

Indol-basierte Chromophore – Amphiphilie, protochrome Lumineszenz und Festkörperemission

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Tobias Wilcke
aus Düsseldorf

Düsseldorf, Juli 2022

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

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

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Thomas J. J. Müller

2. PD Dr. Klaus Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 26.09.2022

Meiner Familie gewidmet.

Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass diese Arbeit von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die Dissertation wurde in der vorliegenden oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Bisher habe ich keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 23.07.2022

Tobias Wilcke

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2017 bis Juli 2022 am *Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie* der *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* unter der Leitung von Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert oder in Form von Postern oder Vorträgen auf wissenschaftlichen Fachtagungen präsentiert:

Publikationen

- [1] T. Wilcke, T. Glißmann, A. Lerch, M. Karg, T. J. J. Müller, *Acidochromic Turn-on 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole Luminophores with Solubilizing Groups for A Broad Range of Polarity*. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 10345-10351. DOI: 10.1002/slct.201802743.
- [2] T. Wilcke, A. Postole, M. Krüsmann, M. Karg, T. J. J. Müller, *Amphipolar, Amphiphilic 2,4-diarylpyrano[2,3-*b*]indoles as Turn-ON Luminophores in Acidic and Basic Media*. *Molecules* **2022**, 27. DOI 10.3390/molecules27072354.
- [3] T. Wilcke, H. Pols, A. Postole, T. Merke, T. J. J. Müller, *Synthesis and Characterization of Solid-State Luminescent Bichromophoric Propynylidene Indolones* (Vorläufiger Arbeitstitel), Manuskript in Vorbereitung.

Vorträge auf Fachtagungen

- [1] *2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indoles – Acidochromic turn-on luminophores for a broad range of polarity*, T. Wilcke, *5th International Scientific Conference „Advances in Synthesis and Complexing“*, **2019**, Moskau, Russland.
- [2] *2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indoles – Acidochromic turn-on luminophores for a broad range of polarity*, T. Wilcke, *GDCh Wissenschaftsforum Chemie*, **2019**, Aachen, Deutschland.

Poster auf Fachtagungen

- [1] *Solubility Tuning and Photophysical Properties of Fluorescent Cation- and Proton-Sensitive 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indoles*, T. Wilcke, T. Glißmann, T. J. J. Müller, *GDCh Wissenschaftsforum Chemie*, **2017**, Berlin, Deutschland.
- [2] *Solubility Tuning and Photophysical Properties of Fluorescent Cation- and Proton-Sensitive 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indoles*, T. Wilcke, T. Glißmann, T. J. J. Müller, *7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry*, **2018**, Düsseldorf, Deutschland.
- [3] *Synthesis and Structure-Property Relationships of Highly Fluorescent Spirocyclic Dihydroindolones via Domino Insertion-Coupling-Isomerization-Diels-Alder (ICIDA)*

Reaction, T. Wilcke, D. D'Souza, H. Pols, T. J. J. Müller, *22nd International Conference on Organic Synthesis*, **2018**, Florenz, Italien.

- [4] *Fluorescent Cation- and Proton-Sensitive 2,4-Diarylpyrano[2,3-b]indoles for a Broad Range of Polarity*, T. Wilcke, T. Glißmann, A. Lerch, M. Karg, T. J. J. Müller, *JCF Frühjahrssymposium*, **2019**, Bremen, Deutschland.

Betreute Bachelorarbeiten

Im Rahmen dieser Promotion wurden von mir drei Bachelorarbeiten sowohl konzipiert als auch betreut. Hierbei bestand mein Beitrag aus der Anleitung zur selbstständigen praktischen Arbeit der Studierenden sowie der Unterstützung bei der Interpretation der Ergebnisse. Die Ergebnisse wurden zum Teil in diese Arbeit übernommen und sind untenstehend kenntlich gemacht.

- [1] H. Pols, Bachelorarbeit, *Synthese neuartiger Spirodihydroindolone mit erweitertem π -System*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2018**.

Verbindungen **3b** und **14a**.

- [2] A. Postole, Bachelorarbeit, *Synthese neuartiger 2,4-Diarylpyrano[2,3-b]indol-Luminophore*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2019**.

Verbindungen **1f**, **1h**, **2c** und **2d**.

- [3] T. Merke, Bachelorarbeit, *Synthese neuer Indolon-basierter Chromophore mit erweitertem π -System*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2020**.

Verbindungen **1k**, **10a** und **10b**.

Eigenbeteiligung

Teile der Ergebnisse aus Kapitel 4.1.2 wurden bereits in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht:

T. Wilcke, T. Glißmann, A. Lerch, M. Karg, T. J. J. Müller, *Acidochromic Turn-on 2,4-Diarylpyrano[2,3-b]indole Luminophores with Solubilizing Groups for A Broad Range of Polarity*. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 10345-10351. DOI: 10.1002/slct.201802743.

Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* hat hierbei das Konzept für die Veröffentlichung formuliert und das thematische Vorgehen von Anfang an begleitet.

Die synthetische und photophysikalische Ausarbeitung sowie das Verfassen des ersten Manuskriptes erfolgten durch mich.

Durch Dr. *Tobias Glißmann* erfolgten konzeptionelle sowie methodische Vorarbeiten.

M.Sc. *Arne Lerch* und Prof. Dr. *Matthias Karg* übernahmen die Messung der Partikelgrößen mit Hilfe von dynamischer Lichtstreuung, die Aufnahmen von Bildern *via* Transmissionselektronenmikroskopie sowie die Auswertung der dazugehörigen Messdaten.

Die folgenden Schemata, Tabellen und Abbildungen wurden bereits teilweise oder vollständig in englischer Sprache veröffentlicht:

Schemata Schema 17, Schema 24, Schema 25, Schema 26, Schema 27.

Abbildungen Abbildung 29, Abbildung 31, Abbildung 32, Abbildung 33, Abbildung 34, Abbildung 35, Abbildung 36, Abbildung 37, Abbildung 38.

Tabellen Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3.

Ebenfalls wurden Teile der Ergebnisse aus Kapitel 4.1.3 bereits in einer weiteren wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht:

T. Wilcke, A. Postole, M. Krüsmann, M. Karg, T. J. J. Müller, *Amphipolar, Amphiphilic 2,4-diarylpyrano[2,3-b]indoles as Turn-ON Luminophores in Acidic and Basic Media*. *Molecules* **2022**, 27. DOI 10.3390/molecules27072354.

Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* hat hierbei das Konzept für die Veröffentlichung formuliert und das thematische Vorgehen von Anfang an begleitet.

Die photophysikalische Ausarbeitung sowie das Verfassen des ersten Manuskriptes erfolgten durch mich. Ebenfalls wurde ein Teil der Synthesen von mir durchgeführt.

Durch M.Sc. *Alexandru Postole* erfolgte der weitere Teil der Synthesen.

M.Sc. *Marcel Krüsmann* und Prof. Dr. *Matthias Karg* übernahmen die Messung der Partikelgrößen mit Hilfe von dynamischer Lichtstreuung sowie die Auswertung der dazugehörigen Messdaten.

Die folgenden Schemata, Tabellen und Abbildungen wurden bereits teilweise oder vollständig in englischer Sprache veröffentlicht:

Schemata	Schema 34, Schema 35, Schema 38, Schema 39, Schema 40.
Abbildungen	Abbildung 41, Abbildung 42, Abbildung 43, Abbildung 44, Abbildung 45, Abbildung 46, Abbildung 47, Abbildung 48, Abbildung 50, Abbildung 51, Abbildung 52, Abbildung 53, Abbildung 54, Abbildung 55, Abbildung 56, Abbildung 57, Abbildung 58, Abbildung 59, Abbildung 60, Abbildung 61, Abbildung 62, Abbildung 64, Abbildung 102, Abbildung 103.
Tabellen	Tabelle 4, Tabelle 5, Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an erste Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* für die interessante Themenstellung sowie der hervorragenden Betreuung dieser Arbeit. Darüber hinaus danke ich ihm für die Freiheit, die Unterstützung und das Vertrauen, welches er mir während der gesamten Zeit stets entgegenbrachte.

Ebenfalls herzlich bedanken möchte ich mich bei PD Dr. *Klaus Schaper* für die Übernahme des Zweitgutachtens und die Möglichkeit, während meines Studiums bei seinen vielzähligen spannenden Projekten helfen zu dürfen.

Für den jederzeit reibungslosen Ablauf innerhalb des Arbeitskreises möchte ich allen teils ehemaligen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern danken. Dazu zählen Dr. *Bernhard Mayer*, Dr. *Stefan Beutner*, *Heidi Webers*, *Dagmar Riedl*, *Dagmar Koschel*, *Ute Köhler*, *Michael Webers*, *Eric Schönstein* und *Anja Beineke*. Bei Dr. *Peter Tommes* und *Ralf Bürgel* möchte ich mich für die Erstellung zahlreicher Massenspektren und die Hilfe bei Problemen mit solchen bedanken. PD Dr. *Klaus Schaper*, B.Sc. *Mohanad Aian* und *Maria Beuer* danke ich darüber hinaus für die Messung unzähliger NMR-Proben und die damit verbundene individuelle Beratung des *CeMSA@HHU* (*Center for Molecular and Structural Analytics an der Heinrich Heine Universität*). Des Weiteren danke ich *Gaby Zerta* für die Aufnahme der vielen Elementaranalysen.

Dem gesamten Arbeitskreis möchte ich meinen Dank für die großartige Arbeitsatmosphäre in den letzten Jahren aussprechen. Vor allem die Pausen und Treffen zum Feierabend waren immer sehr angenehm und erheiternd zugleich. Hierzu zählen insbesondere alle Freunde der lustigen Bilder mit Texten (M.Sc. *Lukas Biesen*, M.Sc. *Marco Kruppa*, M.Sc. *Philippe Mayer*, M.Sc. *Kai Ries* und Dr. *Marvin Stephan*). Zusätzlich danke ich allen ehemaligen Laborkolleginnen und Laborkollegen für die tolle und unkomplizierte Zeit während der Arbeit und im Labor.

Für die problemlose und ergebnisreiche Zusammenarbeit möchte ich allen Kooperationspartnern danken. Dies sind M.Sc. *Marcel Krüsmann*, M.Sc. *Arne Lerch*, Prof. Dr. *Matthias Karg*, M.Sc. *Dennis Woschko* und Prof. Dr. *Christoph Janiak*.

Meinen ehemaligen Bachelorstudenten M.Sc. *Hendrik Pols*, M.Sc. *Alexandru Postole* und B.Sc. *Thomas Merke* danke ich von ganzem Herzen für ihren Fleiß und Engagement sowie die teilweise späten Unterhaltungen über diverse Hobbies und Interessen, welche wir auch weiterhin teilen.

Dem *JungChemikerForum* sowie der *Gesellschaft Deutscher Chemiker e. V.* mit allen seinen Mitgliedern möchte ich für die schöne Zeit und vielen Möglichkeiten danken, welche ich während meiner gesamten ehrenamtlichen Tätigkeit dort hatte und haben durfte.

Mein größter Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie, welche mich seit Beginn meines Studiums bedingungslos auf jegliche Art unterstützt. Insbesondere gilt mein Dank *Annegret Wilcke* und *Elisabeth Benack* sowie meinen Eltern, *Konstanze Wilcke* und *Rainer Wilcke*. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

