quart.}), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (C_{quart.}), 130.3 (CH), 147.3 (C_{quart.}), 151.9 (C_{quart.}), 156.3 (C_{quart.}), 161.4 (C_{quart.}), 162.0 (C_{quart.}), 165.5 (C_{quart.}).

ESI-MS (*m/z* (%)): 382.1 ([M+H⁺], 100).

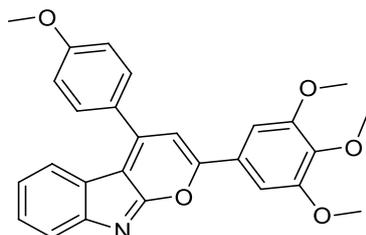
Elementaranalyse: ber. für C₂₅H₁₉NO₃ (381.42): C 78.72, H 5.02, N 3.67, gef.: C 78.54, H 5.13, N 3.64.

Schmelzpunkt: 160 °C

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}$ = 3048 (w), 2988 (w), 2970 (w), 2930 (w), 2901 (w), 2839 (w), 2554 (w), 1636 (m), 1605 (s), 1570 (m), 1524 (s), 1508 (s), 1470 (m), 1460 (w), 1435 (m), 1420 (s), 1371 (m), 1325 (w), 1304 (m), 1258 (s), 1242 (s), 1195 (m), 1173 (s), 1153 (m), 1109 (m), 1096 (w), 1072 (m), 1028 (s), 976 (w), 951 (w), 856 (w), 822 (s), 775 (m), 754 (s), 732 (m), 725 (m), 698 (m), 680 (m), 665 (w), 632 (w), 628 (w), 617 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} [nm] (ϵ [L·mol⁻¹·cm⁻¹]): 232 (21400), 272 (20000), 352 (19800), 393 (19900).

4-(4-Anisyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrano[2,3-*b*]indol (4e)



$C_{27}H_{23}NO_5$
441.48 g/mol

Laborjournal: # 164.

Durchführung: siehe Typische Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zur Pyranoindolsynthese, S. 153.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 340 mg (0.77 mmol, 47 %), roter Feststoff.

Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 162 mg (0.37 mmol, 22 %), rote Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.93 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H); 7.06 (s, 1 H), 7.07-7.11 (m, 1 H), 7.12-7.15 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.43-7.48 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.76-7.81 (m, 3 H).

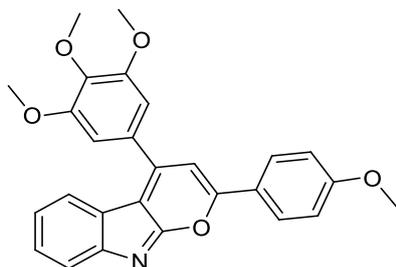
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 55.7 (CH_3), 56.6 (CH_3), 61.2 (CH_3), 103.5 (CH), 104.7 (CH), 114.7 (CH), 117.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 119.2 (CH), 121.6 (CH), 122.2 (CH), 122.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 127.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 128.9 (CH), 130.3 (CH), 140.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 147.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 153.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 155.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 161.6 (2x $\text{C}_{\text{quart.}}$), 165.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

ESI-MS (HR): $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_5 + \text{H}^+$ ber.: 442.1649, gef.: 442.1650.

Schmelzpunkt: 182 °C

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}$ = 2970 (m), 2941 (m), 2833 (w), 1634 (m), 1608 (m), 1585 (s), 1578 (m), 1558 (w), 1532 (m), 1526 (s), 1499 (s), 1470 (m), 1456 (m), 1415 (s), 1211 (w), 1188 (s), 1177 (s), 1128 (s), 1113 (m), 1097 (m), 1080 (m), 1028 (s), 1003 (s), 968 (m), 894 (w), 863 (w), 853 (w), 841 (w), 825 (s), 820 (s), 778 (m), 765 (s), 758 (s), 735 (m), 729 (w), 694 (w), 679 (w), 654 (w), 626 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] (ϵ [$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]): 229 (28600), 270 (17500), 360 (20400), 395 (22300).

2-(4-Anisyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrano[2,3-b]indol (4f)

$C_{27}H_{23}NO_5$
441.48 g/mol

Laborjournal: # 162.

Durchführung: siehe Typische Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zur Pyranoindolsynthese, S. 153.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Aceton.

Ausbeute: 337 mg (0.76 mmol, 55 %), rote Kristalle.

Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 164 mg (0.37 mmol, 26 %), rote Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.85 (s, 3 H), 3.93 (s, 6 H), 4.00 (s, 3 H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.02 (s, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.10-7.14 (m, 1 H), 7.44-7.48 (m, 1 H), 7.74 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 1 H), 7.99-8.03 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 55.5 (CH_3), 56.5 (CH_3), 61.2 (CH_3), 103.4 (CH), 105.7 (CH), 114.7 (CH), 117.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 119.2 (CH), 121.4 (CH), 122.2 (CH), 122.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 124.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 131.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 139.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 147.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 151.4 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 153.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 156.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 162.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 165.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

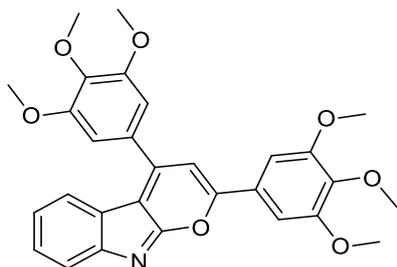
EI MS (70 eV, m/z (%)): 441.1 ($[\text{M}^+]$, 2), 365 (3), 309 (9), 303 (12), 247 (60), 203 (43), 158 (45), 135 (100), 115 (14).

Schmelzpunkt: 218 °C

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu} = 3057$ (w), 3005 (w), 2940 (w), 2839 (w), 2822 (w), 1628 (m), 1607 (w), 1580 (m), 1536 (m), 1527 (m), 1503 (s), 1462 (s), 1429 (m), 1416 (s), 1371 (s), 1323 (m), 1292 (m), 1281 (w), 1254 (s), 1209 (w), 1179 (s), 1151 (w), 1117 (s), 1099 (w), 1076 (w), 1028 (m), 1003 (m), 962 (m), 935 (w), 876 (w), 841 (w), 824 (s), 802 (w), 775 (m), 758 (s), 732 (m), 727 (m), 698 (m), 684 (w), 648 (m), 613 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] (ϵ [$\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$]): 228 (29200), 272 (21900), 397 (24300).

2,4-Bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrano[2,3-*b*]indol (4g)



$C_{29}H_{27}NO_7$
501.53 g/mol

Laborjournal: # 144.

Durchführung: siehe Typische Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zur Pyranoindolsynthese, S. 153.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Aceton.

Ausbeute: 300 mg (0.60 mmol, 65 %), roter Feststoff.

Umkristallisation aus Aceton.

Ausbeute: 125 mg (0.26 mmol, 28 %), rote Kristalle.

Je sauberer die Verbindung, desto unschärfer werden die $^1\text{H-NMR}$ -Signale im aromatischen Bereich. Im ^{13}C -Spektrum heben sich trotz großer Einwaage und hoher Pulszahl nicht alle Signale vom Signalrauschen ab.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H), 3.98 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 7.05 (s, 2 H), 7.15-7.20 (m, 2 H), 7.31 (s, 2 H), 7.48-7.52 (m, 1 H), 7.78 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 56.7 (CH_3), 61.2 (CH_3), 61.3 (CH_3), 103.9 (CH), 104.9 (CH), 105.8 (CH), 122.0 (CH), 126.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 140.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 141.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 153.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 154.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

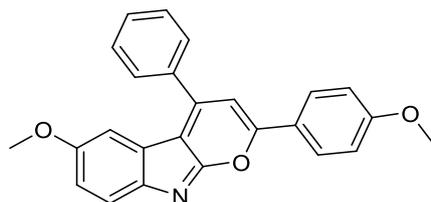
EI MS (70 eV, m/z (%)): 501.2 ($[\text{M}^+]$, 100), 486.0 ($[\text{M}^+-\text{OCH}_3]$, 12), 468 (13), 251 (9).

ESI-MS (HR): $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_7+\text{H}^+$ ber.: 502.1860, gef.: 502.1858.

Schmelzpunkt: 212 °C

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu} = 2988$ (m), 2943 (w), 2900 (w), 2841(w), 1643 (m), 1583 (s), 1541 (m), 1501 (s), 1462 (m), 1418 (s), 1375 (s), 1333 (s), 1281 (w), 1260 (m), 1240 (s), 1194 (m), 1169 (m), 1150 (w), 1120 (s), 1088 (m), 1011 (m), 997 (m), 980 (m), 889 (w), 860 (w), 843 (m), 826 (m), 756 (s), 729 (s), 704 (w), 683 (w), 665 (w), 642 (m), 611 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] (ϵ [$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]): 229 (42700), 267 (19600), 395 (25300).

6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenylpyrano[2,3-b]indol (4h)

$C_{25}H_{19}NO_3$
381.42 g/mol

Laborjournal: # 219.

Durchführung: siehe Typische Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zur Pyranoindolsynthese, S. 153.

Als Lösungsmittel wurde 1,4-Dioxan statt THF verwendet.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 235 mg (0.62 mmol, 62 %), roter Feststoff.

Umkristallisation aus Ethanol. Weitere Umkristallisation aus Ethylacetat durch Übersichten mit *n*-Hexan. In *n*-Hexan dispergiert und 20 Minuten mit Ultraschall behandelt. Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, Hochvakuum für 19 h.

Ausbeute: 58.0 mg (0.15 mmol, 15 %), roter Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.72 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.00-7.03 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 7.08 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.5, 2.6$ Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.58-7.67 (m, 4 H), 7.78-7.81 (m, 2 H), 8.00-8.03 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 55.7 (CH_3), 55.9 (CH_3), 103.5 (CH), 106.9 (CH), 114.8 (CH), 116.3 (CH), 118.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 119.4 (CH), 122.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 124.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 130.6 (CH), 136.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 145.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 148.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 155.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 156.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 162.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 164.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

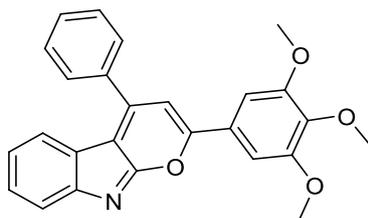
ESI-MS (HR): $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ ber.: 382.1438, gef.: 382.1437.

Schmelzpunkt: 173 °C

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu} = 2830$ (w), 1631 (m), 1603 (m), 1573 (w), 1541 (m), 1525 (m), 1506 (s), 1468 (s), 1440 (s), 1422 (s), 1369 (m), 1330 (w), 1305 (m), 1285 (w), 1258 (s), 1238 (s), 1221 (m), 1201 (m), 1179 (m), 1173 (s), 1118 (s), 1101 (w), 1072 (w), 1022 (s), 871 (w), 861 (w), 850 (w), 820 (s), 802 (s), 779 (s), 763 (m), 783 (w), 718 (w), 710 (m), 673 (s), 653 (w), 638 (w), 630 (w), 618 (m), 605 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] (ϵ [$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]): 235 (18400), 282 (25200), 400 (24500).

4-Phenyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrano[2,3-*b*]indol (4i)



$C_{26}H_{21}NO_4$
411.45 g/mol

Laborjournal: # 151.

Durchführung: siehe Typische Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zur Pyranoindolsynthese, S. 153.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 231 mg (0.56 mmol, 56 %), roter Feststoff.

Umkristallisation in Ethanol. Gelöst in Dichlormethan, durch Eintropfen in *n*-Heptan gefällt. Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 117 mg (0.28 mmol, 28 %), roter Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.94 (s, 3 H), 3.97 (s, 6 H), 7.09-7.13 (m, 2 H), 7.29 (s, 2 H), 7.48 (dt, $J_{\text{H-H}} = 1.2, 7.7$ Hz, 1 H), 7.60-7.67 (m, 3 H), 7.69 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 1 H), 7.80-7.84 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 56.6 (CH_3), 61.2 (CH_3), 103.6 (CH), 104.9 (CH), 118.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 119.1 (CH), 121.9 (CH), 122.37 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 122.41 (CH), 126.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 128.6 (CH), 129.3 (CH), 130.6 (CH), 136.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 141.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 153.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 156.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 164.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

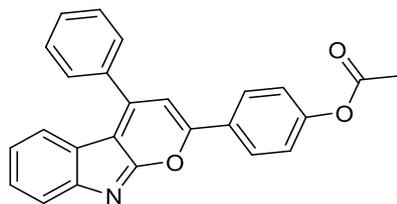
EI MS (70 eV, m/z (%)): 411 ($[\text{M}^+]$, 100), 396 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 21), 378 (14); 336 (9), 205 (10), 162 (8), 113 (11).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + 0.3 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (411.45 + 25.48): C 72.30, H 4.98, N 3.21, gef.: C 72.42, H 5.02, N 3.12.

Schmelzpunkt: 207 °C

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu} = 3053$ (w), 2989 (w), 2965 (w), 2935 (w), 2900 (w), 2833 (w), 1635 (m), 1585 (m), 1541 (m), 1499 (s), 1460 (m), 1452 (m), 1445 (m), 1433 (s), 1414 (m), 1377 (s), 1366 (m), 1327 (s), 1263 (m), 1242 (m), 1209 (m), 1190 (m), 1180 (m), 1170 (m), 1128 (s), 1076 (m), 1040 (m), 1002 (s), 970 (m), 922 (w), 893 (w), 840 (w), 824 (s), 780 (m), 770 (s), 754 (s), 737 (w), 725 (m), 707 (s), 677 (m), 646 (w), 624 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] (ϵ [$\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$]): 229 (30500), 279 (23500), 395 (25100).

2-(4-Acetoxyphenyl)-4-phenyl-pyrano[2,3-*b*]indol (4I)C₂₅H₁₇NO₃

379.41 g/mol

Laborjournal: # 109.

Durchführung: siehe Typische Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zur Pyranoindolsynthese, S. 153.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat, zweimal.

Ausbeute: 182 mg (0.48 mmol, 24 %), roter Feststoff.

Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 100 mg (0.26 mmol, 13 %), roter Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 2.33 (s, 1 H), 7.09 (dt, *J*_{H-H} = 7.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.26 (dt, *J*_{H-H} = 8.9, 2.0 Hz, 2 H), 7.47 (dt, *J*_{H-H} = dt, 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.57-7.64 (m, 3 H), 7.70 (d, *J*_{H-H} = 7.9 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J*_{H-H} = 7.9 Hz, 1 H), 7.77-7.80 (m, 2 H), 8.07 (dt, *J*_{H-H} = 8.9, 2.1 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 21.3 (CH₃), 104.9 (CH), 119.3 (C_{quart.}), 119.4 (CH), 121.7 (CH), 122.4 (CH), 122.5 (CH), 122.6 (C_{quart.}), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 129.3 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (C_{quart.}), 130.4 (CH), 136.5 (C_{quart.}), 146.7 (C_{quart.}), 152.1 (C_{quart.}), 152.8 (C_{quart.}), 155.3 (C_{quart.}), 165.3 (C_{quart.}), 169.1 (C_{quart.}).

ESI-MS (HR): C₂₅H₁₇NO₃+H⁺ ber.: 380.1281, gef.: 380.1287.

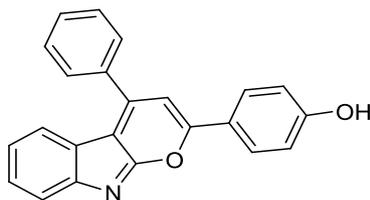
Elementaranalyse: ber. für C₂₅H₁₇NO₃ (379.41): C 79.14, H 4.52, N 3.69, gef.: C 78.97, H 4.46, N 3.69.

Schmelzpunkt: 203 °C

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}$ = 3055 (w), 2849 (w), 1746 (s), 1643 (m), 1605 (w), 1577 (w), 1539 (s), 1504 (s), 1470 (m), 1436 (m), 1416 (s), 1368 (s), 1275 (w), 1237 (w), 1206 (s), 1188 (s), 1167 (s), 1148 (m), 1113 (w), 1094 (m), 1076 (m), 1042 (w), 1033 (w), 1015 (m), 1007 (w), 978 (m), 949 (m), 916 (m), 868 (w), 847 (m), 837 (m), 811 (w), 799 (w), 783 (m), 768 (s), 752 (s), 729 (s), 700 (s), 669 (m), 644 (m), 635 (m), 627 (m), 605 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} [nm] (ε [L·mol⁻¹·cm⁻¹]): 244 (24100), 353 (21700).

4-(4-Phenylpyrano[2,3-b]indol-2-yl)phenol⁶⁰ (4m)



$C_{23}H_{15}NO_2$
337.37 g/mol

Laborjournal: # 138.

In einem evakuierten Schlenkrohr wurden 150 mg (0.4 mmol) 2-(4-Anisyl)-4-phenylpyrano[2,3-b]indol in 5 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt und mit einem Aceton-/Tockeneisbad auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurden 0.8 mL (0.8 mmol) einer Bortribromid-Lösung (1M in Dichlormethan) zugetropft. Nach 60 Minuten langem rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung für weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es folgte die Zugabe von 5 mL dest. Wasser. Daraufhin fiel das Produkt als hellroter Feststoff aus, wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen.

Ausbeute: 95 mg (0.28 mmol, 70 %), roter Feststoff.

Das Produkt ist unlöslich in Aceton, Ethylacetat, Acetonitril, DMF, Chloroform und Dichlormethan. Schlecht löslich in Methanol, löslich in DMSO(-d₆).

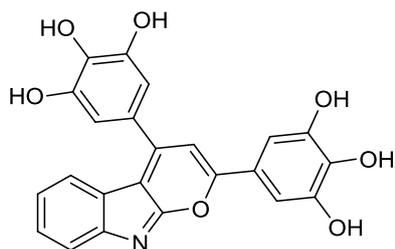
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 7.02-7.08 (m, 2 H), 7.34 -1.38 (m, 1 H), 7.61-7.65 (m, 1 H), 7.74- 7.80 (m, 5 H), 7.97- 8.00 (m, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.18-8.23 (m, 2 H), 10.77 (s, 1 H).

MALDI-TOF (DIT, m/z (%)): 338.0 ([M⁺], 100).

ESI-MS (HR): $C_{23}H_{15}NO_2+H^+$ ber.: 338.1176, gef.: 338.1179.

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}$ = 3138 (w), 2987 (s), 2971 (s), 2901 (s), 2785 (w), 2594 (w), 1625 (w), 1608 (w), 1589 (m), 1560 (m), 1514 (m), 1473 (m), 1431 (s), 1379 (s), 1364 (s), 1287 (w), 1250 (s), 1227 (m), 1198 (m), 1175 (s), 1074 (s), 1057 (s), 980 (w), 893 (w), 874 (w), 835 (m), 770 (m), 754 (s), 702 (m), 677 (w), 652 (w).

UV/Vis (DMSO): λ_{max} [nm] (ϵ [$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]): pur: 405 (6300), protoniert: 352 (3600), 456 (8800), deprotoniert: 342 (6300), 405 (2100), 571 (11600).

5,5'-(Pyrano[2,3-*b*]indol-2,4-diyl)bis(benzo-1,2,3-triol) (4n)

$C_{23}H_{15}NO_7$
417.37 g/mol

Laborjournal: # 149, # 178.

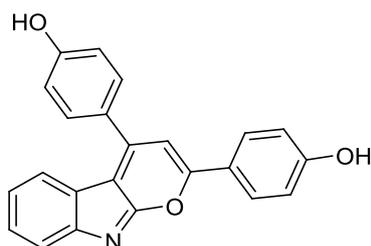
In einem evakuierten Schlenkrohr wurden 25 mg (50 μ mol) 2,4-Bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrano[2,3-*b*]indol in 2 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt und mit einem Aceton-/Tockeneisbad auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden 0.6 mL (0.6 mmol) einer Bortribromid-Lösung (1 M in Dichlormethan) zugetropft. Nach 10 Minuten langem rühren bei -78 °C wurde das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung für weitere 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung erfolgte die Zugabe von 5 mL dest. Wasser. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Es wurden 11 mg (26 μ mol, 52 %) eines orangen Feststoffes isoliert.

Das Produkt ist unlöslich in Aceton, Ethylacetat, Methanol, Acetonitril, Chloroform. Löslich in DMSO(- d_6). Beim Versuch, das DMSO am Rotationsverdampfer wieder zu entfernen, zerfällt das Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.00 (s, 2 H), 7.24 (s, 2 H), 7.40 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.09 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 1 H), 9.66 (s, 6 H).

ESI-MS (m/z (%)): 418.1 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, 100).

4,4'-(Pyrano[2,3-*b*]indole-2,4-diyl)diphenol



$C_{23}H_{15}NO_4$
369.37 g/mol

Laborjournal: # 139.

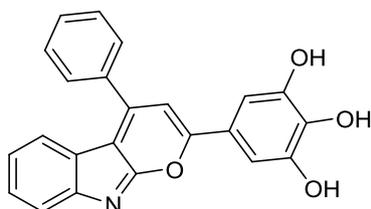
Durchführung siehe 4-(4-Phenylpyrano[2,3-*b*]indol-2-yl)phenol, S. 165.

Ausbeute: 15 mg (41 μ mol, 90 %), roter Film.

Das Produkt ist unlöslich in Aceton, Ethylacetat, Methanol, Acetonitril, Chloroform. Löslich in DMSO(- d_6).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.09-7.13 (m, 2 H), 7.18-7.21 (m, 2 H), 7.40-7.44 (m, 1 H), 7.65-7.68 (m, 1 H), 7.78 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 1 H), 7.98-8.03 (m, 3 H), 8.07 (s, 1 H), 8.22-8.26 (m, 2 H), 10.66 (s, 1 H), 10.74 (s, 1 H).

5-(4-Phenylpyrano[2,3-*b*]indol-2-yl)benzo-1,2,3-triol



$C_{23}H_{15}NO_4$
369.37 g/mol

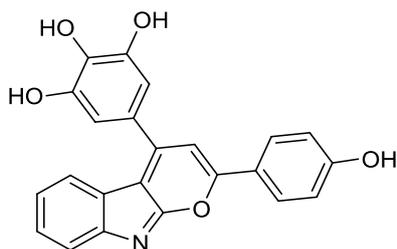
Laborjournal: # 159.

Durchführung siehe 4-(4-Phenylpyrano[2,3-*b*]indol-2-yl)phenol, S. 165.

Produkt nicht isoliert.

Das Produkt ist unlöslich in Aceton, Ethylacetat, Methanol, Acetonitril, Chloroform. Löslich in DMSO(- d_6).

ESI-MS (HR): $C_{23}H_{15}NO_4 + H^+$ ber.: 370.1074, gef.: 370.1076.

5-(2-(4-Hydroxyphenyl)pyrano[2,3-*b*]indol-4-yl)benzene-1,2,3-triol

$C_{23}H_{15}NO_5$
385.37 g/mol

Laborjournal: # 165.

Durchführung siehe 4-(4-Phenylpyrano[2,3-*b*]indol-2-yl)phenol, S. 165.

Ausbeute: 48.0 mg (0.12 mmol, 69 %), roter Feststoff.

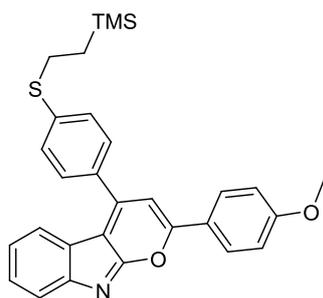
Das Produkt ist unlöslich in Aceton, Ethylacetat, Methanol, Acetonitril und Chloroform.

Löslich in DMSO(- d_6).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.00 (s, 2 H), 7.02-7.05 (m, 1 H), 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.56-7.61 (m, 1 H), 7.70 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.08 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 1 H), 8.14-8.17 (m, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 10.64 (s, 1 H).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 385 ($[\text{M}^+]$, 41), 207 (37), 121 (34), 94 (53), 80 (28), 55 (30), 44 (100).