„Content is the Philosopher’s Stone, that turns all it touches into gold.“

Benjamin Franklin

„If I have seen further, it is by standing upon the shoulders of giants.“

Isaac Newton

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Abstract	10
3. Einleitung und Aufgabenstellung	18
3.1 Einleitung	18
3.2 Aufgabenstellung	21
4. Allgemeiner Teil	23
4.1 Pyranoindole	23
4.1.1 Literaturübersicht und Kenntnisstand der Pyranoindole	23
4.1.1.1 Literaturübersicht Pyranoindole	23
4.1.1.2 Literaturübersicht Chemosensoren	28
4.1.1.3 Kenntnisstand 2,4-Diarylpyrano[2,3- <i>b</i>]indole	35
4.1.2 Pyranoindole der 2. Generation mit gesteigerter Löslichkeit	40
4.1.2.1 Retrosynthese des wasserlöslichen Pyranoindols der 2. Generation	40
4.1.2.2 Synthese des wasserlöslichen Pyranoindols der 2. Generation	42
4.1.2.3 Synthese des unpolaren Pyranoindols der 2. Generation	44
4.1.2.4 Löslichkeitsstudien zu den Pyranoindolen 1a–e	45
4.1.2.5 Aggregation in ausgewählten Lösungsmittelgemischen	50
4.1.2.6 Photophysikalische Eigenschaften	52
4.1.2.7 ¹ H-NMR-Spektrum des protonierten Pyranoindol 1a	58
4.1.3 Amphoterer Pyranoindol der 3. Generation	59
4.1.3.1 Übersicht der Synthesestrategien	59
4.1.3.2 Synthesestrategie I, Acetylschutzgruppe	61
4.1.3.3 Synthesestrategie II, THP-Schutzgruppe	63
4.1.3.4 Methylierung der Pyranoindole	65
4.1.3.5 Löslichkeitsstudien zu Pyranoindol 1f	66
4.1.3.6 Aggregation in ausgewählten Lösungsmittelgemischen	68
4.1.3.7 Photophysikalische Eigenschaften	69
4.1.3.8 Bestimmung der pK _s -Werte der Verbindung 1f	78

4.1.3.9 Einfluss des pH-Wertes auf die Emissionseigenschaften der Verbindung 1f ..	82
4.1.3.10 Reversibilität des Chemosensors 1f	83
4.1.4 Studien zur Synthese von Pyranoindolen mit erweitertem π -System	85
4.1.5 Ausblick Pyranoindole	90
4.2. Propinyldenindolone mit erweitertem π -System.....	91
4.2.1. Literaturübersicht und Vorarbeiten auf dem Gebiet der Propinylden-indolone.....	91
4.2.2. Synthesestrategie für Propinyldenindolone mit erweitertem π -System	97
4.2.3. Synthese von Propinyldenindolonen mit erweitertem π -System	98
4.2.4. Strukturaufklärung der 5-Arylpropinyldenindolone 16a–e	105
4.2.5. Photophysikalische Eigenschaften der 5-Arylpropinyldenindolone 16a–e	108
4.2.6 Ausblick 5-Arylpropinyldenindolone	111
5. Experimenteller Teil	113
5.1 Angaben zu allgemeinen Versuchsbedingungen und Analytik	113
5.2 Literaturbekannte Synthesen	115
5.3 Synthesevorschriften	116
5.3.1 13-(4-Iodphenoxy)-2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan (5a)	116
5.3.2 ((4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-yl)oxy)phenyl)ethynyl)- trimethylsilan (4b).....	117
5.3.3 13-(4-Ethynylphenoxy)-2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan (4a).....	118
5.3.4 2-(4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-yl)oxy)phenyl)-4-(4-((2- (trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)pyrano[2,3- <i>b</i>]indol (2a).....	119
5.3.5 2-(4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-yl)oxy)phenyl)-4-(4- ((2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yl)thio)phenyl)pyrano[2,3- <i>b</i>]indol (1a)	121
5.3.6 4-(4-((2-Decyltetradecyl)thio)phenyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyrano[2,3- <i>b</i>]indol (1b)	123
5.3.7 4-(4-(4-((2-(Trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)pyrano[2,3- <i>b</i>]indol-2-yl)- phenylacetat (2c).....	125
5.3.8 4-(4-(4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-yl)thio)phenyl)- pyrano[2,3- <i>b</i>]indol-2-yl)phenol (1f)	127

5.3.9	2-(4-((Tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy)phenyl)-4-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)-thio)phenyl)pyrano[2,3- <i>b</i>]indol (2d).....	129
5.3.10	4-(4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-yl)thio)phenyl)-2-(4-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy)phenyl)pyrano[2,3- <i>b</i>]indol (1h)	131
5.3.11	Alternative Synthese von 4-(4-(4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxa-pentacosan-13-yl)thio)phenyl)pyrano[2,3- <i>b</i>]indol-2-yl)phenol (1f)	133
5.3.12	<i>N</i> -(2-Iod-4-bromphenyl)-3-phenylpropiolamid (3b)	134
5.3.13	6-Brom-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenylpyrano[2,3- <i>b</i>]indol (1k)	135
5.3.14	2,6-Bis(4-methoxyphenyl)-4-phenylpyrano[2,3- <i>b</i>]indol (10a)	137
5.3.15	6-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenylpyrano[2,3- <i>b</i>]indol (10b).....	139
5.3.16	<i>N</i> -(2-Iod-4-Bromphenyl)-3-phenyl- <i>N</i> -tosylpropiolamid (14a)	140
5.3.17	(<i>Z</i>)-5-Brom-3-(3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-yliden)-1-tosylindolin-2-on (15)	141
5.3.18	(<i>E</i>)-5-(4-Methoxyphenyl)-3-(3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-yliden)-1-tosylindolin-2-on ((E)- 16a)	143
5.3.19	(<i>E</i>)-5-(4-Fluorphenyl)-3-(3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-yliden)-1-tosylindolin-2-on ((E)- 16b).....	145
5.3.20	(<i>E</i>)-3-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-ylidene)-5-(<i>p</i> -tolyl)-1-tosylindolin-2-on ((E)- 16c)	147
5.3.21	(<i>E</i>)-3-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-yliden)-5-phenyl-1-tosylindolin-2-on ((E)- 16d)	149
5.3.22	(<i>Z</i>)-3-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-yliden)-5-phenyl-1-tosylindolin-2-on ((Z)- 16d)	151
5.3.23	(<i>E</i>)-5-(4-(Diphenylamino)phenyl)-3-(3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-yliden)-1-tosylindolin-2-on ((E)- 16e)	153
5.4	NMR-Spektren der unveröffentlichten Verbindungen.....	155
5.5	Untersuchung der Cluster des Pyranoindols 1f mittels dynamischer Lichtstreuung (DLS)	168
6.	Molekülverzeichnis.....	170
7.	Literaturverzeichnis	175

Abkürzungsverzeichnis

A	Absorption
a.u.	<i>arbitrary unit</i>
Abs.	Absorption
Ac	Acylgruppe
AQ	Aminochinolin
Äq.	Äquivalent(e)
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BODIPY	(4,4-Difluoro-1,3,5,7,8-pentamethyl-4-bora-3a,4a-biaza-S-indacen)
c	Konzentration
C _{14,10}	2-Decyltetradecyl
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DLS	dynamische Lichtstreuung
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSB	Distyrylbenzol
EA	Elementaranalyse
EI	<i>electron impact</i>