2-(4-Anisyl)-4-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)-pyrano[2,3-b]indol⁶⁷ (4p)



C₂₉H₂₉NO₂SSi

483.70 g/mol

Laborjournal: # 233, # 236, # 256.

Durchführung: siehe Typische Bedingungen der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz zur Pyranoindolsynthese, S. 153.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat,

Ausbeute: 1.56 g (3.20 mmol, 87 %), roter Feststoff.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.11 (s, 9 H), 1.00-1.07 (m, 2 H), 3.08-3.13 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 6.99-7.02 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.08-7.11 (m, 1 H), 7.44-7.49 (m, 3 H), 7.71-7.74 (m, 3 H), 7.75 (d, *J*_{H-H} = 7.8 Hz, 1 H), 7.98-8.01 (m, 2 H).

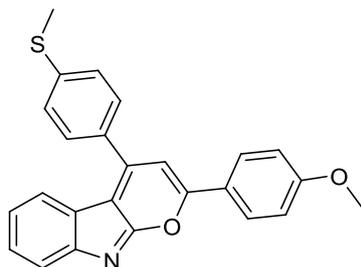
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ -1.6 (CH₃), 16.7 (CH₂), 28.8 (CH₂), 55.6 (CH₃), 103.4 (CH), 114.8 (CH), 117.8 (C_{quart.}), 119.3 (CH), 121.4 (CH), 122.2 (CH), 122.8 (C_{quart.}), 124.3 (C_{quart.}), 127.82 (CH), 127.83 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 133.3 (C_{quart.}), 141.5 (C_{quart.}), 146.9 (C_{quart.}), 151.9 (C_{quart.}), 156.5 (C_{quart.}), 162.1 (C_{quart.}), 165.4 (C_{quart.}).

ESI-MS (HR): C₂₉H₂₉NO₂SSi+H⁺ ber.: 484.1761, gef.: 484.1766.

Schmelzpunkt: 144 °C

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}$ = 3072 (w), 3051 (w), 3010 (w), 2945 (w), 2897 (w), 2875 (w), 2839 (w), 1734 (w), 1632 (m), 1603 (m), 1591 (m), 1578 (w), 1530 (s), 1522 (s), 1508 (s), 1470 (m), 1458 (w), 1439 (m), 1418 (s), 1371 (s), 1325 (w), 1298 (w), 1283 (m), 1263 (s), 1252 (s), 1246 (s), 1192 (s), 1180 (s), 1130 (w), 1120 (w), 1111 (m), 1098 (m), 1088 (m), 1074 (w), 1024 (m), 1015 (w), 976 (w), 949 (w), 895 (w), 839 (s), 813 (s), 775 (w), 760 (s), 735 (m), 698 (s), 675 (w), 656 (w), 638 (w), 610 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} [nm] (ε [L·mol⁻¹·cm⁻¹]): 270 (22800), 371 (24100).

2-(4-Methoxyphenyl)-4-(4-(methylthio)phenyl)pyrano[2,3-*b*]indol⁶⁷ (4q)C₂₅H₁₉NO₂S

397.49 g/mol

Laborjournal: # 237, # 238.

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde eine Lösung von 394 mg (1.25 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in 4 mL THF mit 5 Körnchen Molekularsieb (3 Å) versetzt und für fünf Minuten gerührt, ehe 121 mg (0.25 mmol) 2-(4-Anisyl)-4-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)pyrano[2,3-*b*]indol zugegeben wurden. Die anfangs rote, später violette Lösung wurde 19 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 39 mg (0.28 mmol) Methyljodid zugegeben, worauf die Lösung nahezu sofort einen kräftiges Rot annahm. Nach 100 Minuten langem Rühren wurde das Produkt mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das trockne Extrakt wurde mit Celite versetzt und mit Dichlormethan aufgeschlämmt. Nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels folgte die säulenchromatographische Reinigung (Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat). Es wurden 37 mg (0.09 mmol, 36 %, roter Film) isoliert.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 2.61 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.98-7.05 (m, 2 H), 7.08-7.16 (m, 2 H), 7.43-7.51 (m, 3 H), 7.72-7.80 (m, 4 H), 7.99-8.06 (m, 2 H).

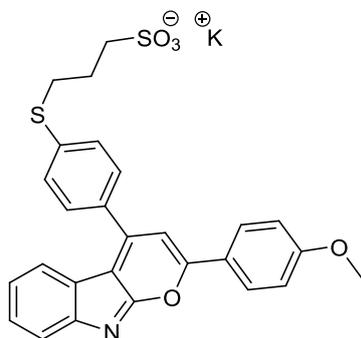
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 15.3 (CH₃), 55.7 (CH₃), 104.6 (CH), 115.0 (CH), 118.3 (CH), 121.6 (C_{quart.}), 122.3 (CH), 123.3 (C_{quart.}), 126.2 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 128.9 (C_{quart.}), 129.1 (CH), 129.6 (C_{quart.}), 130.4 (C_{quart.}), 132.2 (C_{quart.}), 132.3 (C_{quart.}), 143.5 (C_{quart.}), 157.7 (C_{quart.}), 162.7 (C_{quart.}).

ESI-MS (HR): C₂₅H₁₉NO₂S+H⁺ ber.: 398.1209, gef.: 398.1212.

Schmelzpunkt: 140 °C

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}$ = 1634 (m), 1605 (m), 1593 (m), 1556 (w), 1537 (m), 1526 (m), 1504 (s), 1470 (m), 1458 (w), 1435 (m), 1418 (s), 1373 (m), 1298 (w), 1283 (w), 1260 (m), 1244 (m), 1179 (s), 1121 (w), 1112 (m), 1099 (m), 1088 (w), 1072 (w), 1026 (w), 1015 (w), 975 (w), 953 (w), 857 (w), 833 (m), 818 (m), 777 (m), 758 (m), 734 (w), 696 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} [nm] (ε [L·mol⁻¹·cm⁻¹]): 259 (22500), 365 (24700).

Kalium-3-((4-(2-(4-methoxyphenyl)pyrano[2,3-b]indol-4-yl)phenyl)thio)propan-1-sulfonat (4s)

 $C_{27}H_{22}KNO_5S_2$

543.70 g/mol

Laborjournal: # 245, # 268.

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde eine Suspension von 145 mg (2.5 mmol) Kaliumfluorid in 3 mL DMF mit fünf Körnchen Molekularsieb (3 Å) versetzt und für fünf Minuten gerührt, ehe 121 mg (0.25 mmol) 2-(4-Anisyl)-4-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)pyrano[2,3-b]indol zugegeben wurden. Die Reaktionsmischung wurde 13 Stunden lang bei 100 °C gerührt. Anschließend wurden 37 mg (0.3 mmol) 1,3-Propansulfon zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei 60 °C durch Einleiten eines Luftstroms entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen, mit Celite versetzt und erneut eingeeengt. Es folgte die säulenchromatographische Reinigung (Biotage, Dichlormethan/Methanol). Es wurden 50 mg (0.09 mmol, 37 %) eines roten Feststoffs isoliert.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 2.15-2.29 (m, 2 H), 2.98-3.05 (m, 2 H), 3.23-3.29 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 7.01-7.07 (m, 2 H), 7.07-7.11 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.40 (ddd, $J_{H-H} = 8.1, 7.4, 1.2$ Hz, 1 H), 7.52-7.61 (m, 3 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 7.74-7.79 (m, 2 H), 7.98-8.04 (m, 2 H).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 1.94-2.03 (m, 2 H), 2.58-2.65 (m, 2 H), 3.24 (t, $J_{H-H} = 7.4$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.12 (d, $J_{H-H} = 7.9$ Hz, 1 H), 7.14-7.17 (m, 2 H), 7.43 (t, $J_{H-H} = 7.5$ Hz, 1 H), 7.55-7.63 (m, 4 H), 7.71 (d, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1 H), 7.84-7.89 (m, 2 H), 8.14- 8.20 (m, 2 H).

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 25.1 (CH₂), 30.3 (CH₂), 50.1 (CH₂), 55.5 (CH₃), 103.5 (CH), 114.8 (CH), 116.4 (C_{quart.}), 118.7 (CH), 121.2 (CH), 121.7 (CH), 122.3 (C_{quart.}), 123.7 (C_{quart.}), 127.0 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 129.4 (CH), 132.2 (C_{quart.}), 140.4 (C_{quart.}), 147.2 (C_{quart.}), 151.4 (C_{quart.}), 155.8 (C_{quart.}), 161.7 (C_{quart.}), 164.5 (C_{quart.}).

ESI-MS (m/z (%)): 504.1 ([M⁻-K⁺], 100).

ESI-MS (HR): C₂₇H₂₂NO₅S₂⁻+2H⁺ ber.: 506.1090, gef.: 506.1092.

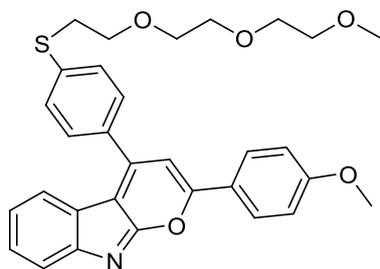
UV/Vis (H₂O): λ_{max} [nm] (ϵ [L·mol⁻¹·cm⁻¹]): 261 (15800), 409 (18500).

UV/Vis (CH₂Cl₂/MeOH 8%): λ_{max} [nm] (ϵ [L·mol⁻¹·cm⁻¹]): 258 (20000), 369 (17600).

Schmelzpunkt: 303 °C (Zersetzung)

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}$ = 2970 (w), 2839 (w), 1632 (m), 1604 (m), 1593 (m), 1573 (w), 1531 (m), 1525 (s), 1504 (s), 1470 (m), 1439 (m), 1421 (s), 1379 (m), 1300 (w), 1285 (w), 1260 (m), 1246 (m), 1213 (m), 1177 (s), 1124 (m), 1099 (m), 1087 (w), 1047 (s), 1028 (m), 1014 (m), 976 (w), 955 (w), 858 (w), 815 (s), 755 (m), 756 (s), 735 (m), 698 (s), 657 (w), 634 (w), 605 (m).

4-(4-((2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)thio)phenyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyrano[2,3-b]indol (4t)



C₃₁H₃₁NO₅S

529.65 g/mol

Laborjournal: # 249.

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde eine Suspension von 168 mg (2.9 mmol) Kaliumfluorid in 4 mL DMF mit fünf Körnchen Molekularsieb (3 Å) versetzt und für fünf Minuten gerührt, ehe 139 mg (0.29 mmol) 2-(4-Anisyl)-4-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)pyrano[2,3-b]indol zugegeben wurden. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden lang bei 100 °C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Hilfe eines Wasserbades auf Raumtemperatur gekühlt bevor 111 mg (0.35 mmol) 2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)ethyltosylat zugegeben wurden. Nach 4 Stunden langem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 4 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Das Extrakt wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Es folgte die säulenchromatographische Reinigung (Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat). Das Produkt wurde als roter, harziger Film isoliert: Ausbeute: 57 mg (0.11 mmol, 37 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.27 (t, J_{H-H} = 6.8 Hz, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.53-3.59 (m, 2 H), 3.62-3.73 (m, 6 H), 3.79 (t, J_{H-H} = 6.9 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 6.96-7.04 (m, 3 H), 7.06-7.13 (m, 1 H), 7.42-7.48 (m, 1 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 7.68-7.76 (m, 4 H), 7.96-8.03 (m, 2 H).

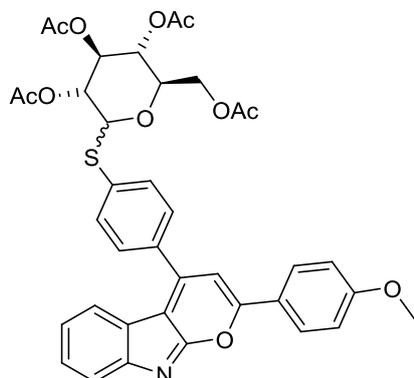
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 45.6 (CH₂), 55.6 (CH₃), 59.2 (CH₃), 69.8 (CH₂), 69.9 (CH₂), 70.6 (CH₂), 70.7 (CH₂), 72.1 (CH₂), 100.1 (C_{quart.}), 109.6 (CH), 113.8 (CH), 115.0 (CH), 121.7

(CH), 123.1 (C_{quart.}), 123.7 (CH), 128.0 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 130.4 (C_{quart.}), 130.6 (CH), 137.4 (C_{quart.}), 139.1 (C_{quart.}), 140.2 (C_{quart.}), 149.9 (C_{quart.}), 163.6 (C_{quart.}), 169.3 (C_{quart.}), 194.9 (C_{quart.}).

ESI-MS (*m/z* (%)): 530.2 ([M+H⁺], 100).

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}$ = 3057 (w), 2868 (w), 1705 (m), 1700 (m), 1695 (m), 1690 (m), 1680 (m), 1672 (m), 1624 (m), 1597 (s), 1572 (m), 1522 (m), 1508 (s), 1491 (m), 1466 (m), 1437 (m), 1420 (m), 1400 (w), 1375 (w), 1350 (w), 1304 (m), 1287 (w), 1258 (s), 1217 (m), 1176 (s), 1167 (s), 1094 (s), 1026 (s), 1013 (s), 991 (s), 976 (w), 939 (w), 885 (w), 820 (s), 797 (m), 777 (s), 750 (s), 737 (m), 716 (w), 696 (m), 685 (w), 659 (w), 642 (w), 632 (w), 605 (m).

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(Acetoxymethyl)-6-((4-(2-(4-methoxyphenyl)pyrano[2,3-*b*]indol-4-yl)phenyl)thio)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyltriacetat (4u)



$C_{38}H_{35}NO_{11}S$

713.75 g/mol

Laborjournal: # 253.

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde eine Suspension von 145 mg (2.5 mmol) Kaliumfluorid in 3 mL DMF mit fünf Körnchen Molekularsieb (3 Å) versetzt und für fünf Minuten gerührt, ehe 121 mg (0.25 mmol) 2-(4-Anisyl)-4-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)pyrano[2,3-*b*]indol zugegeben wurden. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden lang bei 100 °C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Hilfe eines Wasserbades auf Raumtemperatur gekühlt bevor 145 mg (0.3 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid zugegeben wurden. Nach 2.5 Stunden langem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 4 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Das Extrakt wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Es folgte die säulenchromatographische Reinigung (Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat). Das Produkt wurde als roter Film isoliert: 92 mg (0.12 mmol, 52 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 2.01 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 3.85 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 10.1, 5.2, 2.4$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.20-4.31 (m, 2 H), 4.88 (d, $J_{\text{H-H}} = 10.0$ Hz, 1 H), 5.07 (t, $J_{\text{H-H}} = 9.6$ Hz, 1 H), 5.10 (t, $J_{\text{H-H}} = 9.7$ Hz, 1 H), 5.30 (t, $J_{\text{H-H}} = 9.4$ Hz, 1 H), 7.01-7.05 (m, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.11 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.6, 7.6$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.6, 7.6$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 1 H), 7.70-7.77 (m, 5 H), 8.01-8.06 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 20.7 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.9 (CH_3), 21.0 (CH_3), 55.7 (CH_3), 62.3 (CH_2), 68.3 (CH), 69.9 (CH), 74.0 (CH), 76.2 (CH), 85.1 (CH), 113.9 (CH), 115.0 (CH), 118.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 121.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 122.2 (CH), 122.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 123.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 123.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 129.1 (CH), 129.4 (CH), 130.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 130.6 (CH), 132.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 132.9 (CH), 135.4 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 136.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 162.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 169.4 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 169.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 170.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 170.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

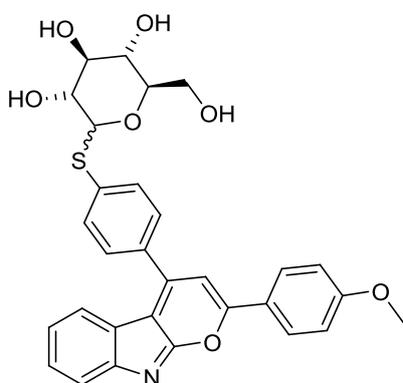
ESI-MS (m/z (%)): 714.2 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, 100), 637.3 (2), 545.3 (8).

Schmelzpunkt: 138 °C

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}$ = 2951 (w), 2839 (w), 1743 (s), 1634 (m), 1605 (m), 1574 (w), 1530 (m), 1504 (s), 1472 (w), 1438 (m), 1422 (m), 1371 (m), 1365 (m), 1298 (w), 1283 (w), 1217 (s), 1194 (s), 1179 (s), 1125 (m), 1090 (m), 1032 (s), 978 (m), 951 (w), 912 (m), 855 (w), 822 (m), 777 (w), 758 (m), 735 (w), 696 (m), 673 (w), 657 (w), 644 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] (ϵ [$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]): 235 nm (21100), 251 nm (21100), 271 (20500), 346 (14700), 397 (20000).

(2R,3S,4S,5R)-2-(Hydroxymethyl)-6-((4-(2-(4-methoxyphenyl)pyrano[2,3-b]indol-4-yl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (4z)



$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$

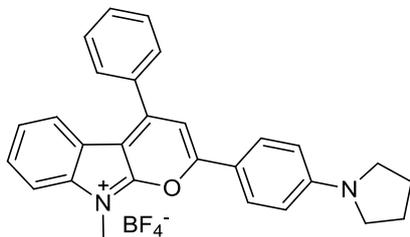
545.60 g/mol

Laborjournal: # 254.

In einem 10 mL Rundkolben wurden 2.4 mg (3.4 μmol) (2R,3R,4S,5R)-2-(Acetoxymethyl)-6-((4-(2-(4-methoxyphenyl)pyrano[2,3-b]indol-4-yl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat mit 0.5 mL Ammoniaklösung (in Methanol, 7 M) versetzt und 80 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 mL Wasser versetzt und filtriert. Das Reaktionsprodukt (Filtrerrückstand) ist wasserunlöslich.

ESI-MS (m/z (%)): 546.5 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, 100).

9-Methyl-4-phenyl-2-(4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)pyrano[2,3-*b*]indolium-tetrafluoroborat (4E)



$C_{28}H_{25}BF_4N_2O$

492.32 g/mol

Laborjournal: # 037.

In einem ausgeheizten und evakuierten Schlenkrohr wurden 50.0 mg (0.13 mmol) 4-Phenyl-2-(4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)pyrano[2,3-*b*]indol (**4E**) vorgelegt und in 2 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Es folgte die Zugabe von 19.0 mg (0.13 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat. Nach 70 h wurden weitere 6.0 mg (40 μ mol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat hinzugegeben. Nach weiteren 20 h wurde der Reaktionsansatz im Rohr vorsichtig mit *n*-Hexan überschichtet. Die erhaltenen Kristalle wurden erneut in wenig Dichlormethan gelöst und ein weiteres Mal durch Überschichten mit *n*-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 48 mg (76 %), tief violette Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.87-2.03 (m, 4 H), 3.29-3.45 (m, 4 H), 4.12 (s, 3 H), 6.66-6.79 (m, 2 H), 7.36-7.43 (m, 1 H), 7.54-7.60 (m, 1 H), 7.63-7.73 (m, 2 H), 7.74-7.86 (m, 3 H), 7.91-7.98 (m, 2H), 8.05 (s, 1 H), 8.22-8.29 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 24.8 (CH_2), 29.4 (CH_3), 47.6 (CH_2), 106.9 (CH), 108.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 109.3, 112.1 (CH), 112.6 (CH), 114.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 118.4 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 119.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 121.5 (CH), 124.2 (CH), 128.3 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 129.8 (CH), 131.9 (CH), 134.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 137.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 151.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 156.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 162.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

Schmelzpunkt: 203-220 °C

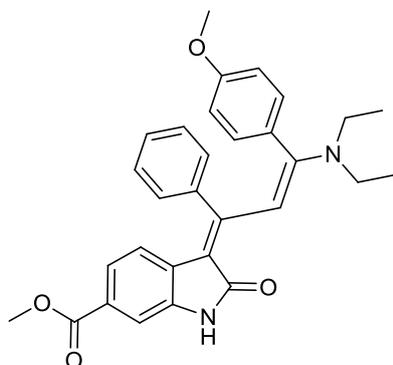
ESI-MS (m/z (%)): 405.2 ($[\text{M}^+ - \text{BF}_4^-]$, 100), 391 (80).

ESI-MS (HR): $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}^+$ ber.: 405.1961, gef.: 405.1962.

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] (ϵ [$\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$]): 340 nm (15800), 566 nm (42500).

6.5 Andere Produkte

(*E*)-Methyl-3-((*E*)-3-(diethylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylallylidene)-2-oxoindolin-6-carboxylat (**3c**)



$C_{30}H_{30}N_2O_4$
482.57 g/mol

Laborjournal: # 094.

In einem sekurierten Schlenkrohr wurden 405 mg (1.00 mmol) *N*-(5-Methylcarboxy-2-iodphenyl)-3-phenylpropiolamid (**2c**) zusammen mit 35.0 mg (0.05 mmol) Dichlorobistriphenylphosphan-palladium (II) und 10.0 mg (0.05 mmol) Kupfer(I)-iodid vorgelegt und in je 5 mL THF und Triethylamin gelöst. Die Mischung wurde 5 min lang durch Einleiten von Stickstoff entgast. Es folgt die Zugabe von 145 mg (1.10 mmol) Anisylacetylen. Der Reaktionsansatz wurde daraufhin zunächst 100 min bei Raumtemperatur, anschließend für 40 h bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde diese zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit Celite versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Säulenchromatographie: Eluent: *n*-Hexan/Aceton 3/2, Trennmaterial/Füllhöhe: SiO₂/21 cm, Auftragung: Celite trocken, Säulendurchmesser: ca. 25 mm, Durchfluss: 15 mL/min.

Umkristallisation aus Dichlormethan (Überschichten mit Diethylether).

Ausbeute: 16 mg (33 µmol, 3 %), roter Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 6 H)^a, 3.42 (s, 4 H)^a, 3.72 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 5.17 (d, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, 1 H), 6.43-6.48 (m, 2 H), 6.72-6.78 (m, 4 H), 6.98-7.01 (m, 2 H), 7.03-7.07 (m, 1 H), 7.11 (dd, *J*_{H-H} = 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J*_{H-H} = 1.6 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1H), 8.71 (s, 1 H).

^a sehr breites Signal.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (CH_3)^a, 45.3 (CH_2), 51.8 (CH_3), 55.4 (CH_3), 104.7 (CH), 109.1 (CH), 110.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 113.3 (CH), 119.8 (CH), 122.1 (CH), 124.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 126.9 (CH), 128.1 (CH), 128.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 129.0 (CH), 131.2 (CH), 131.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 136.4 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 140.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 159.4 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 160.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 164.4 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 167.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 170.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

ESI-MS (m/z (%)): 483.23 (100), 410.14 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, 10).