Abkürzungsverzeichnis

Em.	Emission
eq.	<i>equivalent(s)</i>
ESI	<i>electron spray ionization</i>
Et	Ethyl
exc.	<i>excited at</i>
GC/MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
gef.	gefunden
HEPES	2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)ethansulfonsäure
Hex	<i>n</i> -Hexyl
HR	<i>high resolution</i>
Hz	Hertz
IR	Infrarot
<i>K</i>	Gleichgewichtskonstante
LM	Lösungsmittel
M	molar
MALDI	<i>matrix-assisted laser desorption/ionization</i>
Me	Methyl
MOPS	3-(<i>N</i> -Morpholino)propansulfonsäure
MS	Massenspektrometrie
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
$^nJ_{X-Y}$	Kopplungskonstante über <i>n</i> Bindungen zwischen Atom X und Y
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
PET	photoinduzierter Elektronentransfer
PG	<i>protective group</i>
Ph	Phenyl
p <i>K</i> _s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante

Abkürzungsverzeichnis

PPTS	Pyridinium <i>p</i> -Toluolsulfonat
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
QY	<i>quantum yield</i>
R	Rest
RT	Raumtemperatur
Sw	Swallowtail
<i>T</i>	Temperatur
<i>t</i>	Zeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Trimethylsilyl
TMSA	Trimethylsilylacetylen
Ts	Tosyl
TSQ	<i>N</i> -(6-Methoxy-8-chinoyl)-4-methylphenylsulfonamid
UV	ultraviolettes Licht (190 – 380 nm)
Vis	sichtbares Licht (380 – 800 nm)
XF	Kruziform
Φ_f	Fluoreszenzquantenausbeute
δ	chemische Verschiebung
ε	molarer Extinktionskoeffizient
λ	Wellenlänge

Für den Nachweis von Säuren, wie beispielsweise Trifluoressigsäure (TFA), durch Fluoreszenz in wässrigen oder organischen Lösungsmitteln lässt sich mithilfe dieser Pyranoindole das komplette Polaritätsspektrum von *n*-Pentan bis Wasser abdecken. Um die Löslichkeit der Pyranoindole in den verschiedenen Lösungsmitteln und damit auch ihr Anwendungsgebiet zu untersuchen, wurden ausführliche Löslichkeitsstudien durchgeführt und ein Protokoll hierfür etabliert. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich Pyranoindol **1a** in Lösungsmitteln, welche polarer als 1,4-Dioxan sind, als säuresensibler Chemosensor einsetzen lässt. Pyranoindol **1b** hingegen kann im unpolaren Bereich organischer Lösungsmittel eingesetzt werden, wie zum Beispiel in Cyclohexan oder Diethylether (Abbildung 1). Um diese Ergebnisse besser einordnen zu können, wurden zu Vergleichszwecken zusätzlich drei literaturbekannte Pyranoindole^[2,3] synthetisiert und auf ihre Löslichkeitseigenschaften untersucht.

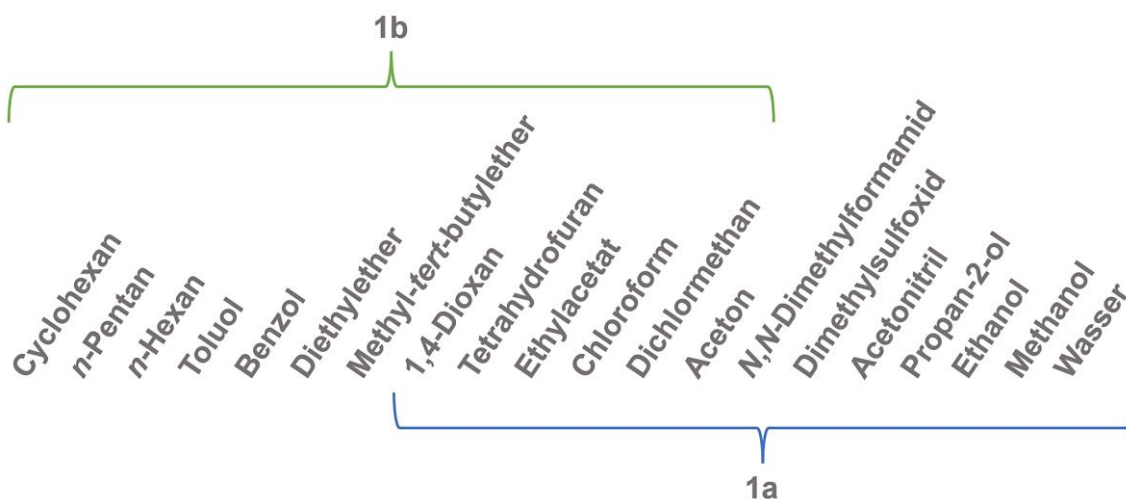


Abbildung 1: Vollständiges Anwendungsspektrum der beiden Pyranoindole **1a** und **1b**.

Im Rahmen der Löslichkeitsstudie konnte bei einem der drei Pyranoindole (**1c**) die Bildung von Partikeln in wässrigen, neutralen Mischungen von mehr als 75 Vol.-% Wasser festgestellt werden. In Kooperation mit M.Sc. Arne Lerch sowie Prof. Dr. Matthias Karg vom *Institut für Physikalische Chemie I* der *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* wurden diese Partikel in Lösung auf ihre Größe untersucht und Bilder der Partikel mittels Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) aufgenommen (Abbildung 2). Sowohl mittels der TEM-Untersuchung als auch durch Experimente mit dynamischer Lichtstreuung (DLS) konnte für die Cluster eine monomodale und monodisperse Verteilung der Partikelgrößen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 155 nm ermittelt werden. Durch die Zugabe von Säure kann der Zerfall der Cluster induziert werden.