Röntgenkristallstrukturanalyse:

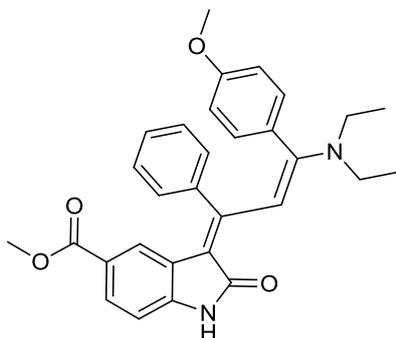
Kristallfarbe und -gestalt	Rote Plättchen
Kristallabmessungen [mm]	0.20 · 0.05 · 0.05
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
Gitterparameter [\AA , °]	$a = 10.109(7)$ $\alpha = 94.65(4)$ $b = 10.181(8)$ $\beta = 98.61(4)$ $c = 13.785(11)$ $\gamma = 108.08(4)$
Volumen der Elementarzelle [\AA^3]	1321.1(18)
Anzahl der Formeleinheiten (Z)	2
Berechnete Dichte [$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$]	1.208
Messtemperatur [$^{\circ}\text{C}$]	23
Messgerät	Bruker Kappa APEX-II CCD area detector
Strahlung und Wellenlänge [\AA]	$\text{Mo-K}\alpha$, $\lambda = 0.71073$
Absorptionskoeffizient μ [mm^{-1}]	0.079
$F(000)$	510
Messbereich θ [$^{\circ}$]	2.156 bis 26.249
Indexgrenzen	$-12 \leq h \leq 12$ $-12 \leq k \leq 12$ $-16 \leq l \leq 16$
Gemessene Reflexe	12474
Unabhängige Reflexe	4886
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	1663
Verfeinerungsmethode	Kleinste Fehlerquadrate
Daten / <i>restraints</i> / Parameter	4886 / 0 / 330
Max. <i>shift/standard uncertainty</i> (s. u.)	0.000
R -Werte [$I > 2\sigma(I)$] ^{a, b}	$R_1 = 0.2259$, $wR_2 = 0.3801$
R -Werte (alle Daten) ^{a, b}	$R_1 = 0.0986$, $wR_2 = 0.2683$
Goof^c	1.004
Wichtungsschema	$a = 0.2000$, $b = 0.0000$
Restelektronendichte (max.; min.) [$\text{e}\cdot\text{\AA}^{-3}$]	0.498; -0.381
Vollständigkeit [%]	94.1

^a $R_1 = \sum ||F_0| - |F_c|| / \sum |F_0|$.

^b $wR_2 = \{ \sum [w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_0^2)^2] \}^{0.5}$; $w = 1 / [\sigma^2(F_0^2) + (a \cdot P)^2 + b \cdot P]$, $P = [\max(0, F_0^2) + 2F_c^2] / 3$.

^c $\text{Goof} = S = \{ [\sum w(F_0^2 - F_c^2)^2] / (m - n) \}^{0.5}$; m = Anzahl der Reflexe, n = Anzahl der Parameter.

(E)-Methyl-3-((E)-3-(diethylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylallyliden)-2-oxoindolin-5-carboxylat (3d)



$C_{30}H_{30}N_2O_4$
482.57 g/mol

Laborjournal: # 095.

Durchführung: analog (E)-Methyl-3-((E)-3-(diethylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylallyliden)-2-oxoindolin-6-carboxylat (**3c**) (S. 178).

Säulenchromatographie: Eluent: *n*-Hexan/Aceton 3/2, Trennmaterial/Füllhöhe: SiO₂/21 cm, Auftragsung: Celite trocken, Säulendurchmesser: ca. 25 mm, Durchfluss: 15 mL/min.

Umkristallisation aus Dichlormethan (Überschichten mit Diethylether).

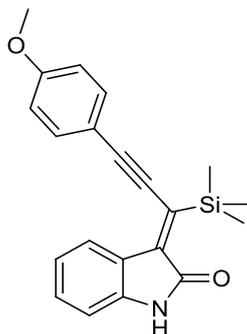
Ausbeute: 11 mg (23 μmol, 2 %), roter Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 6 H)^a, 3.33 (s, 4 H)^a, 3.64 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 5.87 (d, *J*_{H-H} = 1.6 Hz, 1 H), 6.44-6.47 (m, 2 H), 6.74-6.80 (m, 5 H), 7.03-7.08 (m, 2 H), 7.10-7.15 (m, 1 H), 7.57 (dd, *J*_{H-H} = 8.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 13.5 (CH₃), 45.1 (CH₂), 51.5 (CH₃), 55.4 (CH₃), 103.8 (CH), 107.9 (CH), 110.5 (C_{quart.}), 113.3 (CH), 121.8 (C_{quart.}), 122.6 (CH), 125.8 (CH), 126.2 (C_{quart.}), 126.8 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (C_{quart.}), 128.8 (CH), 131.2 (CH), 140.4 (C_{quart.}), 140.7 (C_{quart.}), 159.3 (C_{quart.}), 159.6 (C_{quart.}), 163.3 (C_{quart.}), 167.7 (C_{quart.}), 170.4 (C_{quart.}).

ESI-MS (*m/z* (%)): 483.23 (100), 410.14 ([M+H]⁺, 10).

^a sehr breites Signal.

(Z)-3-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ylidene)indolin-2-on (5c)C₂₁H₂₁NO₂Si

347.48 g/mol

Laborjournal: # 205, # 212.

In einem sekurierten Schlenkrohr wurden 900 mg (2.62 mmol) *N*-(2-Iodphenyl)-3-(trimethylsilyl)propiolamid zusammen mit 91 mg (0.05 mol%) Dichloro-bistriphenylphosphin-palladium (II) und 25 mg (0.05 mol%) Kupfer(I)-iodid in je 13 mL THF und Triethylamin gelöst. Im Stickstoffgegenstrom erfolgte die Zugabe von 381 mg (2.88 mmol) Anisylacetylen. Die Reaktionsmischung wurde 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt mit Ethylacetat extrahiert, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und mit Celite versetzt bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 515 mg (1.48 mmol, 57 %), oranger Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.45 (s, 9 H), 3.87 (s, 3 H), 6.84 (d, *J*_{H-H} = 7.6 Hz, 1 H), 6.93-6.97 (m, 2 H), 7.05 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.0 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.52-7.56 (m, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.47 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ -0.3 (CH), 55.6 (CH), 92.8 (C_{quart.}), 109.6 (CH), 113.6 (C_{quart.}), 114.5 (CH), 115.8 (C_{quart.}), 122.0 (CH), 124.2 (CH), 124.6 (C_{quart.}), 129.9 (CH), 133.6 (CH), 138.7 (C_{quart.}), 139.26 (C_{quart.}), 141.53 (C_{quart.}), 160.74 (C_{quart.}), 169.75 (C_{quart.}).

ESI-MS (HR): C₂₁H₂₁NO₂Si+H⁺ ber.: 348.1414, gef.: 348.1415.

Schmelzpunkt: 197 °C

IR [cm⁻¹]: $\tilde{\nu}$ = 3659 (w), 3165 (w), 3138 (w), 3121 (w), 3069 (w), 2988 (m), 2963 (m), 2899 (m), 2837 (m), 2160 (m), 1691 (s), 1616 (m), 1601 (m), 1543 (s), 1506 (s), 1462 (s), 1439 (m), 1312 (w), 1333 (w), 1291 (m), 1236 (s), 1218 (s), 1169 (s), 1101 (m), 1067 (m), 1022 (m), 991 (w), 893 (w), 844 (m), 829 (s), 817 (m), 791 (s), 772 (w), 733 (s), 719 (m), 671 (m), 634 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} [nm] (ϵ [L·mol⁻¹·cm⁻¹]): 260 (26400), 392 (21400).

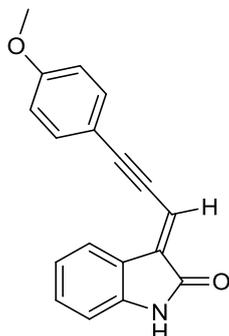
Röntgenkristallstrukturanalyse:

Kristallfarbe und -gestalt	Orange Nadeln
Kristallabmessungen [mm]	1.20 · 0.30 · 0.10
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
Gitterparameter [Å, °]	$a = 11.977(5)$ $\alpha = 90.00$ $b = 9.589(4)$ $\beta = 108.131(16)$ $c = 18.961(7)$ $\gamma = 90.00$
Volumen der Elementarzelle [Å ³]	2069.7(14)
Anzahl der Formeleinheiten (Z)	4
Berechnete Dichte [g·cm ⁻³]	1.115
Messtemperatur [°C]	23
Messgerät	Bruker Kappa APEX-II CCD area detector
Strahlung und Wellenlänge [Å]	Mo-K α , $\lambda = 0.71073$
Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹]	0.125
$F(000)$	736
Messbereich θ [°]	2.41 bis 26.00
Indexgrenzen	$-14 \leq h \leq 8$ $-11 \leq k \leq 11$ $-21 \leq l \leq 23$
Gemessene Reflexe	11704
Unabhängige Reflexe	3795
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	2881
Verfeinerungsmethode	Kleinste Fehlerquadrate
Daten / <i>restraints</i> / Parameter	3795 / 0 / 231
Max. <i>shift/standard uncertainty</i> (s. u.)	0.001
R -Werte [$I > 2\sigma(I)$] ^{a, b}	$R_1 = 0.0706$, $wR_2 = 0.1448$
R -Werte (alle Daten) ^{a, b}	$R_1 = 0.0469$, $wR_2 = 0.1284$
$Goof$ ^c	1.035
Restelektronendichte (max.; min.) [e·Å ⁻³]	0.257; -0.330
Vollständigkeit [%]	92.9

^a $R_1 = \sum ||F_0| - |F_c|| / \sum |F_0|$.

^b $wR_2 = \{ \sum [w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_0^2)^2] \}^{0.5}$; $w = 1 / [\sigma^2(F_0^2) + (a \cdot P)^2 + b \cdot P]$, $P = [\max(0, F_0^2) + 2F_c^2] / 3$.

^c $Goof = S = \{ [\sum w(F_0^2 - F_c^2)^2] / (m - n) \}^{0.5}$; $m =$ Anzahl der Reflexe, $n =$ Anzahl der Parameter.

(E)-3-(3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ylidene)indolin-2-on (5d)

$C_{18}H_{13}NO_2$
275.30 g/mol

Laborjournal: # 221.

In einem 250 mL Rundkolben wurden 400 mg (1.15 mmol) (Z)-3-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ylidene)indolin-2-on in 100 mL Methanol gelöst, bevor 780 mg (5.65 mmol) Kaliumcarbonat zugesetzt wurden. Die Reaktionsmischung wurde 92 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Celite versetzt, ehe das Lösungsmittel erneut entfernt wurde.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 220 mg (0.79 mmol, 69 %), gelbe Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 3.83 (s, 3 H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1 H), 7.04-7.10 (m, 3 H), 7.28-7.31 (m, 1 H), 7.61-7.64 (m, 2 H), 8.02 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6): δ 55.5 (CH₃), 87.0 (C_{quart.}), 105.1 (C_{quart.}), 110.0 (CH), 112.0 (CH), 113.3 (C_{quart.}), 114.8 (CH), 121.7 (CH), 121.7 (CH), 123.1 (CH), 130.8 (CH), 133.8 (C_{quart.}), 134.5 (C_{quart.}), 142.6 (C_{quart.}), 160.7 (C_{quart.}), 167.6 (C_{quart.}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 275 ([M⁺], 100), 260 (11), 232 (19), 204 (16), 138 (7).

Schmelzpunkt: 205 °C

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu} = 3167$ (w), 3138 (w), 3068 (w), 2968 (w), 2901 (w), 2839 (w), 2174 (m), 1751 (w), 1701 (s), 1625 (w), 1604 (m), 1589 (s), 1562 (m), 1506 (s), 1460 (m), 1443 (w), 1420 (w), 1366 (w), 1331 (m), 1302 (m), 1294 (s), 1271 (w), 1250 (s), 1213 (s), 1181 (m), 1162 (m), 1157 (m), 1150 (m), 1105 (w), 1096 (m), 1076 (w), 1057 (w), 1028 (s), 995 (w), 975 (w), 959 (w), 943 (w), 887 (w), 858 (w), 831 (s), 775 (s), 743 (s), 698 (m), 667 (s), 640 (m), 621 (m).

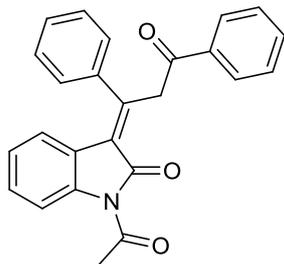
Röntgenkristallstrukturanalyse:

Kristallfarbe und -gestalt	Gelbe Nadeln
Kristallabmessungen [mm]	0.20 · 0.03 · 0.03
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P2_1/n$
Gitterparameter [Å, °]	$a = 13.823(3)$ $\alpha = 90.00$ $b = 5.2554(9)$ $\beta = 99.984(16)$ $c = 19.425(4)$ $\gamma = 90.00$
Volumen der Elementarzelle [Å ³]	1389.7(5)
Anzahl der Formeleinheiten (Z)	4
Berechnete Dichte [g·cm ⁻³]	1.316
Messtemperatur [°C]	20
Messgerät	Bruker Kappa APEX-II CCD area detector
Strahlung und Wellenlänge [Å]	Cu-K α , $\lambda = 1.54178$
Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹]	0.693
$F(000)$	576
Messbereich θ [°]	3.64 bis 57.84
Indexgrenzen	$-12 \leq h \leq 14$ $-4 \leq k \leq 5$ $-19 \leq l \leq 14$
Gemessene Reflexe	4275
Unabhängige Reflexe	1635
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	1170
Verfeinerungsmethode	Kleinste Fehlerquadrate
Daten / <i>restraints</i> / Parameter	1635 / 0 / 191
Max. <i>shift/standard uncertainty</i> (s. u.)	0.000
<i>R</i> -Werte [$I > 2\sigma(I)$] ^{a, b}	$R_1 = 0.0957$, $wR_2 = 0.0582$
<i>R</i> -Werte (alle Daten) ^{a, b}	$R_1 = 0.2166$, $wR_2 = 0.1680$
<i>Goof</i> ^c	1.097
Wichtungsschema	$a = 0.1415$, $b = 0.0000$
Restelektronendichte (max.; min.) [e·Å ⁻³]	0.411; -0.467
Vollständigkeit [%]	85.3

^a $R_1 = \sum ||F_0| - |F_c|| / \sum |F_0|$.

^b $wR_2 = \{ \sum [w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_0^2)^2] \}^{0.5}$; $w = 1 / [\sigma^2(F_0^2) + (a \cdot P)^2 + b \cdot P]$, $P = [\max(0, F_0^2) + 2F_c^2] / 3$.

^c $Goof = S = \{ [\sum w(F_0^2 - F_c^2)^2] / (m - n) \}^{0.5}$; $m =$ Anzahl der Reflexe, $n =$ Anzahl der Parameter.

(E)-1-Acetyl-3-(3-oxo-1,3-diphenylpropyliden)indolin-2-on (8b)

$C_{25}H_{19}NO_3$
381.42 g/mol

Laborjournal: # 187.

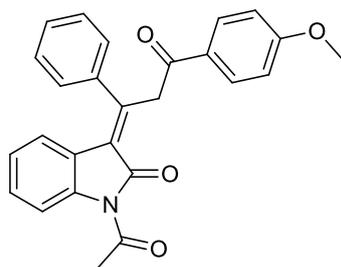
In einem 25 mL Rundkolben wurden 40 mg (0.12 mmol) 2,4-Diphenylpyrano[2,3-*b*]indol in 2 mL THF gelöst, mit 10 mg (0.12 mmol) Acetylchlorid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 90 min wurde der Reaktionsansatz mit Celite versetzt und das Lösungsmittel entfernt.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 14.0 mg (0.04 mmol, 33 %), blassgelbe Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 2.67 (s, 3 H), 4.96 (s, 2 H), 6.33 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.9, 1.6$ Hz, 1 H), 6.82 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.1$ Hz, 1 H), 7.20-7.23 (m, 1 H), 7.37-7.40 (m, 2 H), 7.42-7.50 (m, 6 H), 7.56-7.60 (m, 1 H), 8.00-8.03 (m, 2 H), 8.26 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.3, 0.8$ Hz, 1 H).

(E)-1-Acetyl-3-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-1-phenylpropyliden)indolin-2-on (8a)



$C_{26}H_{21}NO_4$
411.45 g/mol

Laborjournal: # 154, # 179, # 180.

In einem 25 mL Rundkolben wurden 40.0 mg (0.11 mmol) 2-(4-Anisyl)-4-phenylpyrano[2,3-*b*]indol in 2 mL THF gelöst, mit 10.0 mg (0.12 mmol) Acetylchlorid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 90 min wurde der Reaktionsansatz mit Celite versetzt und das Lösungsmittel entfernt.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 15.5 mg (37 μ mol 33 %), blassgelbe Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 2.67 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.92 (s, 2 H), 6.32 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.7, 7.7$ Hz, 1 H), 6.92-6.97 (m, 2 H), 7.21 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.9, 7.9$ Hz, 1 H), 7.36-7.39 (m, 2 H), 7.41-7.50 (m, 3 H), 7.97-8.01 (m, 2 H), 8.25 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 27.2 (CH_3), 46.7 (CH_2), 55.6 (CH_3), 113.9 (CH), 116.3 (CH), 123.1 (CH), 123.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 124.3 (CH), 125.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 126.9 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 130.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 130.6 (CH), 139.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 141.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 152.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 163.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 168.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 171.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 193.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

ESI-MS (m/z (%)): 845.3 ($[\text{2M}+\text{Na}^+]$, 20), 434.1 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, 20), 412.2 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, 100), 370 ($\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$, 10), 246 (8), 225 (5).

Schmelzpunkt: 189-191 $^\circ\text{C}$

IR [cm^{-1}]: $\tilde{\nu} = 2988$ (s), 2970 (s), 2922 (s), 2901 (s), 1732 (s), 1694 (s), 1678 (s), 1599 (s), 1576 (w), 1508 (w), 1456 (m), 1440 (w), 1413 (m), 1369 (s), 1346 (m), 1304 (s), 1277 (m), 1258 (s), 1223 (m), 1169 (s), 1157 (s), 1101 (s), 1070 (s), 1057 (s), 1035 (s), 1028 (s), 1016 (s), 995 (m), 981 (m), 965 (w), 940 (w), 904 (m), 878 (w), 835 (w), 829 (m), 800 (m), 781 (s), 750 (s), 702 (s), 690 (m), 651 (w), 642 (m), 610 (m), 602 (w).

Röntgenkristallstrukturanalyse:

Zur Verfeinerung des Modells wurden die Lösungsmittelmoleküle bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

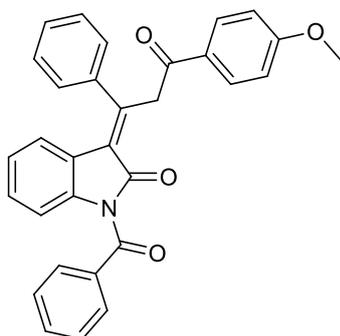
Kristallfarbe und -gestalt	blassgelbe Nadeln
Kristallabmessungen [mm]	0.20 · 0.20 · 0.05
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
Gitterparameter [Å, °]	$a = 9.4973(7)$ $\alpha = 101.855(3)$ $b = 11.0755(8)$ $\beta = 105.715(3)$ $c = 12.5884(9)$ $\gamma = 93.251(3)$
Volumen der Elementarzelle [Å ³]	1238.55(16)
Anzahl der Formeleinheiten (Z)	2
Berechnete Dichte [g·cm ⁻³]	1.103
Messtemperatur [°C]	23
Messgerät	Bruker Kappa APEX-II CCD area detector
Strahlung und Wellenlänge [Å]	Mo-K α , $\lambda = 0.71073$
Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹]	0.075
$F(000)$	432
Messbereich θ [°]	1.727 bis 25.497
Indexgrenzen	$-11 \leq h \leq 11$ $-13 \leq k \leq 13$ $-15 \leq l \leq 13$
Gemessene Reflexe	12538
Unabhängige Reflexe	4451
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	3828
Verfeinerungsmethode	kleinste Fehlerquadrate
Daten / restraints / Parameter	4451 / 0 / 283
Max. shift/standard uncertainty (s. u.)	0.000
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$] ^{a, b}	$R_1 = 0.0474$, $wR_2 = 0.1232$
R-Werte (alle Daten) ^{a, b}	$R_1 = 0.0417$, $wR_2 = 0.1195$
Goof ^c	1.060
Wichtungsschema	$a = 0.0643$, $b = 0.2532$
Restelektronendichte (max.; min.) [e·Å ⁻³]	0.235; -0.176
Vollständigkeit [%]	96.3

^a $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$.

^b $wR_2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{0.5}$; $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (a \cdot P)^2 + b \cdot P]$, $P = [\max(0, F_o^2) + 2F_c^2] / 3$.

^c $Goof = S = \{ [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (m - n) \}^{0.5}$; $m =$ Anzahl der Reflexe, $n =$ Anzahl der Parameter.

(E)-1-Benzoyl-3-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-1-phenylpropyliden)indolin-2-on (8c)



$C_{31}H_{23}NO_4$
473.52 g/mol

Laborjournal: # 170.

In einem 25 mL Rundkolben wurden 50.0 mg (0.14 mmol) 2-(4-Anisyl)-4-phenylpyrano[2,3-*b*]indol in 4 mL THF gelöst, mit 930 mg (6.62 mmol, ca. 50 Äq.) Acetylchlorid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 19 h wurde der Reaktionsansatz mit Celite versetzt und das Lösungsmittel entfernt.

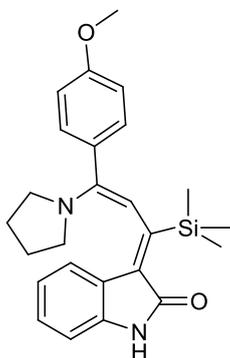
Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 13 mg, (27 μ mol, 19 %), blassgelber Feststoff.

ESI-MS (HR): $C_{31}H_{23}NO_4+H^+$ ber.: 474.1700, gef.: 474.1698.

Neben dem gewünschten Produkt entstehen 21 mg eines unbekanntes, chlorierten Produktes.

ESI-MS (HR): $C_{31}H_{22}^{35}ClNO_4+H^+$ ber.: 508.1310, gef.: 508.1308.

**(Z)-3-((Z)-3-(4-Methoxyphenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)-1-(trimethylsilyl)allyliden)indolin-2-on
(6)**C₂₅H₃₀N₂O₄Si

418.60 g/mol

Laborjournal: # 167.

In einem 10 mL Rundkolben wurden 50 mg (0.14 mmol) (Z)-3-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-(trimethylsilyl)prop-2-yliden)indolin-2-on gelöst in 3 mL Aceton vorgelegt. Es folgte die Zugabe von 102 mg (1.40 mmol) Pyrrolidin. Der Reaktionsansatz wurde 17.5 h lang bei Raumtemperatur gerührt, mit Dichlormethan und Celite versetzt, bevor das Lösungsmittel entfernt wurde.

Säulenchromatographie: Biotage, *n*-Hexan/Ethylacetat.

Ausbeute: 48.0 mg (0.11 mmol, 80 %).

Umkristallisation aus Ethanol: 21.0 mg (0.05 mmol, 36 %), schwarze Kristalle mit grünlichem Oberflächenschimmer.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.57 (s, 9 H), 1.78-1.83 (m, 4 H), 3.03-3.08 (m, 4 H), 3.87 (s, 3 H), 7.15-7.19 (m, 2 H), 7.26-7.31 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.46-7.50 (m, 1 H), 7.60 (d, *J*_{H-H} = 7.9 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*_{H-H} = 7.8 Hz, 1 H), 8.05-8.09 (m, 2 H), 8.78 (s, 1 H).

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ -1.9 (CH₃), 23.7 (CH₂), 44.8 (CH₂), 55.6 (CH₃), 105.2 (CH), 114.9 (CH), 118.8 (CH), 121.2 (CH), 123.2 (C_{quart.}), 123.4 (CH), 123.9 (C_{quart.}), 126.9 (C_{quart.}), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 150.4 (C_{quart.}), 151.9 (C_{quart.}), 153.7 (C_{quart.}), 161.6 (C_{quart.}), 161.9 (C_{quart.}).

ESI-MS (*m/z* (%)): 418.3 ([M+H⁺], 100), 403.2 ([M⁺-CH₃], 23), 347.1 (74).