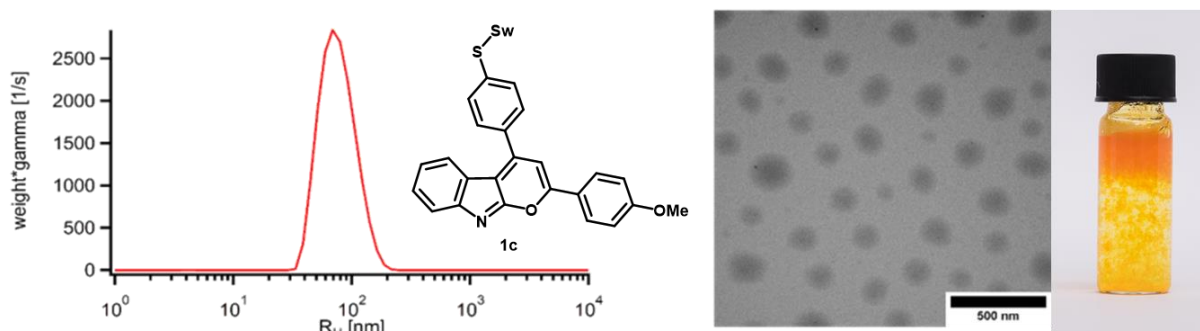


Abbildung 2: V.l.n.r.: Partikelgrößenverteilung des Pyranoindols **1c** in einer wässrigen Lösung mit 1 Vol.-% Tetrahydrofuran. TEM-Aufnahme der Pyranoindolpartikel. Bild einer wässrigen Lösung von Pyranoindol **1c** mit 1 Vol.-% Tetrahydrofuran.

Aufbauend auf den Löslichkeitsstudien wurden die photophysikalischen Eigenschaften der beiden Chemosensoren **1a** und **1b** in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Bestimmt wurden unter anderem die Absorptions- und Emissionsmaxima, molare dekadische Extinktionskoeffizienten ϵ sowie Stokes-Verschiebungen der synthetisierten Pyranoindole. Um eine mögliche Anwendung in biologischen Systemen zu testen, wurde Pyranoindol **1a** zusätzlich in Dimethylsulfoxid/Wasser (1:99) vermessen (Abbildung 3). Die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f des Pyranoindols **1a** wurde in purem Tetrahydrofuran bestimmt und beträgt 0.4 %. Mittels Titrationsexperimenten konnte darüber hinaus eine Abhängigkeit der Fluoreszenzintensivität vom pH-Wert bzw. von der Säurekonzentration nachgewiesen werden. Für den analytischen Nachweis von Trifluoressigsäure durch Titration ergab sich zudem ein unteres Detektionslimit von $c_{\text{TFA}} = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M, ab welchem Fluoreszenz gerade noch detektiert werden kann.

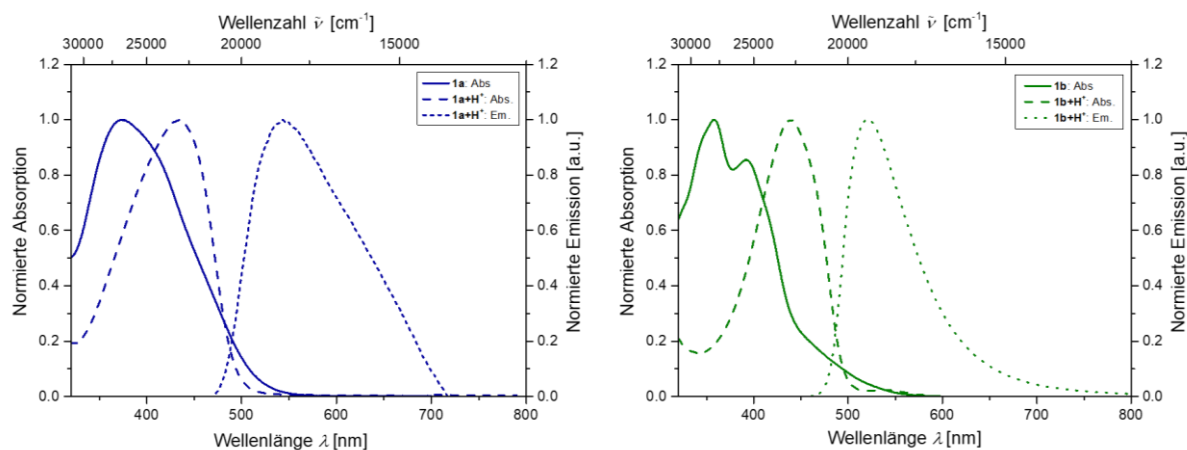
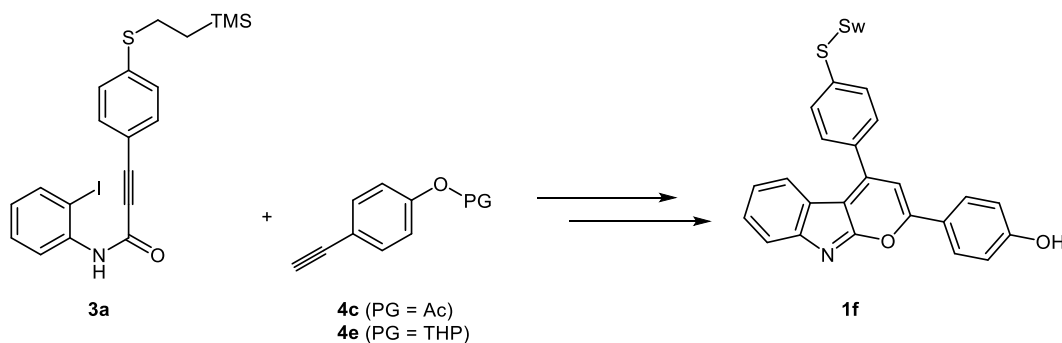


Abbildung 3: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindungen **1a** (links) und **1b** (rechts) vor und nach Protonierung mit Trifluoressigsäure in Dimethylsulfoxid/Wasser (1:99) respektive Cyclohexan.

Mit der dritten Generation der Pyranoindole konnte im zweiten Kapitel dieser Arbeit ein neues sowohl amphiphiles als auch amphiprotisches 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indol entwickelt werden, welches zum Nachweis von sauren und erstmals auch basischen Medien mittels Fluoreszenz eingesetzt werden kann (Schema 2). Die Synthesestrategie für diese Art von Chemosensor beruht ebenfalls auf der bekannten Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz. Ausgehend von 2-Iodphenylalkinylamid **3a** und den geschützten phenolischen Alkinen **4c** und **4e**, konnte 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indol **1f** über zwei unterschiedliche Syntheserouten hergestellt werden.