Schmelzpunkt: 185 °C

Röntgenkristallstrukturanalyse:

Kristallfarbe und -gestalt	tiefröte Kristalle mit grünlichem Oberflächenglanz
Kristallabmessungen [mm]	0.40 · 0.30 · 0.30
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
Gitterparameter [Å, °]	$a = 10.5284(19)$ $\alpha = 106.880(4)$ $b = 11.540(2)$ $\beta = 100.093(4)$ $c = 11.588(2)$ $\gamma = 110.855(4)$
Volumen der Elementarzelle [Å ³]	1196.4(4)
Anzahl der Formeleinheiten (Z)	2
Berechnete Dichte [g·cm ⁻³]	1.168
Messtemperatur [°C]	23
Messgerät	Bruker Kappa APEX-II CCD area detector
Strahlung und Wellenlänge [Å]	Mo-K α , $\lambda = 0.71073$
Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹]	0.122
$F(000)$	450
Messbereich θ [°]	1.93 bis 31.29
Indexgrenzen	$-15 \leq h \leq 15$ $-16 \leq k \leq 16$ $-16 \leq l \leq 16$
Gemessene Reflexe	16830
Unabhängige Reflexe	7667
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	5205
Verfeinerungsmethode	Kleinste Fehlerquadrate
Daten / <i>restraints</i> / Parameter	7667 / 0 / 275
Max. <i>shift/standard uncertainty</i> (s. u.)	0.041
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$] ^{a, b}	$R_1 = 0.0851$, $wR_2 = 0.1995$
R-Werte (alle Daten) ^{a, b}	$R_1 = 0.0593$, $wR_2 = 0.1770$
<i>Goof</i> ^c	1.061
Wichtungsschema	$a = 0.1000$, $b = 0.0000$
Restelektronendichte (max.; min.) [e·Å ⁻³]	0.328; -0.509
Vollständigkeit [%]	98.1

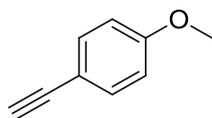
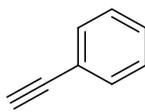
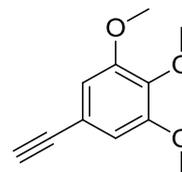
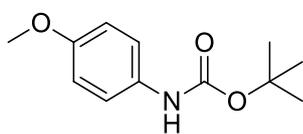
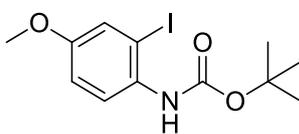
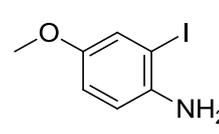
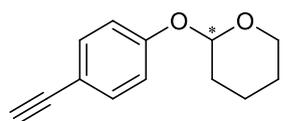
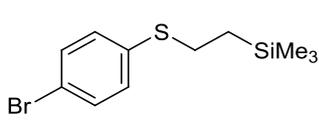
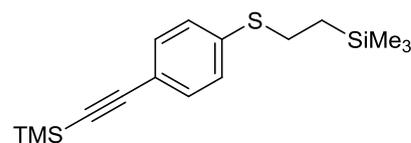
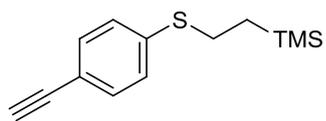
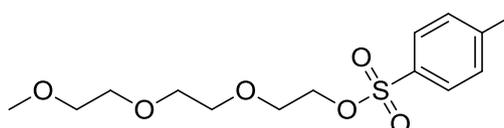
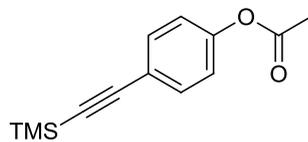
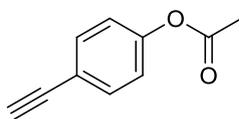
^a $R_1 = \sum ||F_0| - |F_c|| / \sum |F_0|$.

^b $wR_2 = \{ \sum [w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_0^2)^2] \}^{0.5}$; $w = 1 / [\sigma^2(F_0^2) + (a \cdot P)^2 + b \cdot P]$, $P = [\max(0, F_0^2) + 2F_c^2] / 3$.

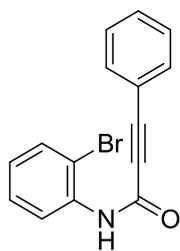
^c $Goof = S = \{ [\sum w(F_0^2 - F_c^2)^2] / (m - n) \}^{0.5}$; $m =$ Anzahl der Reflexe, $n =$ Anzahl der Parameter.

7 Molekülverzeichnis

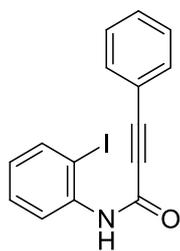
7.1 Vorläufer

**1a****1b****1c****1d****1e****1f****1g****1h****1i****1j****1k****1l****1m**

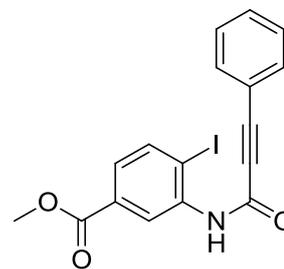
7.2 Propiolsäureamide



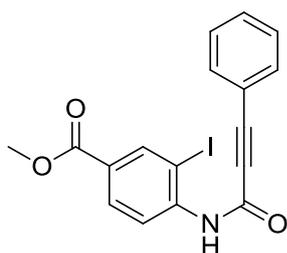
2a



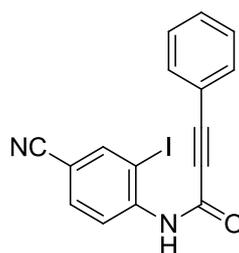
2b



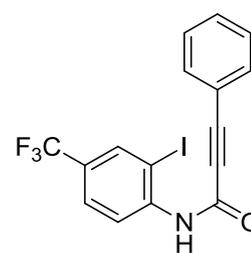
2c



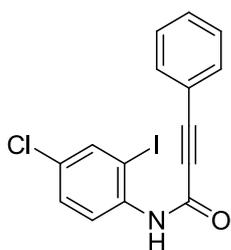
2d



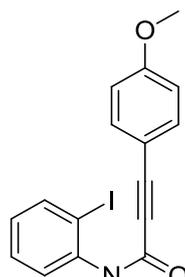
2e



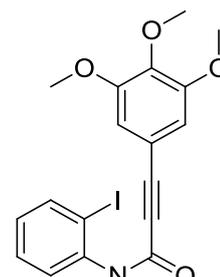
2f



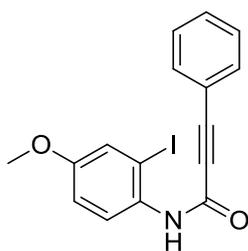
2g



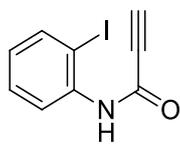
2h



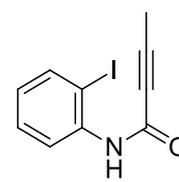
2i



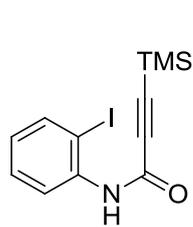
2j



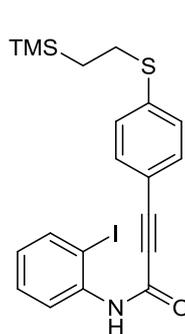
2k



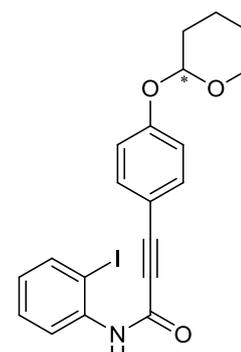
2l



2m

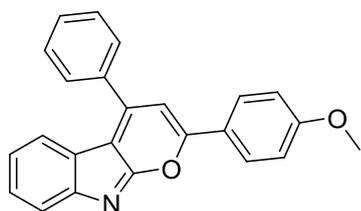


2n

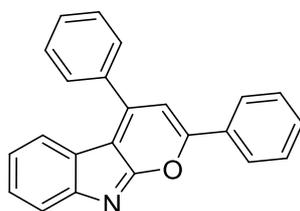


2o

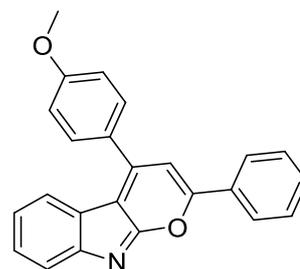
7.3 Pyranoindole



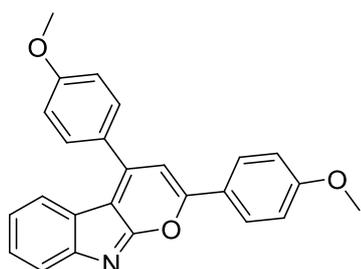
4a



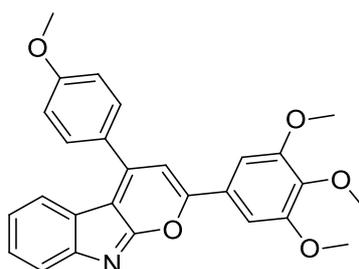
4b



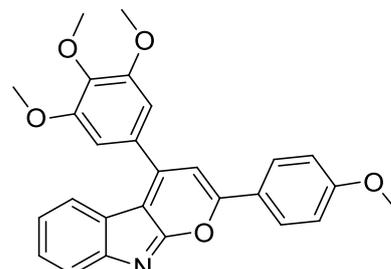
4c



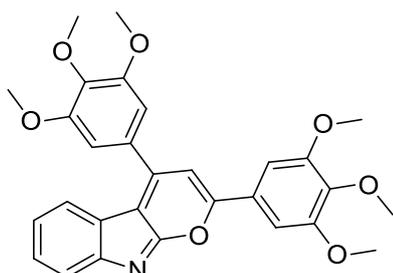
4d



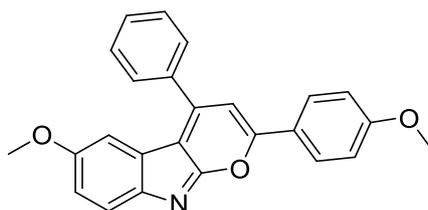
4e



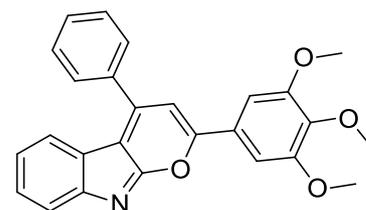
4f



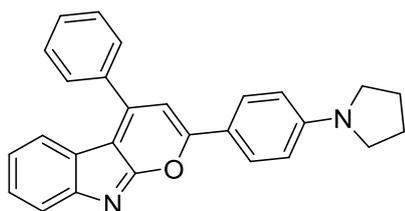
4g



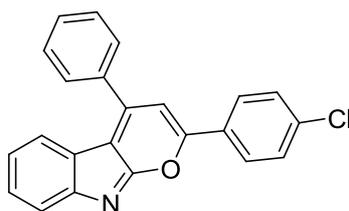
4h



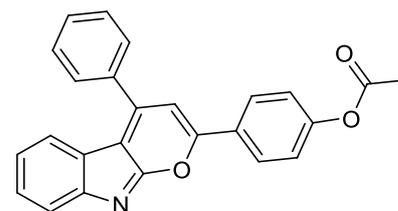
4i



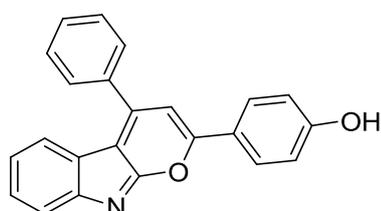
4j



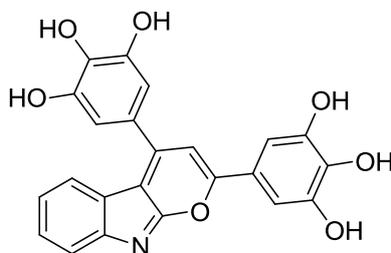
4k



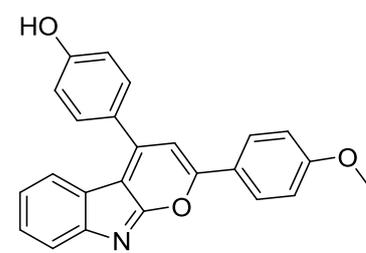
4l



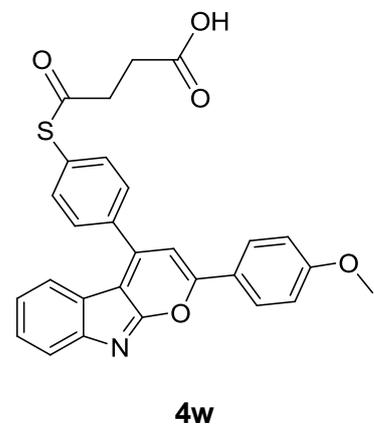
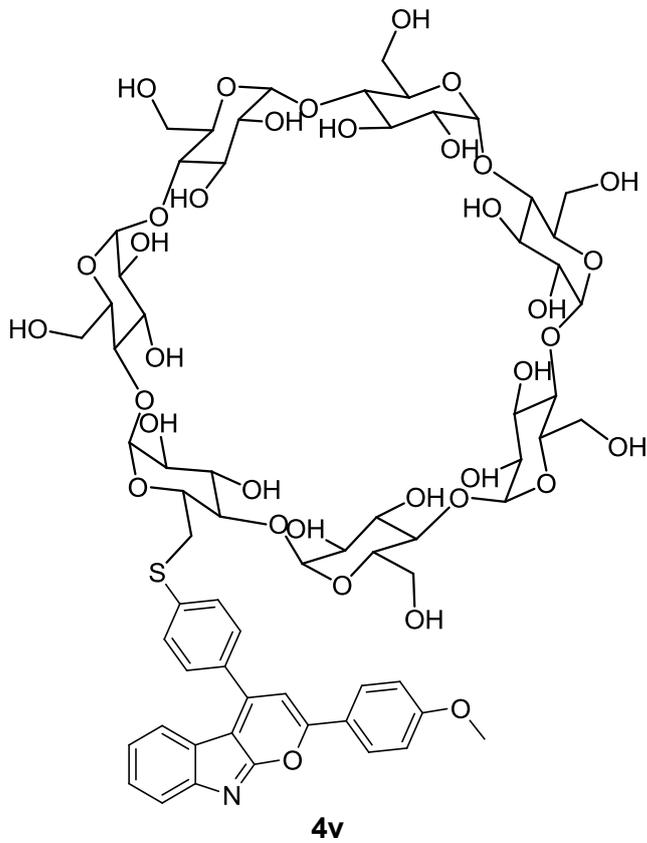
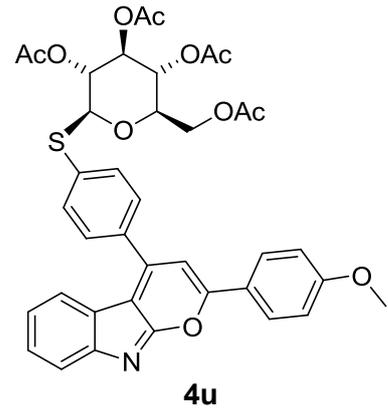
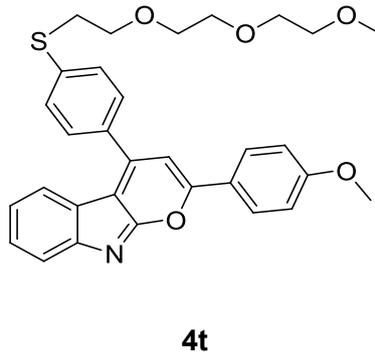
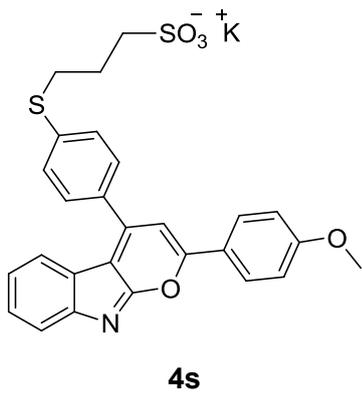
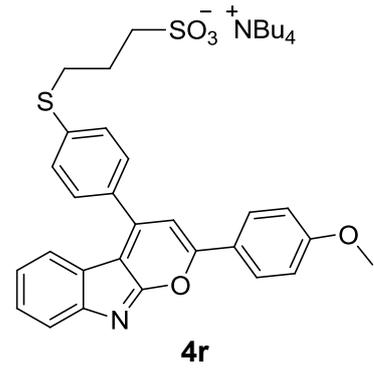
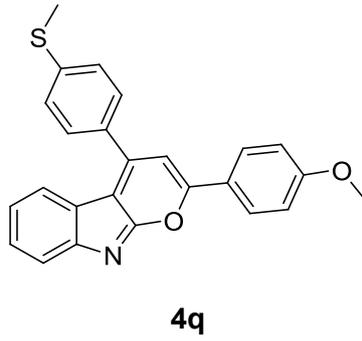
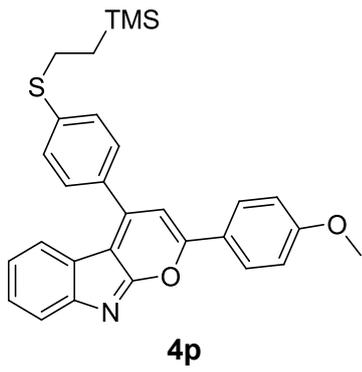
4m

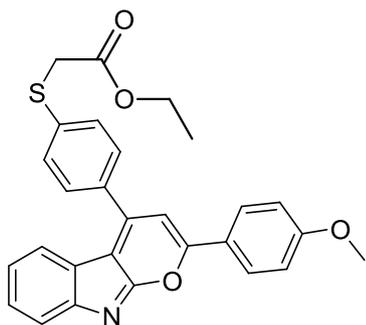
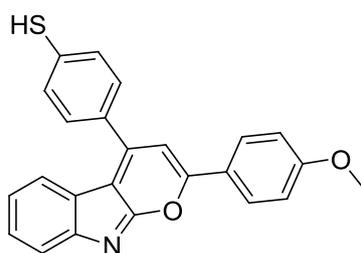
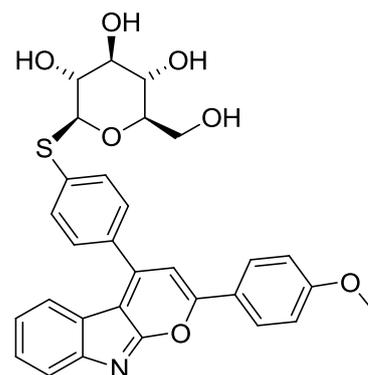
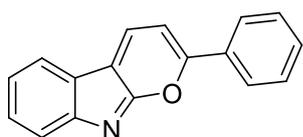
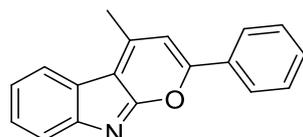
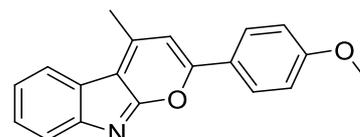
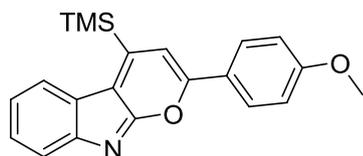
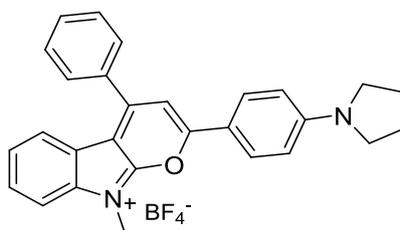


4n

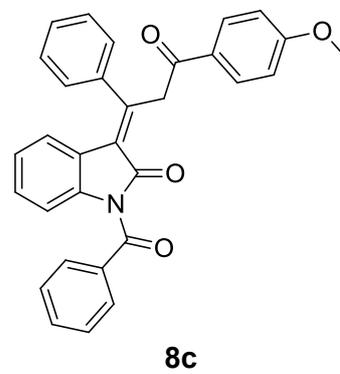
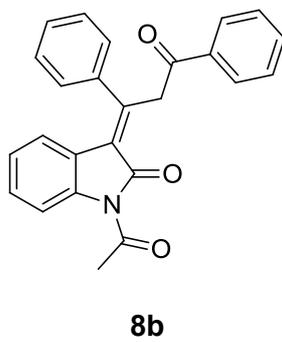
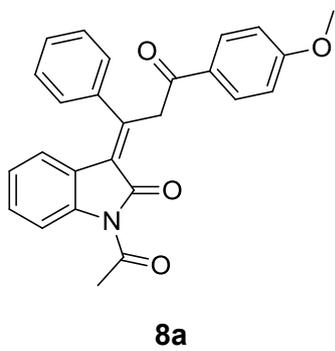
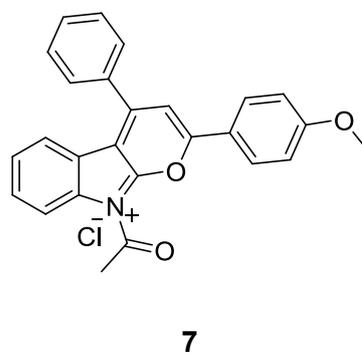
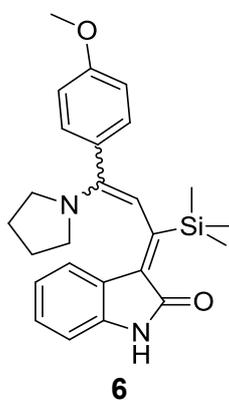
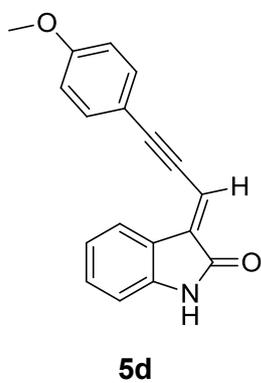
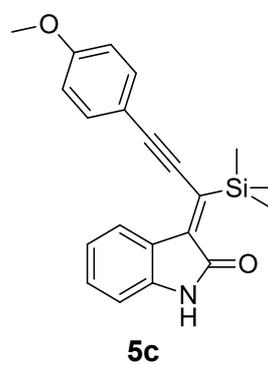
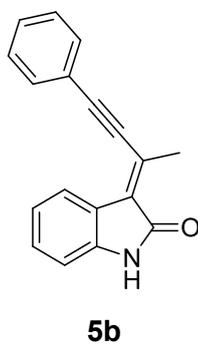
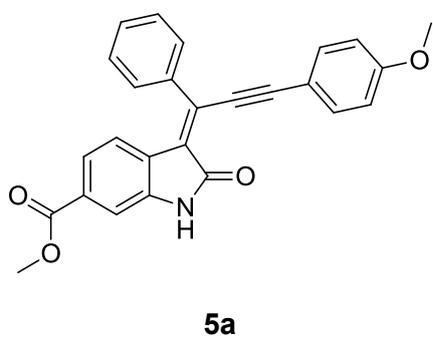
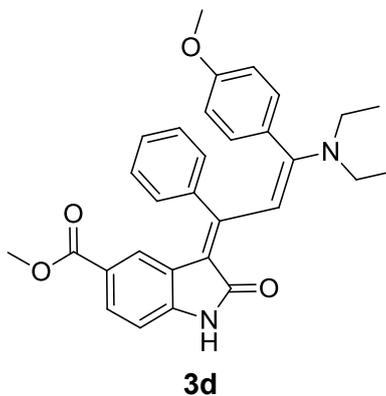
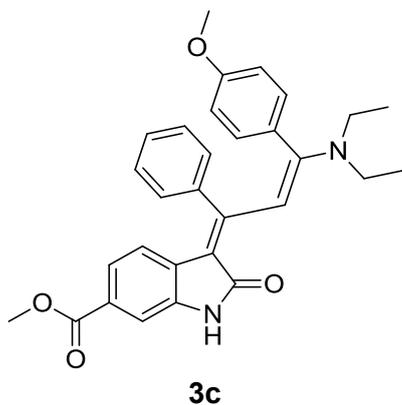


4o



**4x****4y****4z****4A****4B****4C****4D****4E**

7.4 Andere Produkte



8 Anhang

8.1 Tabellen zu Berechnung der Komplexbildungskonstanten (Kapitel 4.2.9)

Tabelle 17: Konzentrationen und berechnete –Bildungskonstanten der einzelnen Messwerte der Titrationsreihe von **4a** mit Zinktriflat in Acetonitril.

#	Zn ²⁺ / 4a	Abs. _{426 nm}	[ML ₂]	K	Abs. _{390 nm}	[ML ₂]	K
1	0.05	0.387	4.03 · 10 ⁻⁷	5.14 · 10 ⁸	0.607	1.08 · 10 ⁻⁶	4.49 · 10 ⁹
2	0.1	0.399	1.27 · 10 ⁻⁶	1.19 · 10 ⁹	0.586	2.20 · 10 ⁻⁶	5.77 · 10 ⁹
3	0.125	0.416	2.53 · 10 ⁻⁶	4.44 · 10 ⁹	0.586	2.17 · 10 ⁻⁶	2.68 · 10 ⁹
4	0.25	0.462	5.99 · 10 ⁻⁶	1.94 · 10 ¹⁰	0.511	6.19 · 10 ⁻⁶	2.56 · 10 ¹⁰
5	0.3	0.495	8.49 · 10 ⁻⁶	1.06 · 10 ¹²	0.467	8.55 · 10 ⁻⁶	1.69 · 10 ¹³
6	0.375	0.524	1.07 · 10 ⁻⁵	2.83 · 10 ¹³	0.447	9.58 · 10 ⁻⁶	9.94 · 10 ¹⁰
7	0.4	0.522	1.05 · 10 ⁻⁵	2.22 · 10 ¹¹	0.438	1.01 · 10 ⁻⁵	1.10 · 10 ¹¹
8	0.45	0.539	1.18 · 10 ⁻⁵	4.46 · 10 ¹¹	0.422	1.09 · 10 ⁻⁵	1.27 · 10 ¹¹
9	0.5	0.547	1.23 · 10 ⁻⁵	4.47 · 10 ¹¹	0.416	1.12 · 10 ⁻⁵	1.01 · 10 ¹¹
10	0.55	0.547	1.24 · 10 ⁻⁵	2.74 · 10 ¹¹	0.409	1.16 · 10 ⁻⁵	1.02 · 10 ¹¹
11	0.6	0.556	1.31 · 10 ⁻⁵	5.83 · 10 ¹¹	0.413	1.14 · 10 ⁻⁵	6.18 · 10 ¹⁰
12	0.65	0.559	1.33 · 10 ⁻⁵	6.95 · 10 ¹¹	0.411	1.15 · 10 ⁻⁵	5.56 · 10 ¹⁰
13	0.7	0.561	1.34 · 10 ⁻⁵	7.40 · 10 ¹¹	0.407	1.17 · 10 ⁻⁵	5.66 · 10 ¹⁰
14	0.75	0.558	1.32 · 10 ⁻⁵	3.56 · 10 ¹¹	0.402	1.20 · 10 ⁻⁵	6.19 · 10 ¹⁰
15	1	0.558	1.32 · 10 ⁻⁵	1.94 · 10 ¹¹	0.403	1.19 · 10 ⁻⁵	3.34 · 10 ¹⁰
16	2	0.596	1.61 · 10 ⁻⁵	2.93 · 10 ¹⁰	0.415	1.13 · 10 ⁻⁵	7.17 · 10 ⁹
17	5	0.614	1.74 · 10 ⁻⁵	3.49 · 10 ⁹	0.423	1.09 · 10 ⁻⁵	1.83 · 10 ⁹
18	10	0.590	1.56 · 10 ⁻⁵	7.80 · 10 ⁹	0.408	1.17 · 10 ⁻⁵	1.64 · 10 ⁹
19	50	0.614	1.74 · 10 ⁻⁵	3.14 · 10 ⁸	0.428	1.06 · 10 ⁻⁵	1.43 · 10 ⁸

$K = 3.39 \cdot 10^{12}$
 $K = 1.93 \cdot 10^{12}$

Für den Mittelwert von *K* herangezogene Einträge: # 1-9

Tabelle 18: Ermittelte und für die Berechnung angepasste Extinktionskoeffizienten von **4a** und Zn^{II}L₂ in Acetonitril.

	aus Messung bestimmt		angepasst	
	ε ₄₂₆	ε ₃₉₀	ε ₄₂₆	ε ₃₉₀
4a	13400	22000	13400	22000
Zn ^{II} L ₂	38400	29200	40140	25240

Tabelle 19: Komplekonzentrationen und berechnete –Bildungskonstanten der einzelnen Messwerte der Titrationsreihe von **4a** mit Aluminiumtriflat in Ethylacetat.

#	Al ³⁺ / 4a	Abs. _{.446nm}	[ML ₂]	K	Abs. _{.392 nm}	[ML ₂]	K	
1	0.05	0.289	$1.36 \cdot 10^{-6}$	$3.40 \cdot 10^{10}$	0.574	$1.70 \cdot 10^{-6}$	$-9.93 \cdot 10^9$	
2	0.1	0.356	$2.85 \cdot 10^{-6}$	$1.30 \cdot 10^{13}$	0.547	$2.85 \cdot 10^{-6}$	$6.48 \cdot 10^{12}$	
3	0.15	0.408	$4.01 \cdot 10^{-6}$	$3.55 \cdot 10^{10}$	0.519	$4.09 \cdot 10^{-6}$	$5.32 \cdot 10^{10}$	
4	0.2	0.470	$5.38 \cdot 10^{-6}$	$5.43 \cdot 10^{10}$	0.489	$5.38 \cdot 10^{-6}$	$5.37 \cdot 10^{10}$	
5	0.23	0.510	$6.28 \cdot 10^{-6}$	$9.01 \cdot 10^{10}$	0.473	$6.08 \cdot 10^{-6}$	$4.81 \cdot 10^{10}$	
6	0.26	0.550	$7.17 \cdot 10^{-6}$	$1.48 \cdot 10^{11}$	0.450	$7.07 \cdot 10^{-6}$	$9.98 \cdot 10^{10}$	
7	0.3	0.587	$8.00 \cdot 10^{-6}$	$9.24 \cdot 10^{10}$	0.432	$7.85 \cdot 10^{-6}$	$6.82 \cdot 10^{10}$	
8	0.33	0.632	$8.99 \cdot 10^{-6}$	$1.93 \cdot 10^{11}$	0.421	$8.34 \cdot 10^{-6}$	$5.59 \cdot 10^{10}$	
9	0.36	0.684	$1.02 \cdot 10^{-5}$	$1.49 \cdot 10^{12}$	0.402	$9.15 \cdot 10^{-6}$	$7.89 \cdot 10^{10}$	
10	0.4	0.708	$1.07 \cdot 10^{-5}$	$2.95 \cdot 10^{11}$	0.391	$9.65 \cdot 10^{-6}$	$6.53 \cdot 10^{10}$	
11	0.45	0.749	$1.16 \cdot 10^{-5}$	$3.37 \cdot 10^{11}$	0.365	$1.08 \cdot 10^{-5}$	$1.06 \cdot 10^{11}$	
12	0.5	0.789	$1.25 \cdot 10^{-5}$	$5.65 \cdot 10^{11}$	0.350	$1.14 \cdot 10^{-5}$	$1.29 \cdot 10^{11}$	
13	0.55	0.818	$1.31 \cdot 10^{-5}$	$1.05 \cdot 10^{12}$	0.339	$1.19 \cdot 10^{-5}$	$1.43 \cdot 10^{11}$	
14	0.6	0.833	$1.35 \cdot 10^{-5}$	$1.50 \cdot 10^{12}$	0.330	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$1.71 \cdot 10^{11}$	
15	0.7	0.840	$1.36 \cdot 10^{-5}$	$1.35 \cdot 10^{12}$	0.326	$1.24 \cdot 10^{-5}$	$1.27 \cdot 10^{11}$	
16	1	0.841	$1.36 \cdot 10^{-5}$	$6.24 \cdot 10^{11}$	0.325	$1.25 \cdot 10^{-5}$	$6.46 \cdot 10^{10}$	
17	2.5	0.848	$1.38 \cdot 10^{-5}$	$3.07 \cdot 10^{11}$	0.330	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$1.34 \cdot 10^{10}$	
18	5	0.840	$1.36 \cdot 10^{-5}$	$6.59 \cdot 10^{10}$	0.326	$1.25 \cdot 10^{-5}$	$7.40 \cdot 10^9$	
19	50	0.846	$1.38 \cdot 10^{-5}$	$1.02 \cdot 10^{10}$	0.327	$1.24 \cdot 10^{-5}$	$6.53 \cdot 10^8$	
				$K = 1.36 \cdot 10^{12}$				
					$K = 6.02 \cdot 10^{11}$			

Für den Mittelwert von *K* herangezogene Einträge: # 1-12Tabelle 20: Ermittelte und für die Berechnung angepasste Extinktionskoeffizienten von **4a** und Al^{III}L₂ in Ethylacetat.

	aus Messung bestimmt		angepasst	
	ε ₄₄₆	ε ₃₉₂	ε ₄₄₆	ε ₃₉₂
4a	8000	21500	8000	21500
Al ^{III} L ₂	59000	22800	60930	19990

Tabelle 21: Komplexkonzentrationen und berechnete –Bildungskonstanten der einzelnen Messwerte der Titrationsreihe von **4a** mit Aluminiumtriflat in Acetonitril.

#	Al ³⁺ / 4a	Abs. _{.445 nm}	[ML ₂]	K	Abs. _{.390 nm}	[ML ₂]	K
1	0.05	0.297	7.37·10 ⁻⁷	1.47·10 ⁹	0.555	7.52·10 ⁻⁷	1.53·10 ⁹
2	0.1	0.352	2.00·10 ⁻⁶	3.89·10 ⁹	0.524	2.34·10 ⁻⁶	7.99·10 ⁹
3	0.15	0.435	3.90·10 ⁻⁶	2.43·10 ¹⁰	0.492	3.95·10 ⁻⁶	2.88·10 ¹⁰
4	0.2	0.488	5.10·10 ⁻⁶	2.54·10 ¹⁰	0.468	5.17·10 ⁻⁶	2.94·10 ¹⁰
5	0.23	0.532	6.12·10 ⁻⁶	5.37·10 ¹⁰	0.447	6.23·10 ⁻⁶	7.56·10 ¹⁰
6	0.26	0.589	7.41·10 ⁻⁶	2.85·10 ¹³	0.428	7.19·10 ⁻⁶	1.61·10 ¹¹
7	0.3	0.628	8.31·10 ⁻⁶	2.45·10 ¹¹	0.407	8.26·10 ⁻⁶	1.96·10 ¹¹
8	0.33	0.671	9.30·10 ⁻⁶	8.73·10 ¹¹	0.387	9.28·10 ⁻⁶	7.56·10 ¹¹
9	0.36	0.709	1.02·10 ⁻⁵	1.57·10 ¹²	0.368	1.03·10 ⁻⁵	4.02·10 ¹³
10	0.4	0.753	1.12·10 ⁻⁵	1.26·10 ¹²	0.354	1.09·10 ⁻⁵	5.11·10 ¹¹
11	0.45	0.824	1.28·10 ⁻⁵	5.53·10 ¹³	0.323	1.25·10 ⁻⁵	3.06·10 ¹²
12	0.5	0.853	1.35·10 ⁻⁵	7.20·10 ¹²	0.312	1.31·10 ⁻⁵	2.01·10 ¹²
13	0.55	0.850	1.34·10 ⁻⁵	1.97·10 ¹²	0.310	1.32·10 ⁻⁵	1.19·10 ¹²
14	0.6	0.850	1.34·10 ⁻⁵	1.22·10 ¹²	0.310	1.32·10 ⁻⁵	7.41·10 ¹¹
15	0.7	0.852	1.34·10 ⁻⁵	8.06·10 ¹¹	0.311	1.31·10 ⁻⁵	3.85·10 ¹¹
16	1	0.850	1.34·10 ⁻⁵	3.09·10 ¹¹	0.309	1.32·10 ⁻⁵	2.05·10 ¹¹
17	2	0.854	1.35·10 ⁻⁵	1.30·10 ¹¹	0.310	1.32·10 ⁻⁵	6.49·10 ¹⁰
18	2.5	0.848	1.33·10 ⁻⁵	6.94·10 ¹⁰	0.309	1.32·10 ⁻⁵	5.18·10 ¹⁰
19	5	0.858	1.36·10 ⁻⁵	5.99·10 ¹⁰	0.315	1.29·10 ⁻⁵	1.45·10 ¹⁰
20	50	0.861	1.36·10 ⁻⁵	6.49·10 ⁹	0.318	1.28·10 ⁻⁵	1.06·10 ⁹

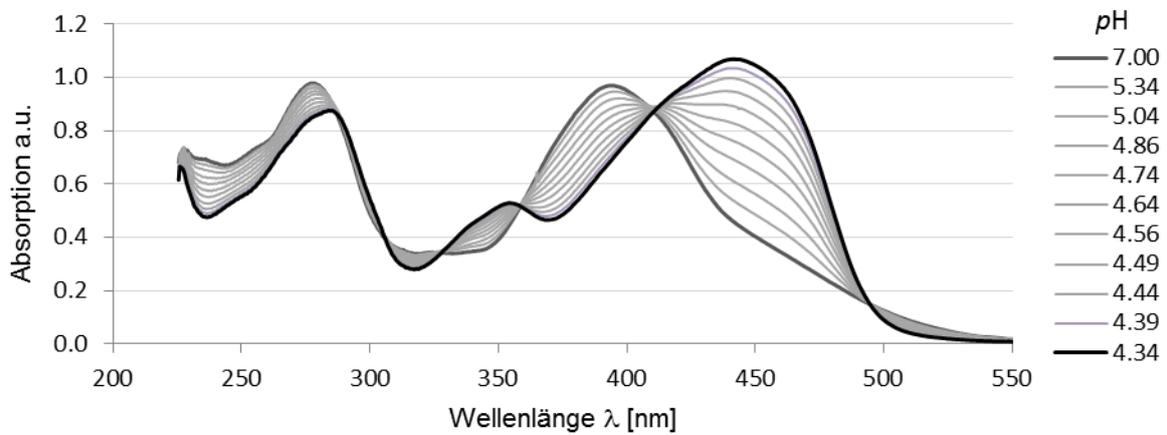
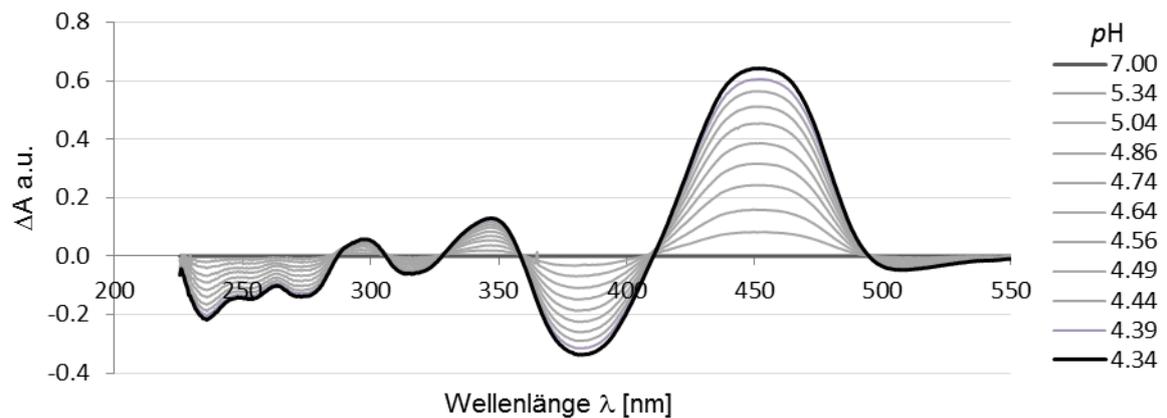
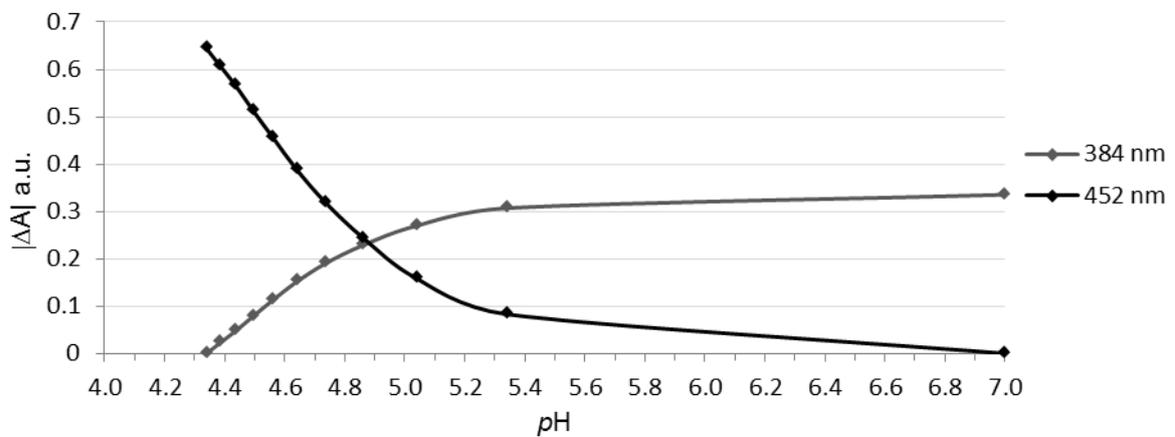
$K = 7.92 \cdot 10^{12}$
 $K = 3.92 \cdot 10^{12}$

Für den Mittelwert von *K* herangezogene Einträge: # 1-12Tabelle 22: Ermittelte und für die Berechnung angepasste Extinktionskoeffizienten von **4a** und Al^{III}L₂ in Acetonitril.

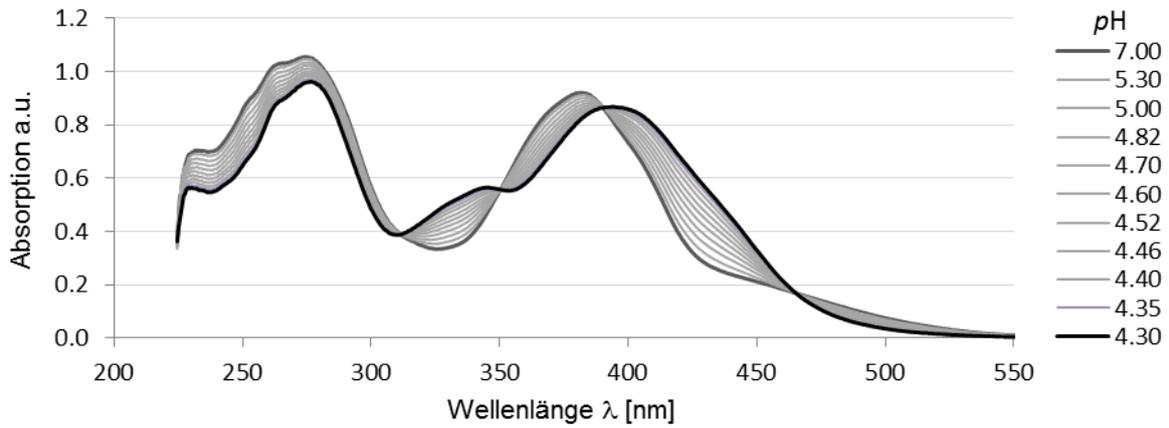
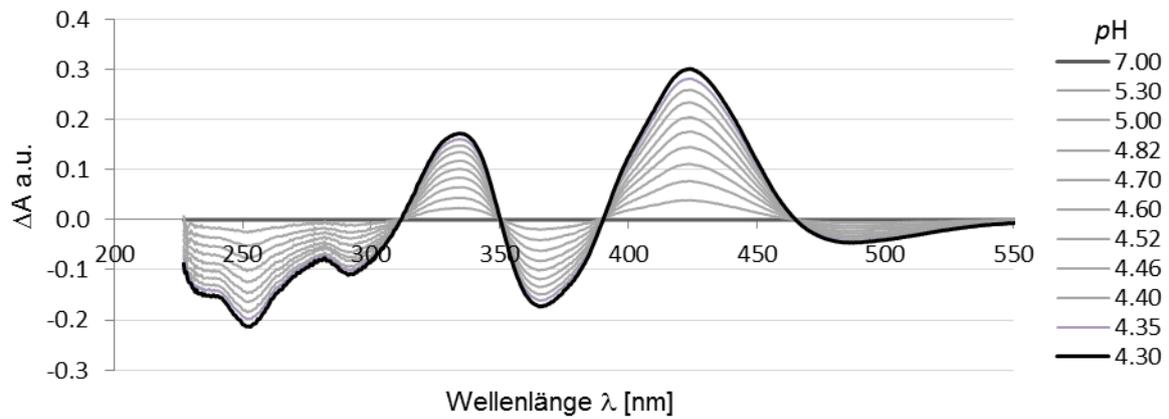
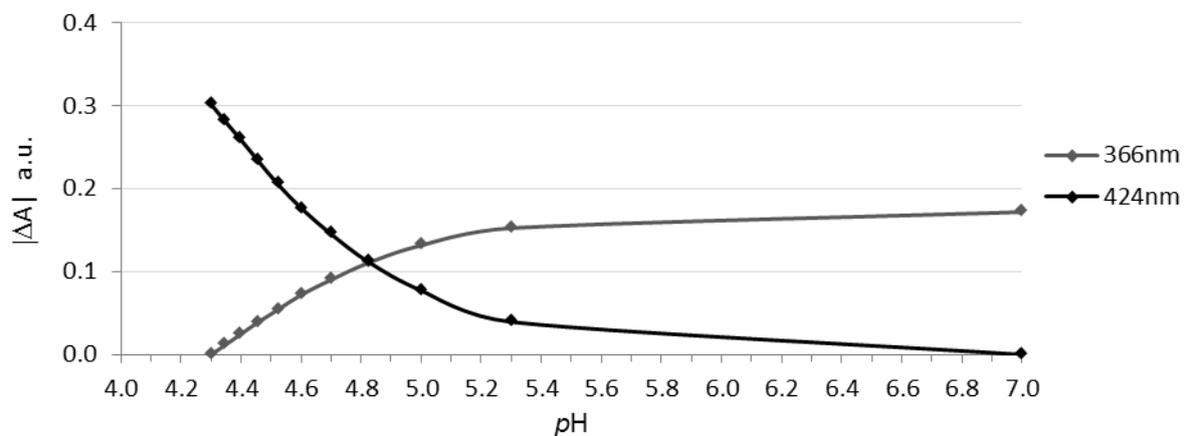
	aus Messung bestimmt		angepasst	
	ε ₄₄₅	ε ₃₉₀	ε ₄₄₅	ε ₃₉₀
4a	9300	22000	9300	20000
Al ^{III} L ₂	59900	21900	62270	20260