Schema 2: Zwei verschiedene Syntheserouten führen zu dem amphiphilen, amphiprotischen 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indol **1f**, ausgehend von Alkinylamid **3a** und den terminalen Alkinen **4c** oder **4e**.

Das Pyranoindol zeigt gute Löslichkeitseigenschaften in organischen Lösungsmitteln, welche polarer als 1,4-Dioxan sind und lässt sich zudem in wässrigen Mischungen von Tetrahydrofuran oder Propan-2-ol als Chemosensor einsetzen. Unterhalb einer Grenze von 25 Vol.-% Propan-2-ol kommt es auch bei diesem Pyranoindol zur Bildung von Clustern in wässriger Lösung. Durch DLS-Messungen konnte nachgewiesen werden, dass der Durchmesser der Cluster mit zunehmendem Wassergehalt der Lösung bis auf 200 nm ansteigt. Bei Mischungen mit weniger als 15 Vol.-% Propan-2-ol kommt es zusätzlich zur Bildung größerer Cluster (> 2000 nm). Das Alter der Probe spielt für die Größe der Partikel dabei ebenfalls eine Rolle. Die Mehrheit der Proben zeigt vier Wochen später nach erneuter Messung der Cluster einen Anstieg der Partikelgrößen.

Neben den Clustern des Pyranoindols **1f** wurden die photophysikalischen Eigenschaften in verschiedenen Lösungsmitteln wie Propan-2-ol, Tetrahydrofuran und deren wässrigen Mischungen untersucht. Dabei wurde, erstmalig für diese Substanzklasse, intensive rote Fluoreszenz unter basischen Bedingungen festgestellt (Abbildung 4). Grund hierfür ist die phenolische Hydroxygruppe, welche unter basischen Bedingungen deprotoniert vorliegt und in einem Push-Pull-System mit starkem Elektronendonator resultiert. Für die Untersuchungen wurden Basen wie 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) und Triethylamin verwendet.

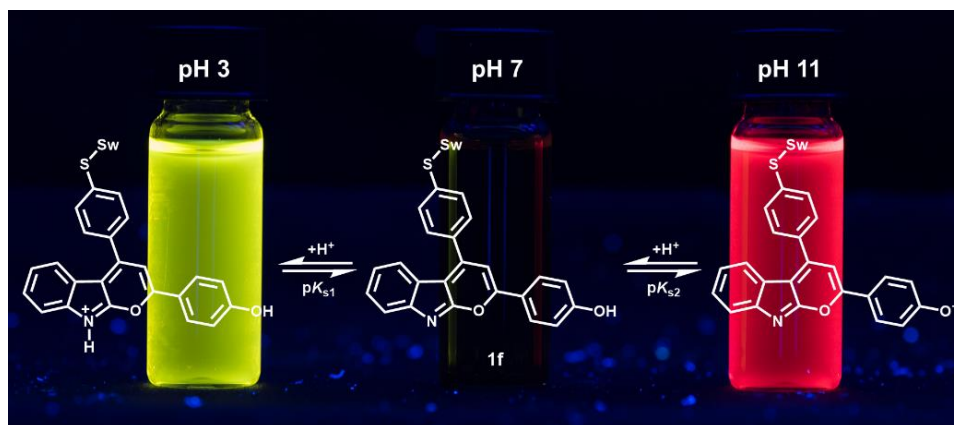


Abbildung 4: Lösungen des Pyranoindols **1f** in Propan-2-ol bei verschiedenen pH-Werten nach Protonierung mit TFA (links) oder Deprotonierung mit DBU (rechts) unter UV-Licht ($\lambda_{\text{exc}} = 354 \text{ nm}$).

Beim Vergleich der photophysikalischen Eigenschaften der beiden Spezies **1f+H⁺** sowie **1f-H⁺** miteinander wird eine klare bathochrome Verschiebung der Absorptions- und Emissionsmaxima durch Wechsel von sauren hin zu basischen Systemen ersichtlich (Abbildung 5). Bei den Fluoreszenzquantenausbeuten Φ_f der beiden Spezies kann zwischen protonierter oder deprotonierter Form nicht unterschieden werden. Für sowohl **1f+H⁺** als auch **1f-H⁺** beträgt die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f in Propan-2-ol 6 %. Der Wechsel zu anderen organischen Lösungsmitteln oder wässrigen Systemen wie zum Beispiel zu Propan-2-ol/Wasser im Verhältnis 35:65, wird die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f halbiert.

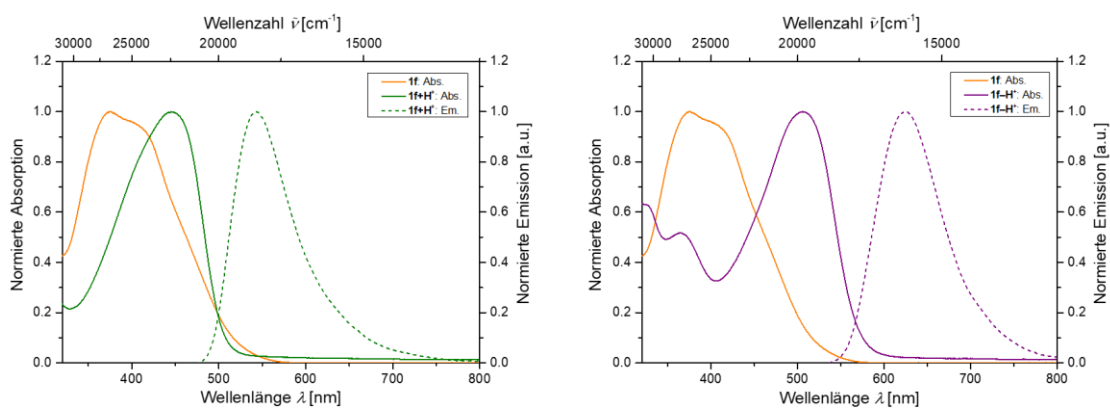


Abbildung 5: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindungen **1f+H⁺** (links) und **1f-H⁺** (rechts) vor und nach Zugabe von TFA respektive DBU in Propan-2-ol.