8.2 Titrationspektren zu Kapitel 4.2.3

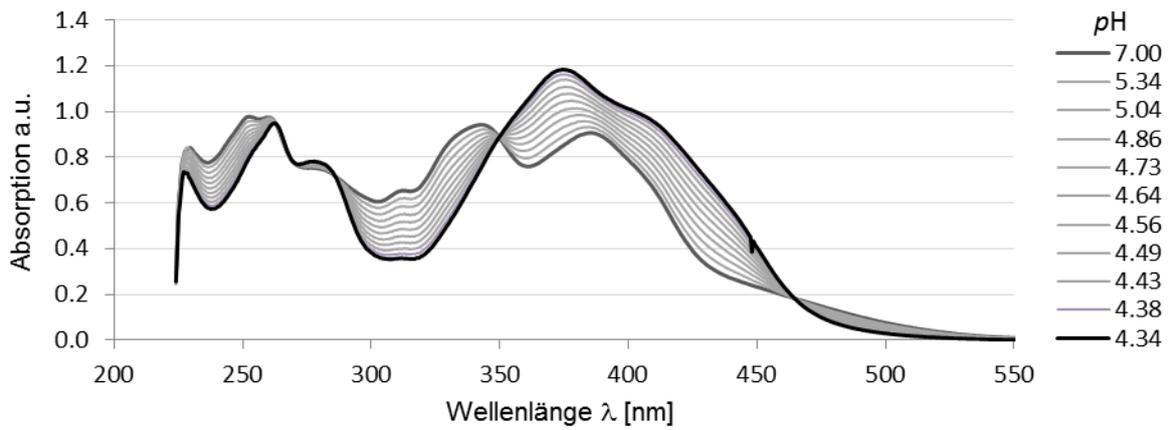
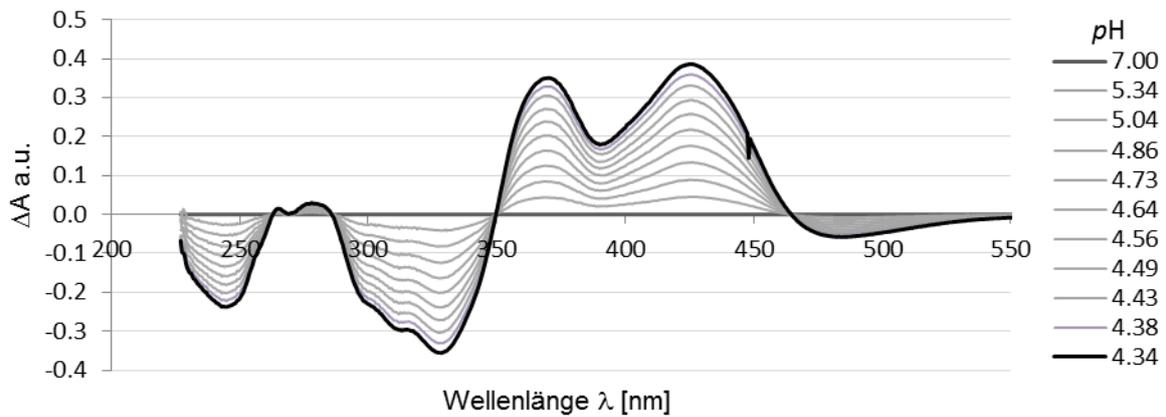
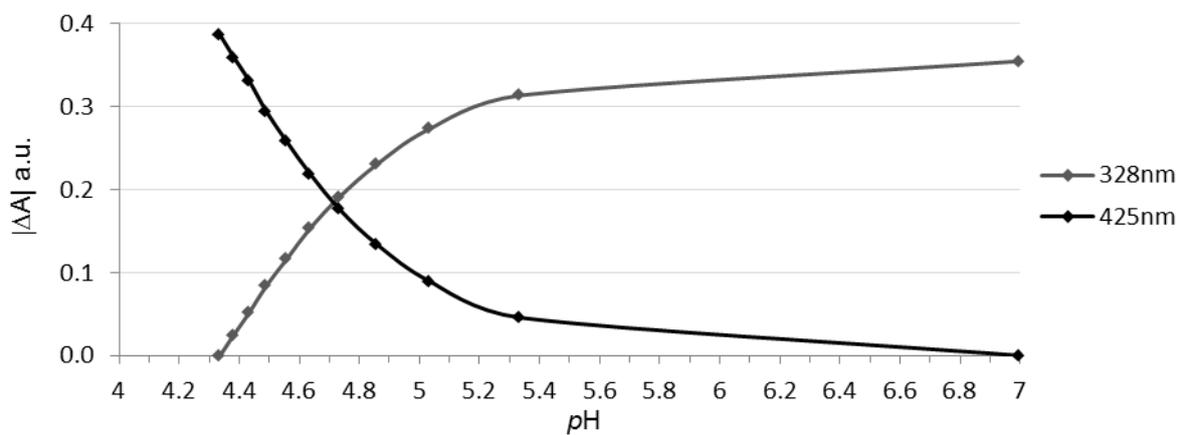
4a

Diagramm 55: Titrationspektren von Pyranoindol **4a** ($4.57 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 gegen TFA.Diagramm 56: Differenzspektren der Titration von Pyranoindol **4a** gegen TFA.Diagramm 57: Auftragung der Beträge der Differenzbanden zur graphischen Ermittlung des pK_S von Pyranoindol **4a**.

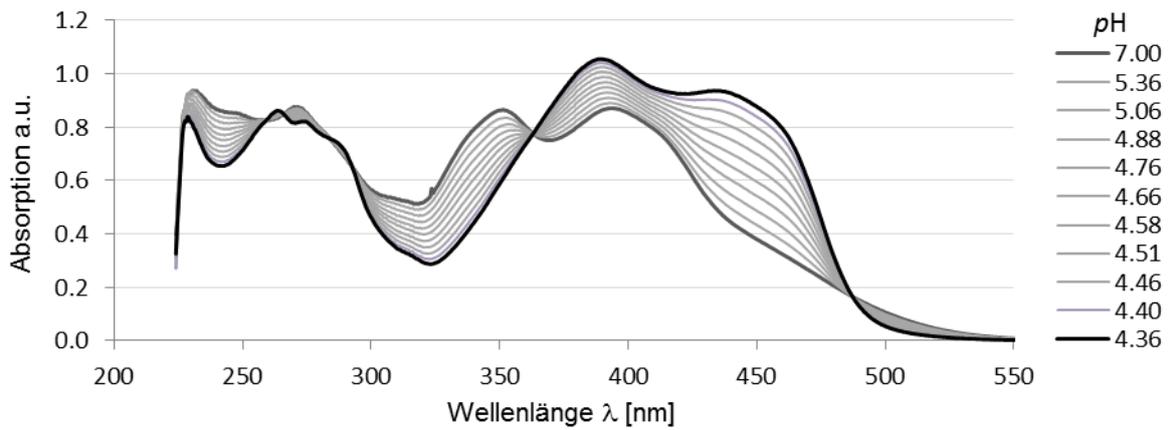
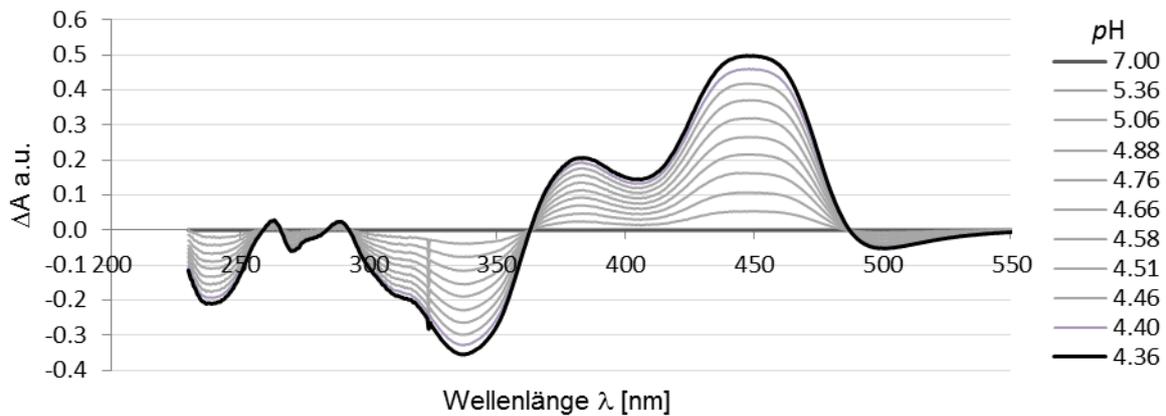
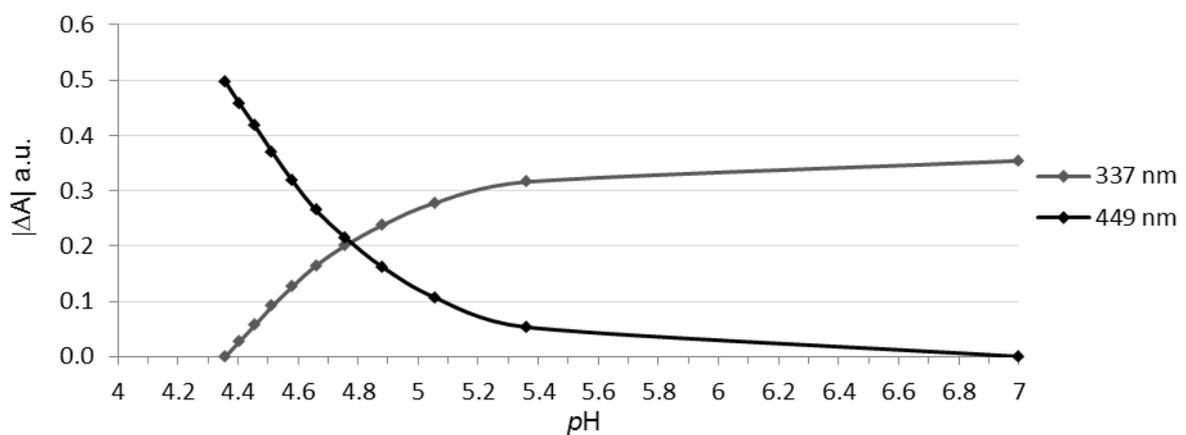
4b

Diagramm 58: Titrationspektren von Pyranoindol **4b** ($5.00 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 gegen TFA.Diagramm 59: Differenzspektren der Titration von Pyranoindol **4b** gegen TFA.Diagramm 60: Auftragung der Beträge der Differenzbanden zur graphischen Ermittlung des pK_S von Pyranoindol **4b**.

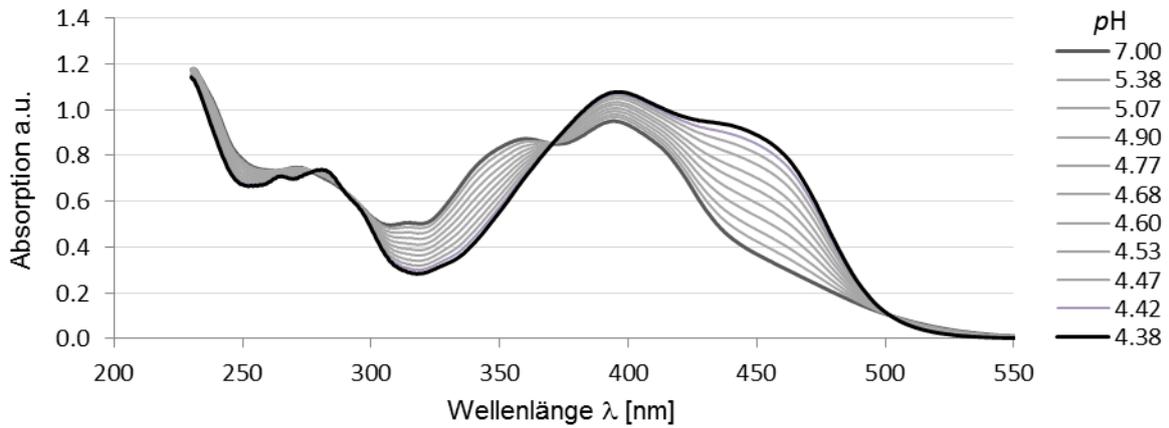
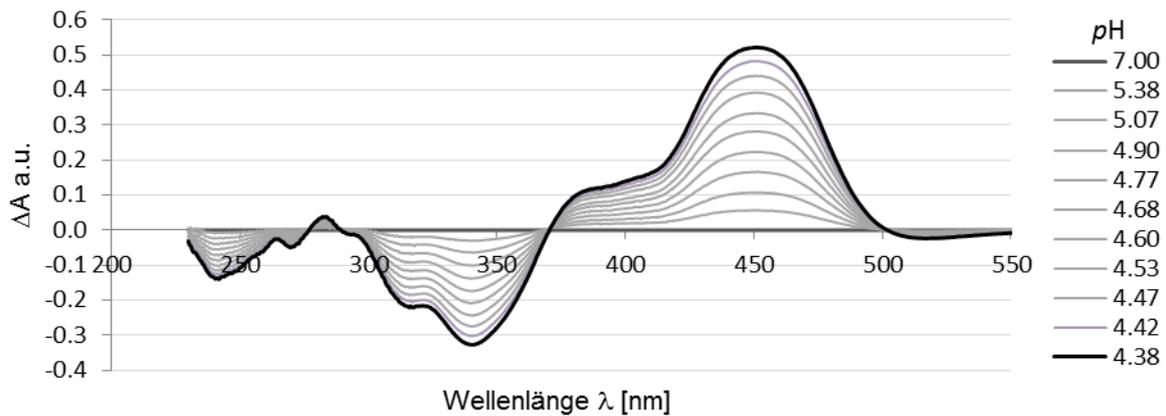
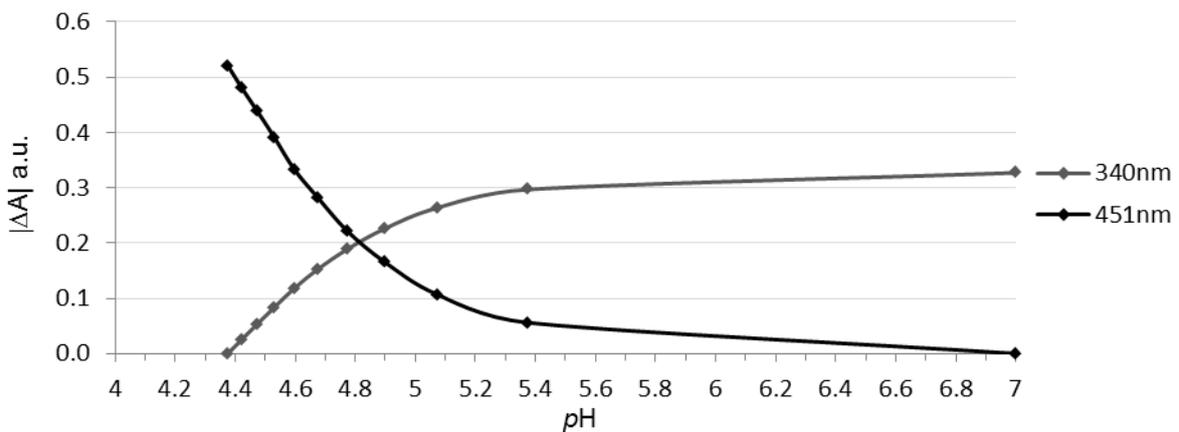
4c

Diagramm 61: Titrationspektren von Pyranoindol **4c** ($4.61 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 gegen TFA.Diagramm 62: Differenzspektren der Titration von Pyranoindol **4c** gegen TFA.Diagramm 63: Auftragung der Beträge der Differenzbanden zur graphischen Ermittlung des pK_s von Pyranoindol **4c**.

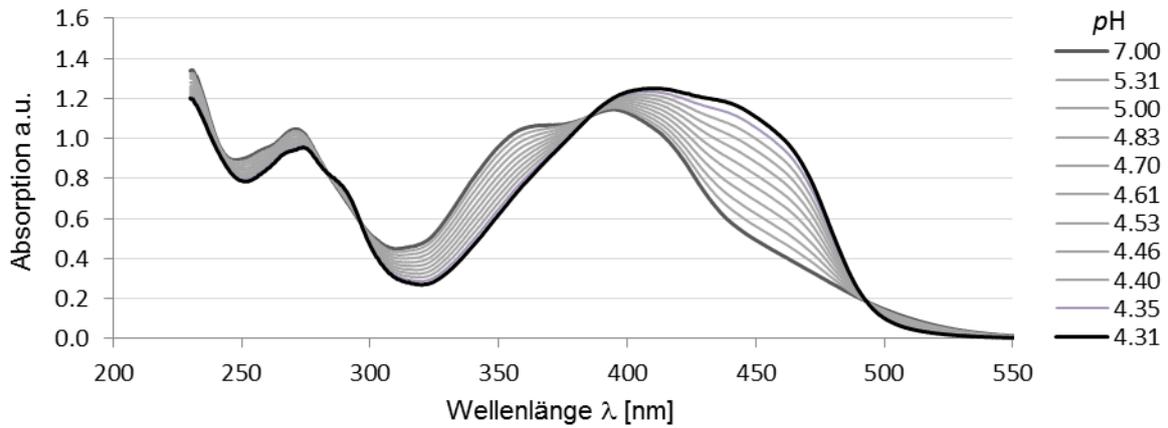
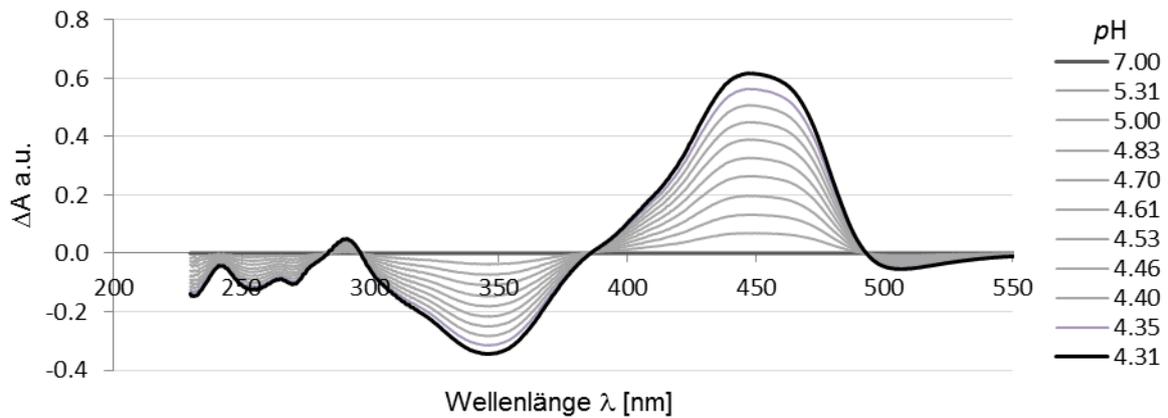
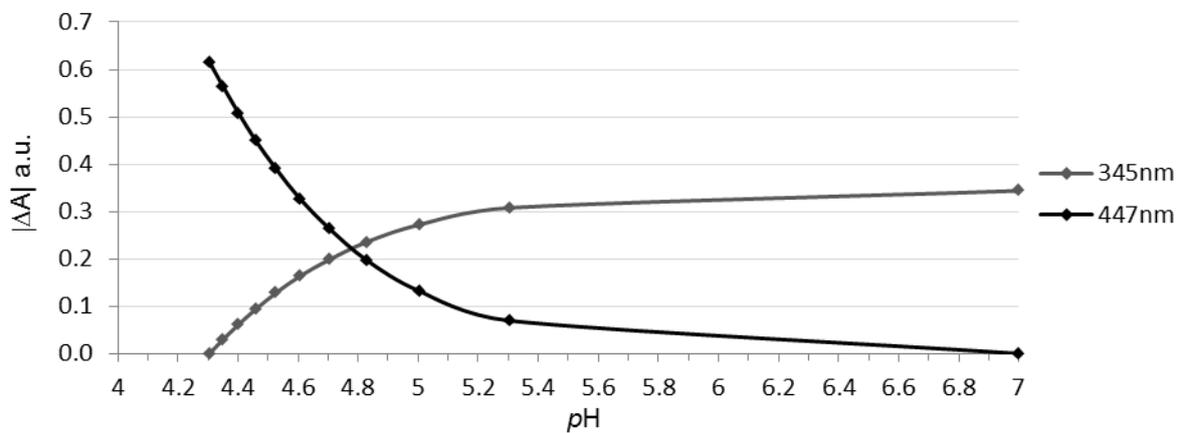
4d

Diagramm 64: Titrationspektren von Pyranoindol **4d** ($4.37 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 gegen TFA.Diagramm 65: Differenzspektren der Titration von Pyranoindol **4d** gegen TFA.Diagramm 66: Auftragung der Beträge der Differenzbanden zur graphischen Ermittlung des pK_S von Pyranoindol **4d**.

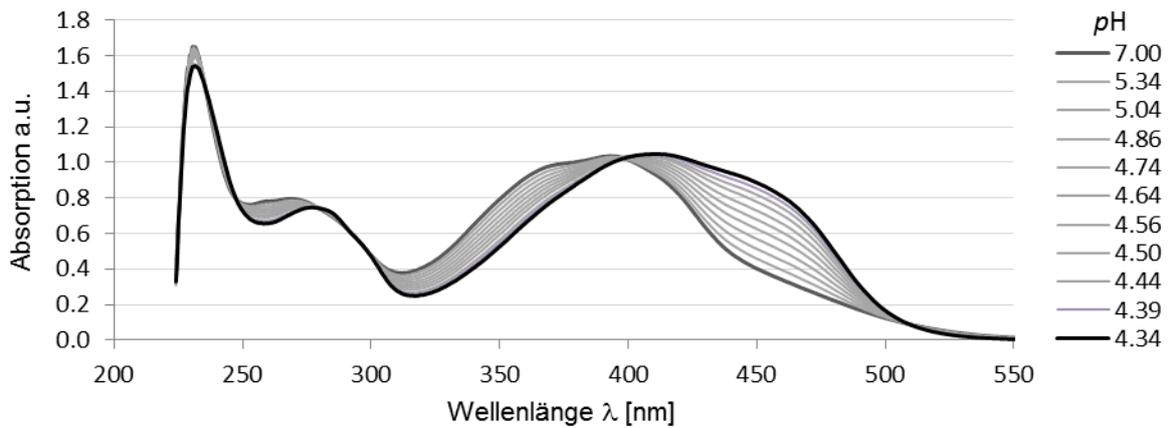
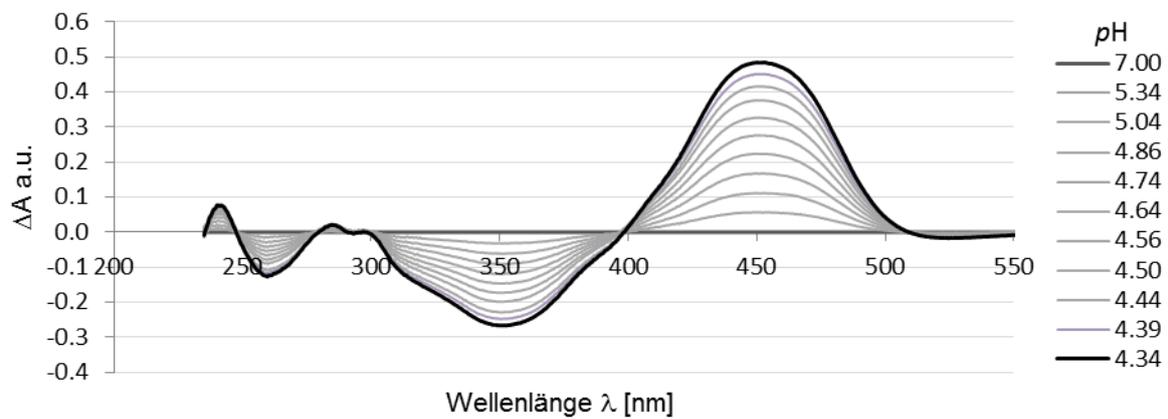
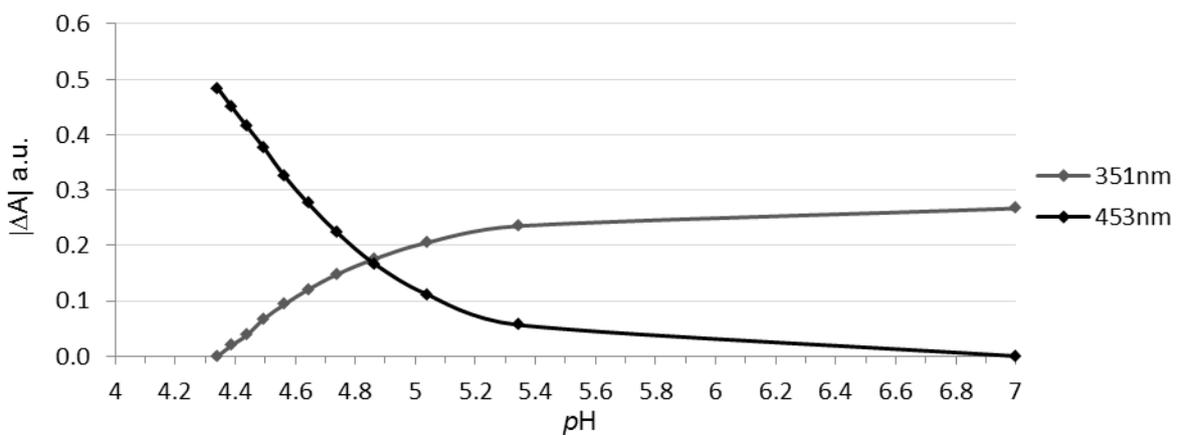
4e

Diagramm 67: Titrationspektren von Pyranoindol **4e** ($4.22 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 gegen TFA.Diagramm 68: Differenzspektren der Titration von Pyranoindol **4e** gegen TFA.Diagramm 69: Auftragung der Beträge der Differenzbanden zur graphischen Ermittlung des pK_S von Pyranoindol **4e**.

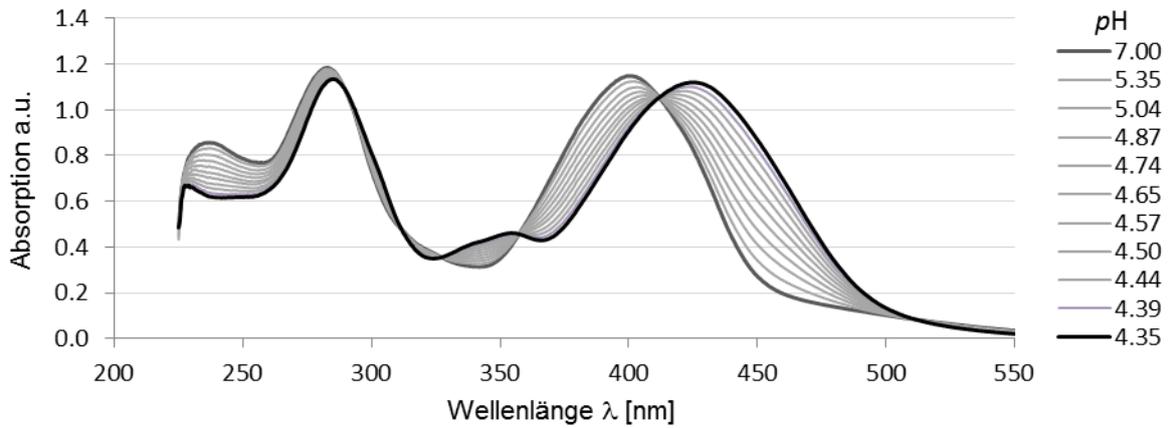
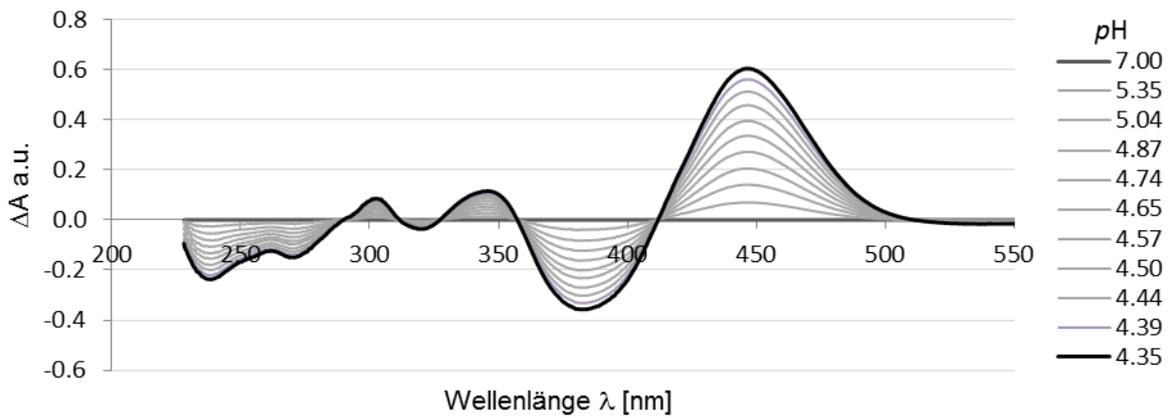
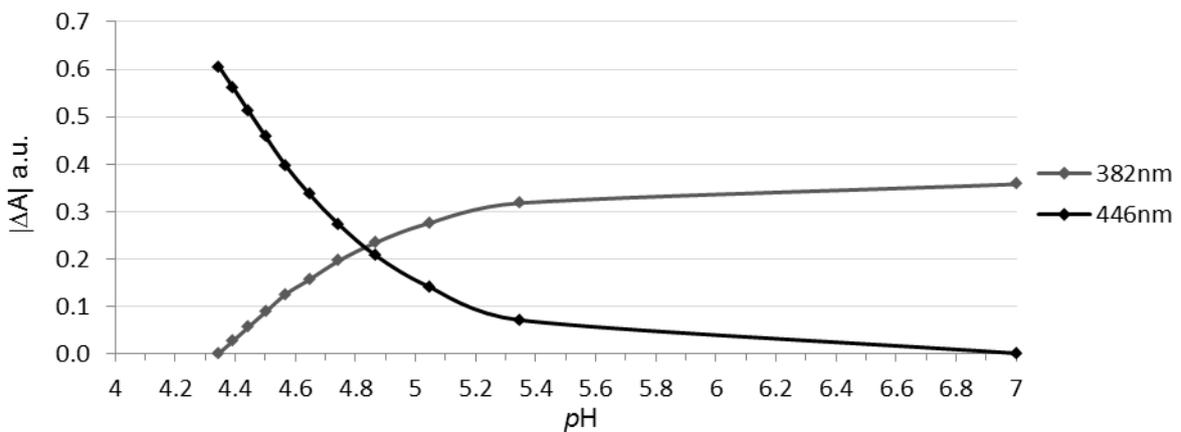
4f

Diagramm 70: Titrationspektren von Pyranoindol **4f** ($4.95 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 gegen TFA.Diagramm 71: Differenzspektren der Titration von Pyranoindol **4f** gegen TFA.Diagramm 72: Auftragung der Beträge der Differenzbanden zur graphischen Ermittlung des pK_s von Pyranoindol **4f**.

4g

Diagramm 73: Titrationspektren von Pyranoindol **4g** ($4.55 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 gegen TFA.Diagramm 74: Differenzspektren der Titration von Pyranoindol **4g** gegen TFA.Diagramm 75: : Auftragung der Beträge der Differenzbanden zur graphischen Ermittlung des pK_s von Pyranoindol **4g**.

4h

Diagramm 76: Titrationsspektren von Pyranoindol **4h** ($4.51 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 gegen TFA.Diagramm 77: Differenzspektren der Titration von Pyranoindol **4h** gegen TFA.Diagramm 78: Auftragung der Beträge der Differenzbanden zur graphischen Ermittlung des pK_S von Pyranoindol **4h**.

4j¹⁵

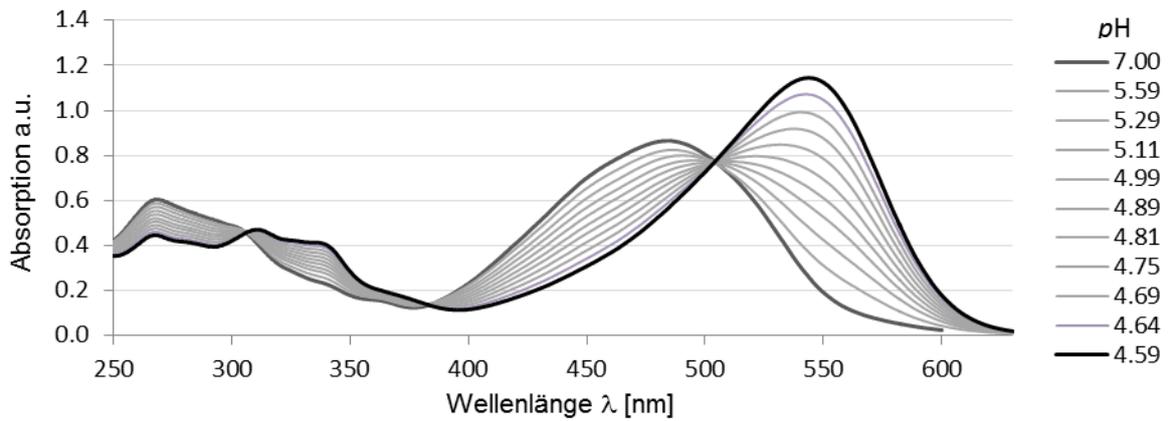


Diagramm 79: Titrationspektren von Pyranoindol **4j** ($2.56 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 gegen TFA.

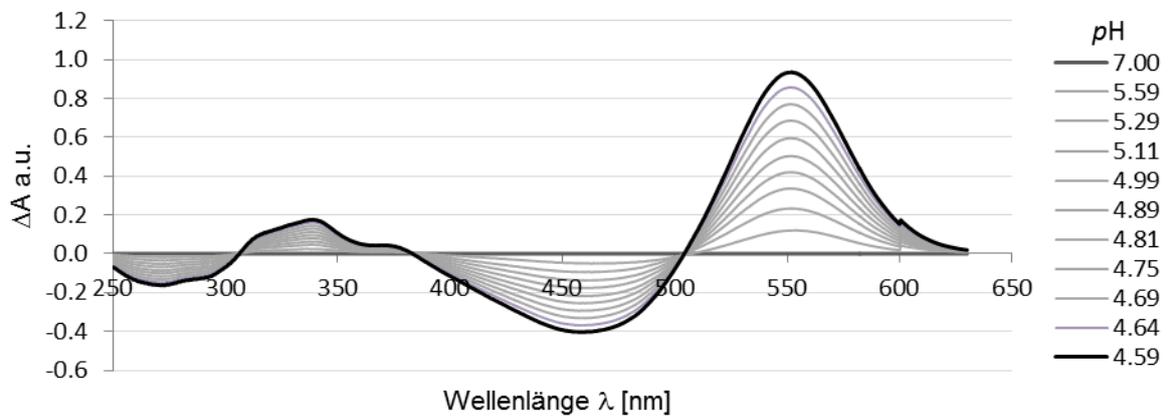


Diagramm 80: Differenzspektren der Titration von Pyranoindol **4j** gegen TFA.

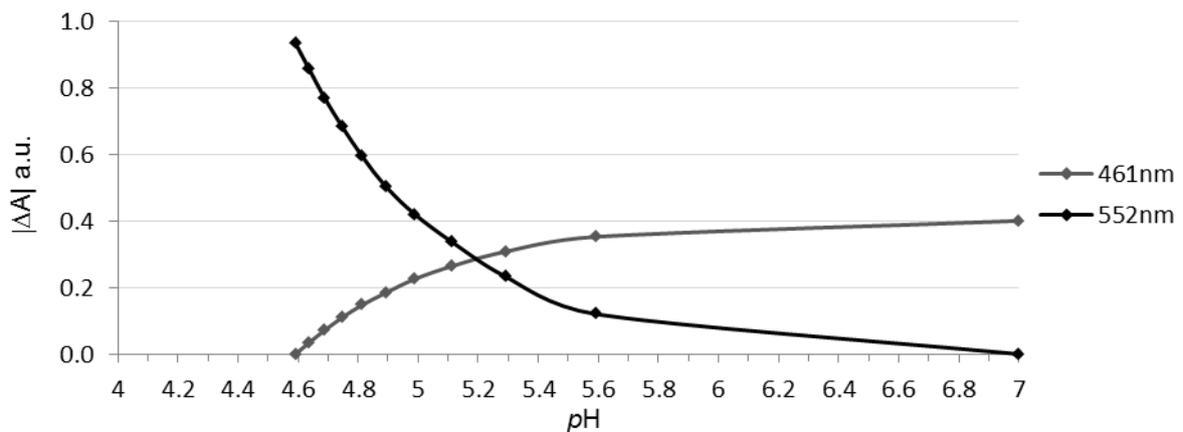
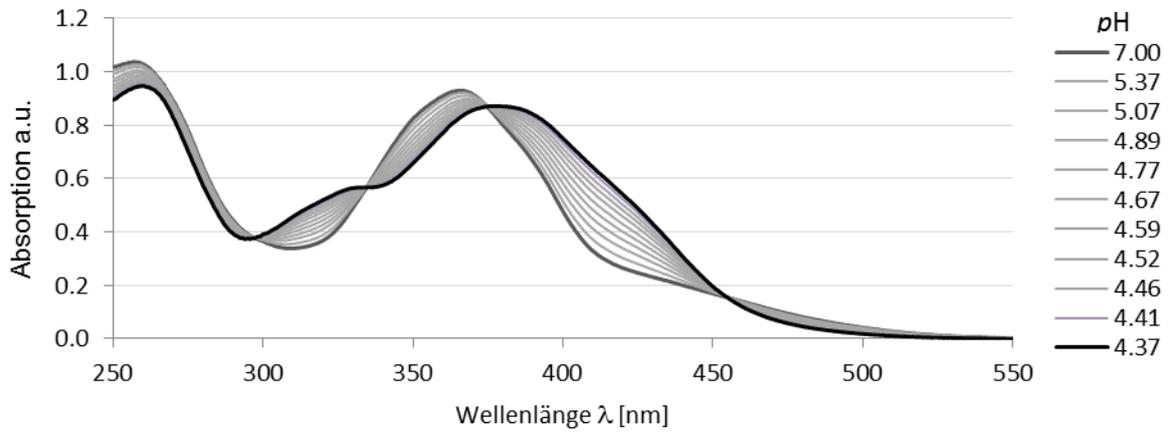
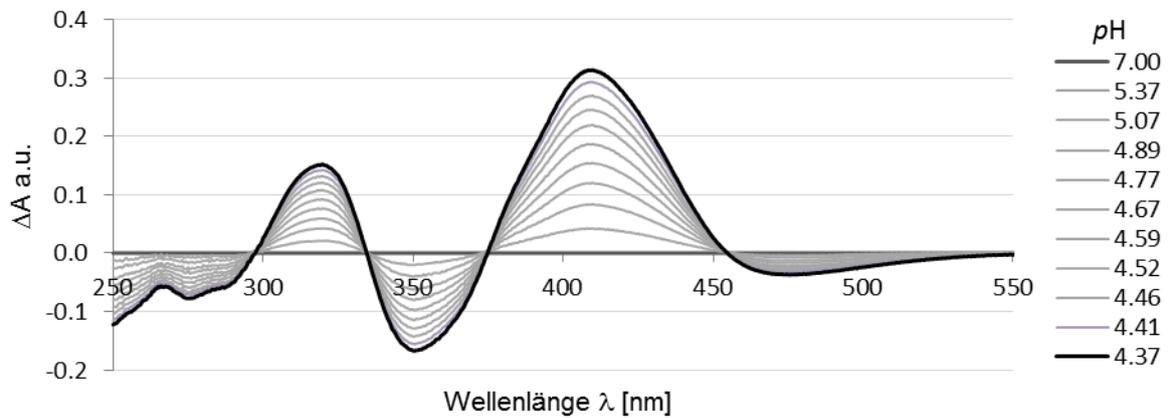
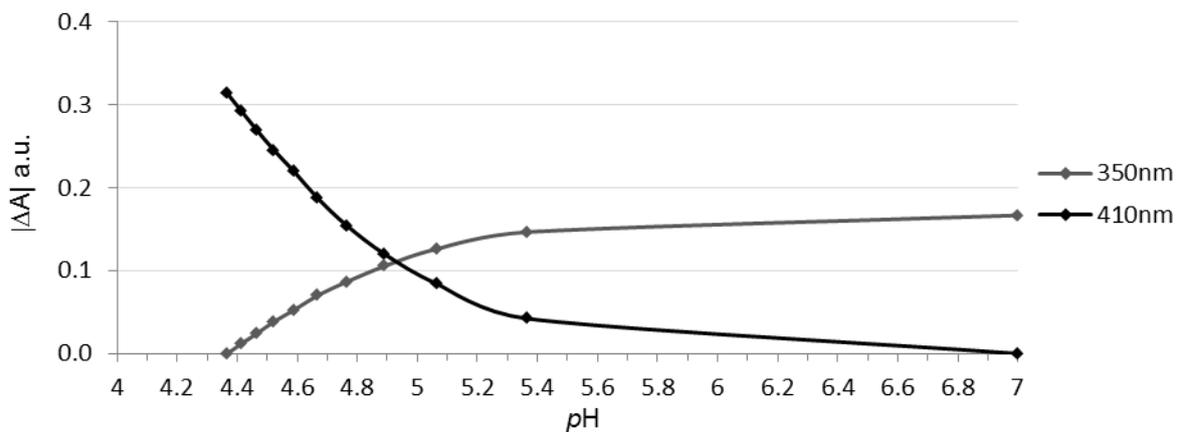


Diagramm 81: Auftragung der Beträge der Differenzbanden zur graphischen Ermittlung des pK_s von Pyranoindol **4j**.

4I

Diagramm 82: Titrationspektren von Pyranoindol **4I** ($4.29 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in CH_2Cl_2 gegen TFA.Diagramm 83: Differenzspektren der Titration von Pyranoindol **4I** gegen TFA.Diagramm 84: Auftragung der Beträge der Differenzbanden zur graphischen Ermittlung des pK_S von Pyranoindol **4I**.

8.3 Absorptionsspektren der Pyranoindole 4a-4h und 4j zu Kapitel 4.2.3

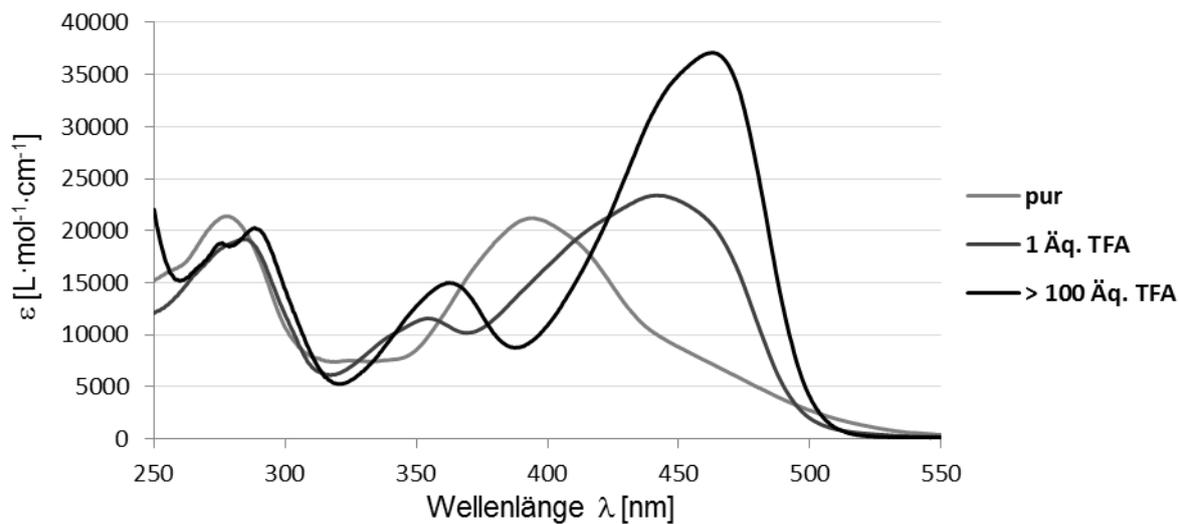


Diagramm 15: Absorptionsspektren von Pyranoindol **4a**, pur, mit 1 Äq. TFA und mit > 100 Äq. TFA in Dichlormethan, 293 K.

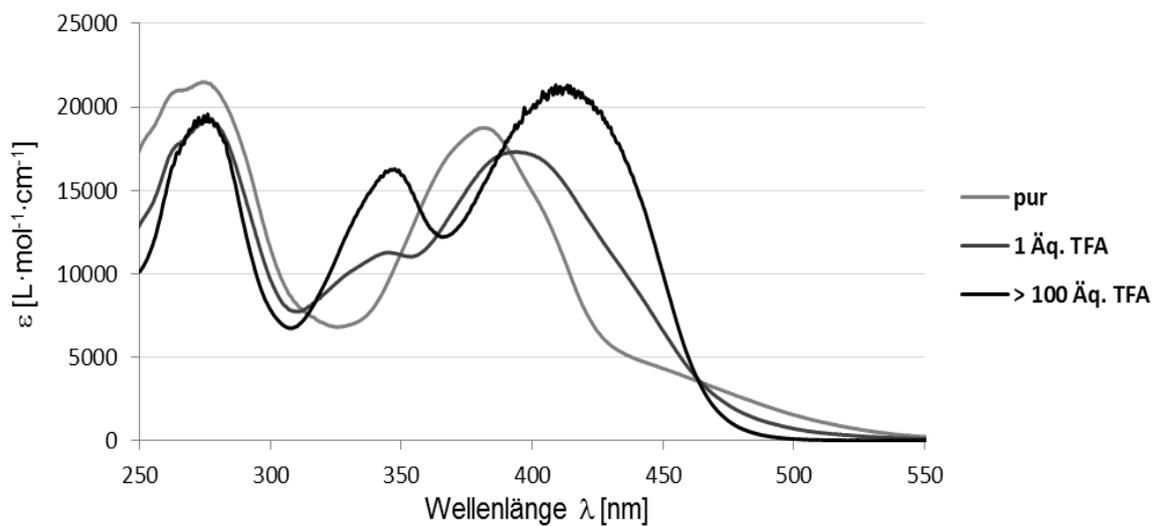


Diagramm 85: Absorptionsspektren von Pyranoindol **4b**, pur, mit 1 Äq. TFA und mit > 100 Äq. TFA in Dichlormethan, 293 K.

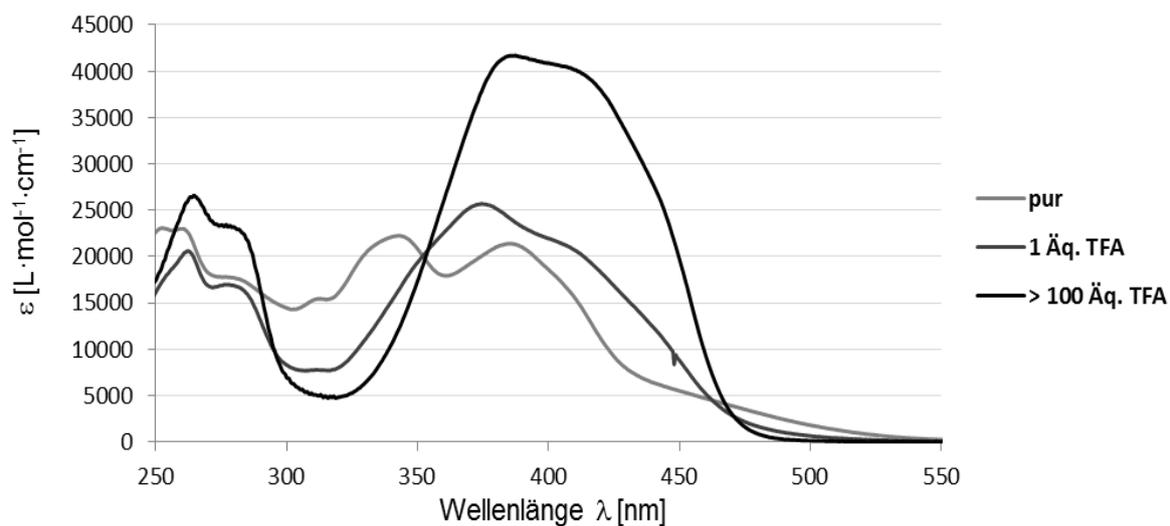


Diagramm 86: Absorptionsspektren von Pyranoindol **4c**, pur, mit 1 Äq. TFA und mit > 100 Äq. TFA in Dichlormethan, 293 K.