Das Detektionslimit des Chemosensors **1f** in Propan-2-ol liegt bei einer Konzentration von $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ und wurde in Abhängigkeit des pH-Wertes bestimmt. Mit dem System können Säuren durch massive Verstärkung der Fluoreszenz unterhalb eines pH-Wertes von 5.31 detektiert werden, während Basen oberhalb eines pH-Wertes von 8.70 nachgewiesen werden können. Dies resultiert in einer Detektionslücke zwischen pH 5.31 – 8.70 (Abbildung 6).

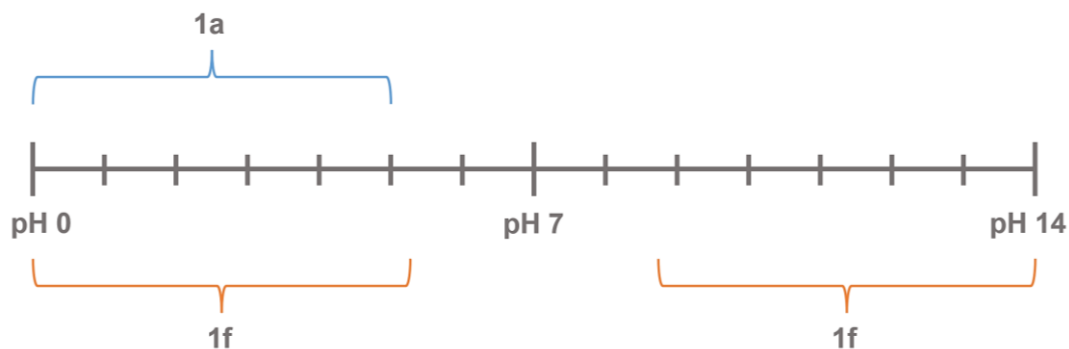


Abbildung 6: Anwendungsspektrum der beiden Chemosensoren **1a** und **1f**.

Im Zusammenhang mit den photophysikalischen Eigenschaften und dem Detektionslimit des 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indols **1f** wurden ebenfalls die beiden pK_s -Werte der Verbindung bestimmt. Durch Titrations mit TFA und DBU sowie anschließender Betrachtung der Absorptionsdifferenzspektren konnten pK_s -Werte von 3.5 und 10.5 für Verbindung **1f** ermittelt werden. Der isoelektrische Punkt des Chemosensors lässt sich aus dem Mittel der beiden Werte bestimmen und liegt bei einem pH-Wert von 7.0.

Eine weitere Eigenschaft des amphiphilen und amphiprotischen 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indols **1f**, welche im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde, ist die Reversibilität des Systems und damit die Anwendbarkeit bei verschiedenen pH-Werten unter wechselnden Bedingungen (Abbildung 7). Durch alternierende Zugabe von TFA und DBU konnte gezeigt werden, dass selbst nach mehrmaligem Wechsel des Analyten keine signifikante Änderung der Absorptionsspektren auftritt und der Chemosensor **1f** problemlos wiederverwendet werden kann.

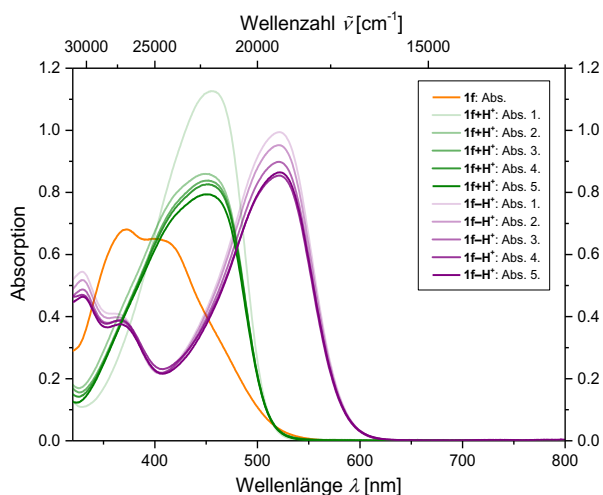
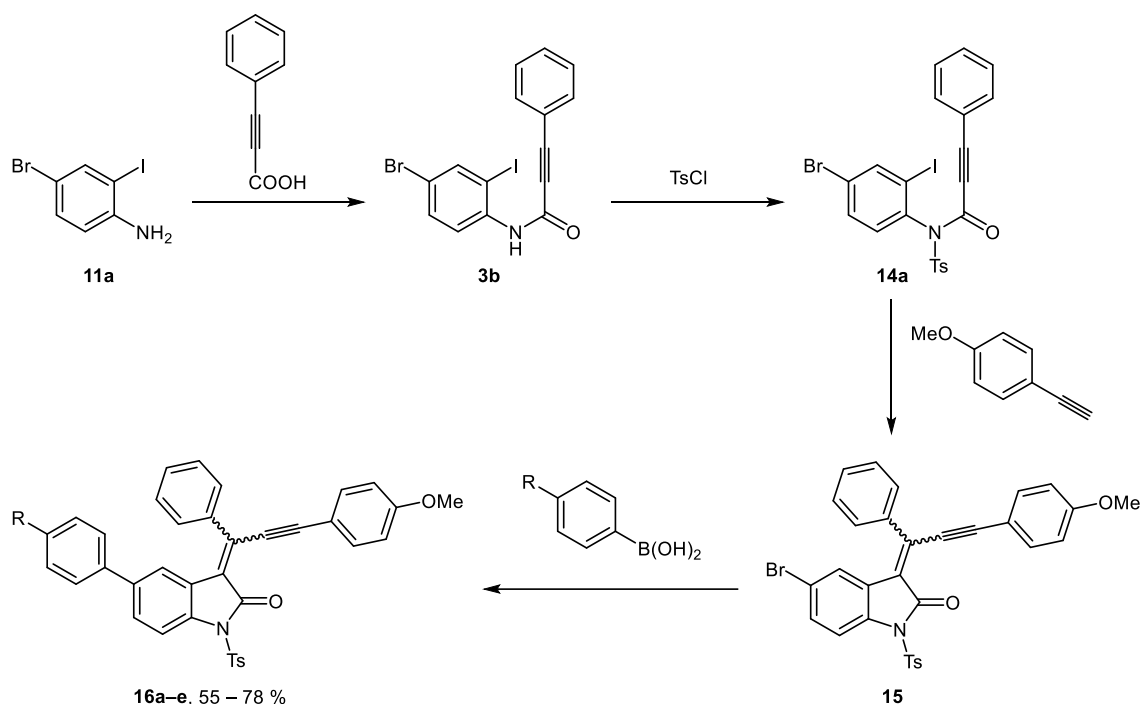