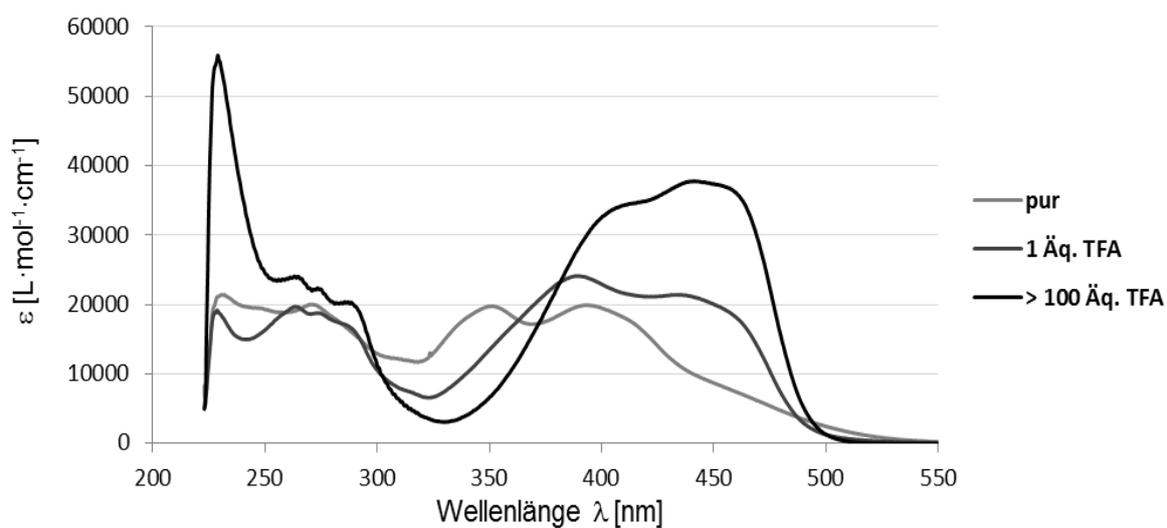


Diagramm 87: Absorptionsspektren von Pyranoindol **4d**, pur, mit 1 Äq. TFA und mit > 100 Äq. TFA in Dichlormethan, 293 K.

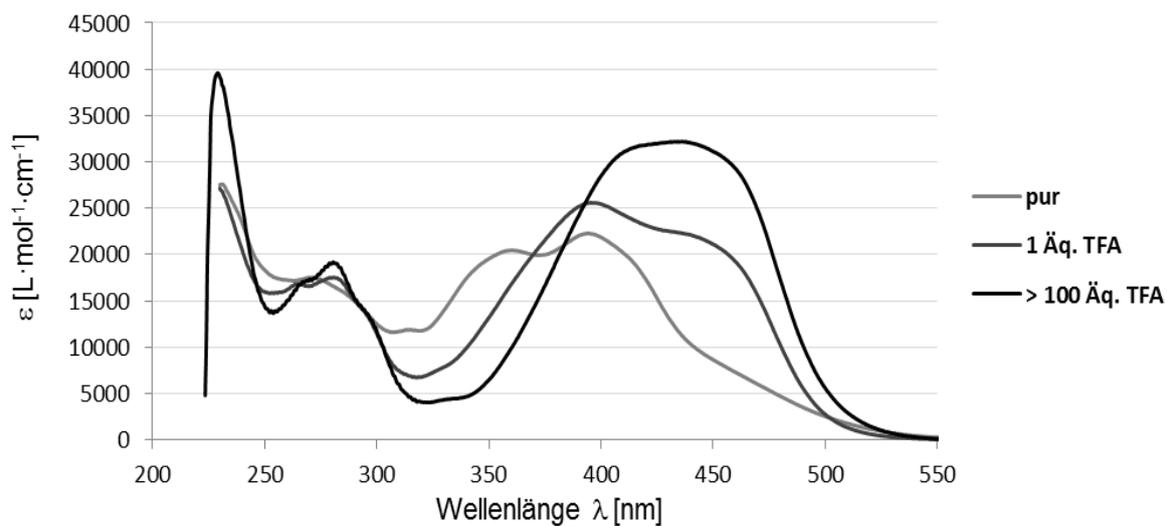


Diagramm 88: Absorptionsspektren von Pyranoindol **4e**, pur, mit 1 Äq. TFA und mit > 100 Äq. TFA in Dichlormethan, 293 K.

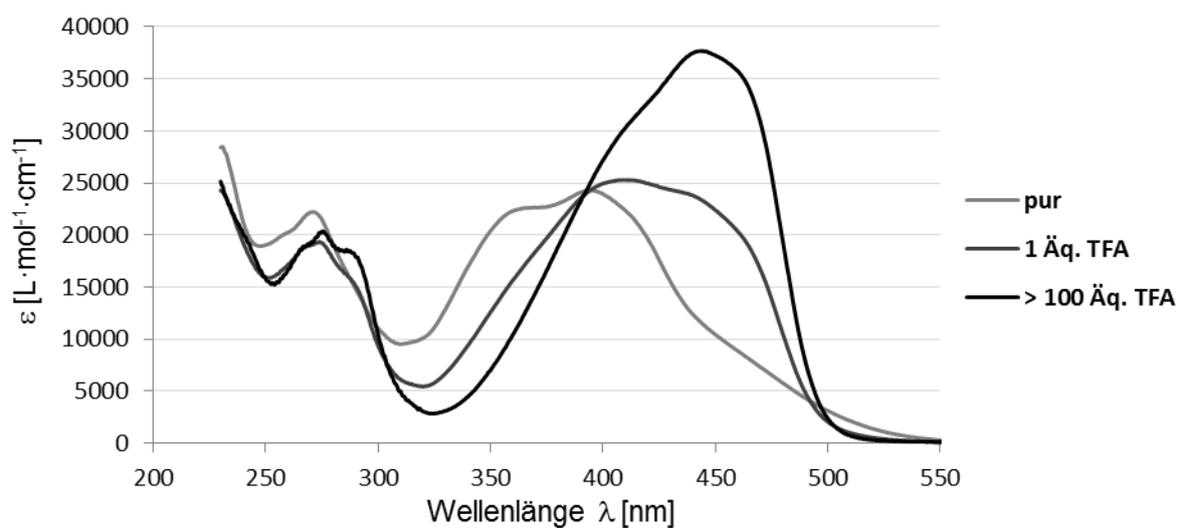


Diagramm 89: Absorptionsspektren von Pyranoindol **4f**, pur, mit 1 Äq. TFA und mit > 100 Äq. TFA in Dichlormethan, 293 K.

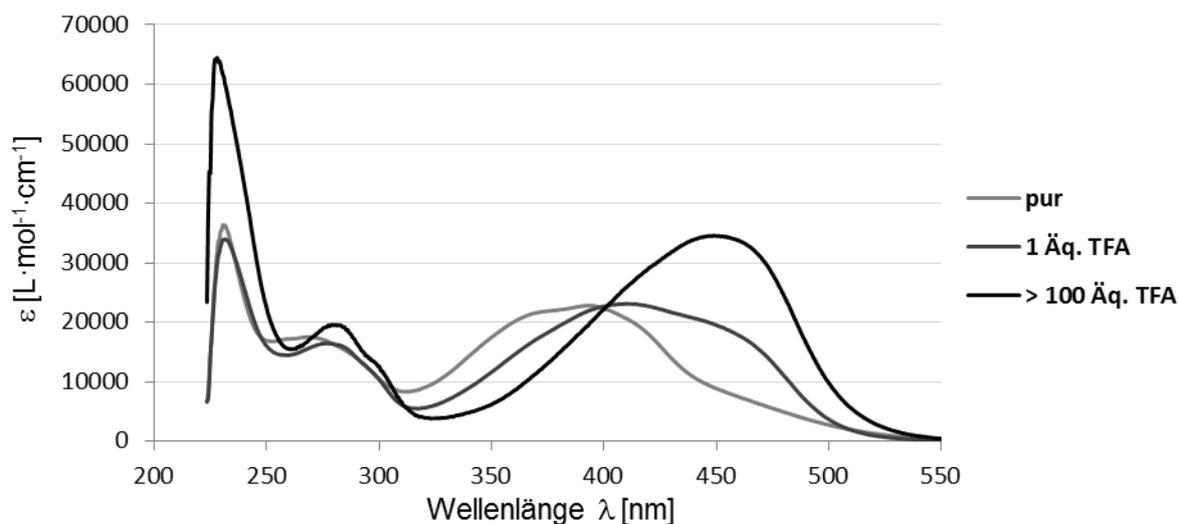


Diagramm 90: Absorptionsspektren von Pyranoindol **4g**, pur, mit 1 Äq. TFA und mit > 100 Äq. TFA in Dichlormethan, 293 K.

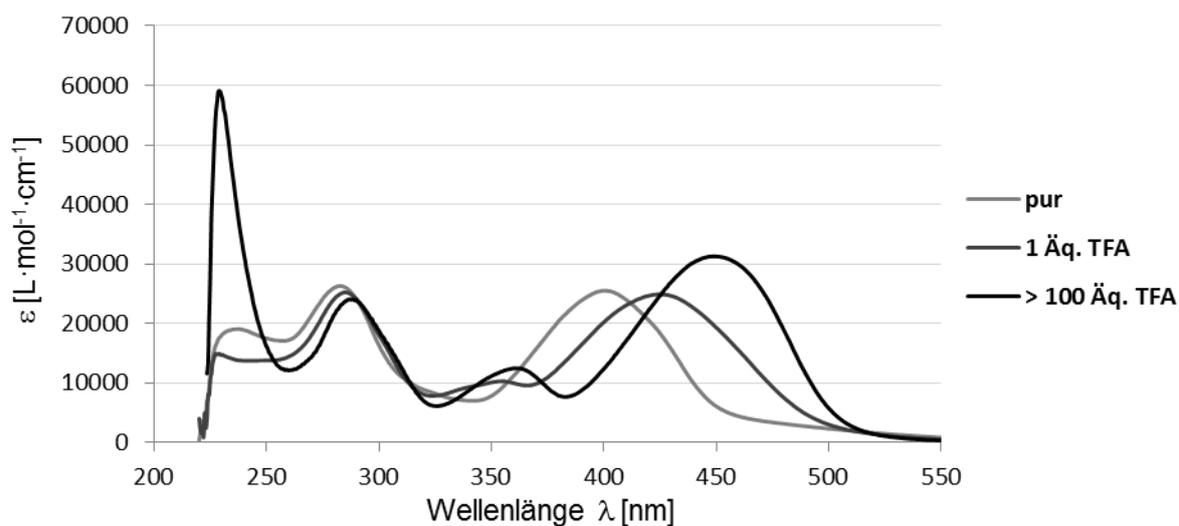


Diagramm 91: Absorptionsspektren von Pyranoindol **4h**, pur, mit 1 Äq. TFA und mit > 100 Äq. TFA in Dichlormethan, 293 K.

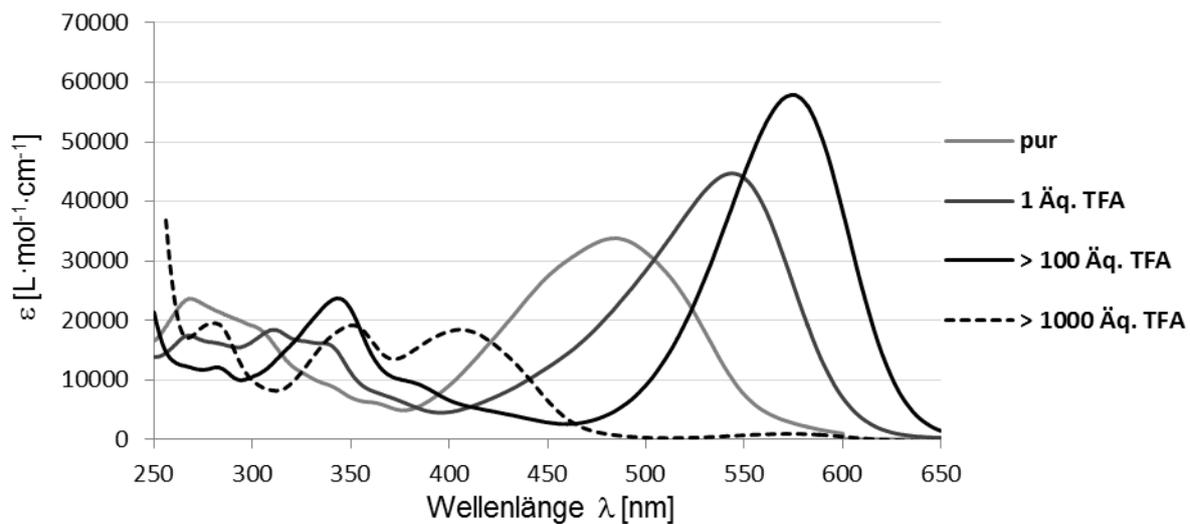


Diagramm 92: Absorptionsspektren von Pyranoindol **4j**, pur, mit 1 Äq. TFA, mit > 100 Äq. und mit > 1000 Äq. TFA in Dichlormethan, 293 K.

9 Literaturverzeichnis

- ¹ Webseite: <http://www.jahr-des-lichts.de>, aufgerufen am 16.11.2015.
- ² *Infoblatt der DPG: Physik konkret*, **2013**, 17. www.physikkonkret.de.
- ³ Webseite: http://www.dus-illuminated.de/led_the_city/index_ger.html, aufgerufen am 16.11.2015.
- ⁴ Flyer der Stadtwerke Düsseldorf: <https://www.nabu.de/stadtbeleuchtung/cd-rom/Inhalte/PDF/A4-6.pdf>, aufgerufen am 16.11.2015.
- ⁵ *Infoblatt der DPG: Physik konkret*, **2013**, 26. www.physikkonkret.de
- ⁶ Webseite: <http://press.ihs.com/press-release/technology/flexible-display-revenue-comprise-15-percent-total-display-market-2024-ihs->, aufgerufen am 19.11.2015.
- ⁷ S. L. Owens, *Br. J. Ophthalmol.* **1996**, 80, 263-266.
- ⁸ R. V. Hillegersberg, J. W. Van den Berg, W. J. Kort, O. T. Terpstra, J. H. Wilson, *Gastroenterology*, **1992**, 103, 647-651.
- ⁹ S. Hossain, R. Luckham, M. McFadden, J. Brennan, *Analytical Chemistry* **2009**, 81, 9055-9064.
- ¹⁰ H. R. Hulett, W. A. Bonner, J. Barrett, L. A. Herzenberg, *Science* **1969**, 166, 747-749.
- ¹¹ F. A. Tanious, J. M. Veal, H. Buczak, L. S. Ratmeyer, W. D. Wilson, *Biochemistry* **1992**, 31, 3103-3112.
- ¹² Y. G. Wu, Y. Liu, P. Zhou, G.-C. Lan, D. Han, D.-Q. Miao, J.-H. Tan, *Cell Research*, **2007**, 17, 722-731.
- ¹³ J. Schönhaber, Synthese, Struktur und Eigenschaften neuartiger Mono- und Bichromophore auf Indolonbasis, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2010**.
- ¹⁴ J. Schönhaber, W. Frank, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2010**, 18, 4122-4125.
- ¹⁵ T. Glißmann, Synthese und Fluoreszenz von Pyranoindolen, *Masterarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2011**.
- ¹⁶ R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press: New York, **1970**.
- ¹⁷ A. Baeyer, A. Emmerling, *Chem. Ber.* **1869**, 2, 679-682.
- ¹⁸ B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, NY, **1982**.
- ¹⁹ G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 1045-1075.
- ²⁰ P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, 446, 404-408.
- ²¹ J. Panther, Strukturelle Diversität durch Multikomponentensynthesen auf Basis der Heck-Reaktion, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2015**.
- ²² J. M. Muchowsky, P. H. Nelson, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4585-4588.
- ²³ F. Eiden, H. Dobinsky, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 12, 1981-1995.
- ²⁴ E. Gráczol-Fördös, T. Novák, G. Blaskó, I. Fejes, F. Perron-Sierra, M Nyerges, *Heterocycles* **2013**, 7, 2053-2069.

- ²⁵ W. Peng, M. Switalska, L. Wang, Z.-W. Mei, Y. Edazawa, C.-Q. Pang, I. El-Tantawy El-Sayed, J. Wietrzyk, T. Inokuchi, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 441-451.
- ²⁶ R. Momose, N. Tanaka, J. Fromont, J. Kobayashi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2010-2013.
- ²⁷ N. Tanaka, R. Momose, A. Takahashi-Nakaguchi, T. Gono, J. Fromont, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 832-837.
- ²⁸ A. J. Zuccherro, J. N. Wilson, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11872-11881.
- ²⁹ J. N. Wilson, M. Josowicz, Y. Wang, U. H. F. Bunz, *Chem. Commun.* **2003**, 2962-2963.
- ³⁰ M. Hauck, J. Schönhaber, A. J. Zuccherro, K. I. Hardcastle, T. J. J. Müller, U. H. F. Bunz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6714-6725.
- ³¹ L. Gobbi, P. Seiler, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 674-678; F. Diederich, *Chem. Commun.* **2001**, 219-227; F. Mitzel, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, P. Seiler, M. Gross, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta.* **2004**, *87*, 1130-1157.
- ³² R. A. Bissell, A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, P. L. M. Lynch, G. E. M. Maguire, K. R. A. S. Sandanayake, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*, 187-195.
- ³³ C.-T. Chen, W.-P. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6246-6247.
- ³⁴ A. Fetch *Crit. Rev. Anal. Chem.* **1998**, *28*, 267-345.
- ³⁵ R. Braun *et al.*, *Spezielle Toxikologie für Chemiker*, Vieweg+Teubner Verlag: Stuttgart, Leipzig, **1999**.
- ³⁶ L.-J. Ma, Y.-F. Liu, Y. Wu, *Chem. Commun.* **2006**, 2702-2704.
- ³⁷ K. Rurack, M. Kollmannsberger, U. Resch-Genger, J. Daub, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 968-969.
- ³⁸ W. Kraus, K. Rurack, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2257-2261.
- ³⁹ S. H. Mashraqui, S. S. Ghorpade, S. Tripathi, S. Britto, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 765-768.
- ⁴⁰ C. Gottardo, T. M. Kraft, M. S. Hossain, P. V. Zawada, H. M. Muchall, *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 410-415.
- ⁴¹ J. Nordmann, Neuartige Multikomponentensynthesen auf Basis einer kupferfreien Alkinonsynthese, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2013**.
- ⁴² W. S. Cheung, R. J. Patch, M. R. Player, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3741-3744.
- ⁴³ H. W. Walker, C. T. Kresge, P. C. Ford, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *100*, 7429-7430.
- ⁴⁴ C. Muschelknautz, R. Visse, J. Nordmann, T. J. J. Müller, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 599-612.
- ⁴⁵ M. Denißen, Festkörperemittierende Oxindol-Merocyanine und blaufluoreszente Naphthalene und Pyrazole, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2015**.

- ⁴⁶ D. M. D'Souza, Palladium und Kupfer-katalysierte Domino- und Multikomponentenreaktionen auf Basis der Kupplungs-Isomerisierungsreaktion, *Dissertation* **2007**, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
- ⁴⁷ J.-M. Duffault, F. Tellier, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2467-2481.
- ⁴⁸ Q. Li, A. V. Rukavishnikov, P. A. Petukhov, T. O. Zaikova, C. Jin, J. F. W. Keana, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4862-4869.
- ⁴⁹ V. Agabekov, W. Seiche, B. Breit, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2418-2422.
- ⁵⁰ W. R. Bowman, H. Heaney, B. M. Jordan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6657-6660.
- ⁵¹ D. M. D'Souza, A. Kiel, D.-P. Herten, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 529-547.
- ⁵² P. P. Sharp, M. G. Banwell, J. Renner, K. Lohmann, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2616-2619.
- ⁵³ Lizos, Tripoli, Murphy, *Chem. Commun.* **2001**, *24*, 2732-2733.
- ⁵⁴ R. Yanada, S. Obika, Y. Kobayashi, T. Inokuma, M. Oyama, K. Yanada, Y. Takemotoa, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1632-1642.
- ⁵⁵ A. J. Zuccherro, J. Tolosa, L. M. Tolbert, U. H. F. Bunz, *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 13075-13081.
- ⁵⁶ L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96-103.
- ⁵⁷ C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
- ⁵⁸ J. Shorter, *Chem. Unserer Zeit* **1985**, *6*, 197-208.
- ⁵⁹ K. Dimroth, *Angew. Chem. A*, **1960**, *60*, 70-71.; S. Hünig, H. Hermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *636*, 32-41.
- ⁶⁰ J. Bergman, T. Janosik, A.-L. Johnsson, *Synthesis* **1999**, *4*, 580-582.
- ⁶¹ A.-S. S. H. Elgazwy, H. T. Zaky, M. I. Mohamed, H. M. Ahmed, N. G. Kandile *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 434-442.
- ⁶² N. G. Kandile, H. T. Zaky, Y. G. Saleh, N. A. Ahmed, *J. Enzym Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 853-862.
- ⁶³ El-Abbady, *Rev. Roum. Chim.* **1974**, *19*, 79-83.
- ⁶⁴ J. H. Helberger, G. Menecke, R. Heyden, *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, *565*, 22-35.
- ⁶⁵ Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene: *Green's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey
- ⁶⁶ C. Muschelknautz, Neue Ein-Topf-Synthesen von Thiophenderivaten und festkörperemittierenden Merocyaninen, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2010**.
- ⁶⁷ C. J. Yu, Y. Chong, J. F. Kayyem, M. Gozin, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2070-2079.
- ⁶⁸ W. Saenger, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 343-361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 344-362.

- ⁶⁹ D. Granadero, J. Bordello, M. J. Pérez-Alvite, M. Novo, W. Al-Soufi, *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11*, 173-188.
- ⁷⁰ A. Örstan, J. B. A. Ross, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 2739-2745.
- ⁷¹ Z. D. Hill, P. MacCarthy, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 162.
- ⁷² J. Busching, *Bachelorarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2013**.
- ⁷³ K. Hirose, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **2001**, *39*, 193-209.
- ⁷⁴ P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-1323.
- ⁷⁵ Hollemann, Arnold F.: *Lehrbuch der anorganischen Chemie / Holleman-Wiberg*. 91.-100. verb. Und stark erw. Aufl. von Nils Wiberg, 1985, *de Gruyter*, Berlin/New York.
- ⁷⁶ V. M. S. Gil, N. C Oliveira, *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, 473-478.
- ⁷⁷ webseite: <http://www.periodensystem-online.de/index.php?id=lists&form=Komplexe>, aufgerufen am 10.11.2015.
- ⁷⁸ J. Shorter, *Chemie in unserer Zeit*, **1985**, *6*, 197-208.
- ⁷⁹ W. S. Cheung, R. J. Patch, M. R. Player, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3741-3744.
- ⁸⁰ G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics*, **2010**, *29*, 2176-2179.
- ⁸¹ S. Kohmoto, E. Mori, K. Kishikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13364-13365.
- ⁸² F. Doria, C. M. Gallati, M. Freccero, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7838-7842.
- ⁸³ H. Sashida, H. Satoh, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 413-417.