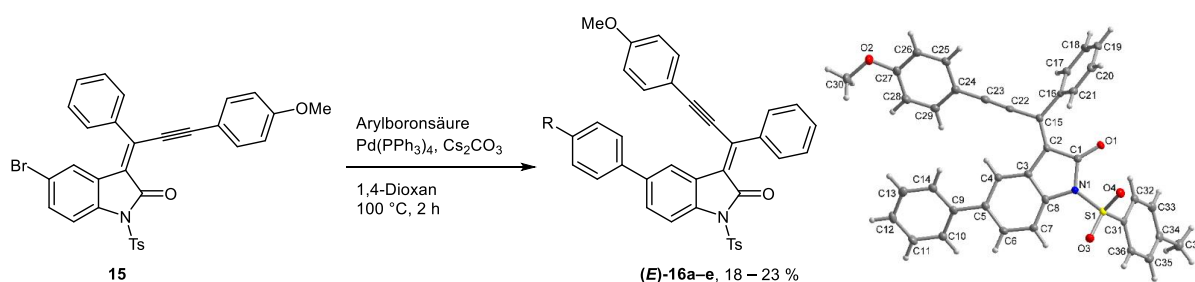
Abbildung 7: UV/Vis-Absorptionsspektren der Verbindung **1f** bei abwechselnder Zugabe von TFA und DBU in Propan-2-ol.

Das dritte und letzte Kapitel dieser Arbeit befasst sich mit der Konzeptionierung, Synthese und Charakterisierung von festkörperlumineszenten Propinylidenindolonen mit erweitertem π -Elektronensystem. Aufbauend auf der Insertions-*Sonogashira*-Dominoreaktion, welche im Arbeitskreis *Müller* entwickelt wurde,^[4] konnten fünf weitere Vertreter dieser Stoffklasse durch eine neuartige Synthesestrategie hergestellt werden. Die Expansion des Indolonchromophors wurde dabei durch die Implementierung eines zusätzlichen Halogenatoms in 3-Position realisiert, welches im Anschluss an die Dominoreaktion zum Indolonchromophor eine *Suzuki*-Kupplung mit verschiedenen Arylboronsäuren bei überwiegend guten Ausbeuten erlaubt (Schema 3).



Scheme 3: Syntheseroute für neue Propynylidenindolone mit erweitertem π -Elektronensystem, ausgehend von 4-Brom-2-iodanilin (**11a**).

Die Palladium-katalysierte *Suzuki*-Kupplung im letzten Schritt der Synthese liefert dabei immer eine Mischung aus *E*- und *Z*-Isomer der Propynylidenindolone mit einem Überschuss des *E*-Isomers. Die durch NMR-Spektroskopie bestimmten (*E/Z*)-Isomerenverhältnisse reichen dabei von 95:5 bis zu 67:33. Durch Umkristallisation lassen sich diese Produkte voneinander trennen, sodass alle fünf Verbindungen isomerenrein hergestellt und vollständig charakterisiert werden konnten. Zusätzlich konnte die Struktur der Propynylidenindolone mit erweitertem π -Elektronensystem durch Kristallstrukturanalyse verifiziert werden (Schema 4).



Scheme 4: Synthese der reinen Propynylidenindolone (**(E)-16a-e**) (links) sowie ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur des (*E*)-5-Phenylpropynylidenindolons (**(E)-16d**) (rechts).

Charakteristisch für die synthetisierten Propinylidenindolone ist die intensive orange Festkörperemission bei Wellenlängen zwischen 570 und 607 nm sowie Fluoreszenzquantenausbeuten von bis zu 19 %. Letztere sind für die *Z*-Isomere etwa doppelt so hoch wie die der *E*-Isomeren. Zusammen mit den Absorptionsbanden zwischen 398 und 413 nm ergeben sich für die Propinylidenindolone mit erweitertem π -Elektronensystem vergleichsweise hohe Stokes-Verschiebungen von bis zu 8300 cm^{-1} (Abbildung 8).

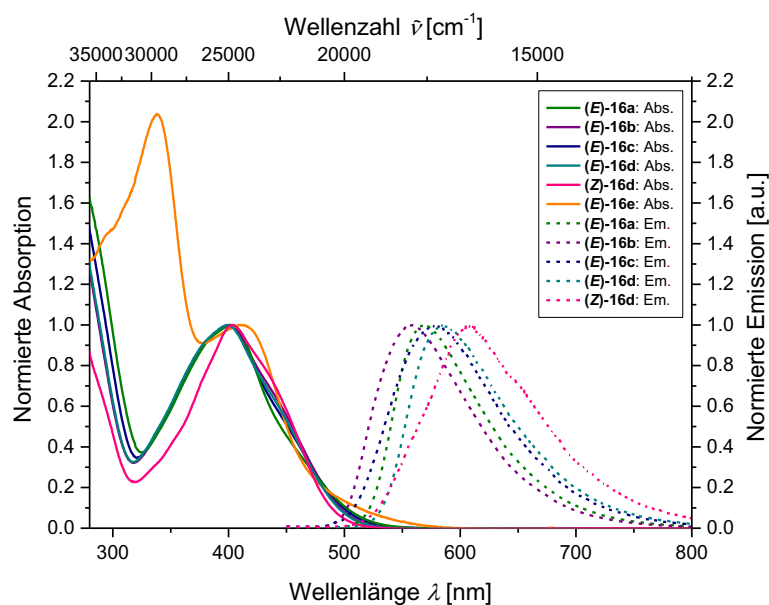


Abbildung 8: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindungen **16a–e**.

application, extensive solubility studies were carried out. Additionally, a testing protocol has been established for this purpose. It could be shown that pyranoindole **1a** can be used as an acid-sensitive chemosensor in solvents that are more polar than 1,4-dioxane. Pyranoindole **1b** on the other hand can be used in the nonpolar range of organic solvents, such as cyclohexane or diethyl ether (Figure 1). For a better classification of these results, three literature-known pyranoindoles^[2,3] were synthesized as well as examined for their solubility properties.

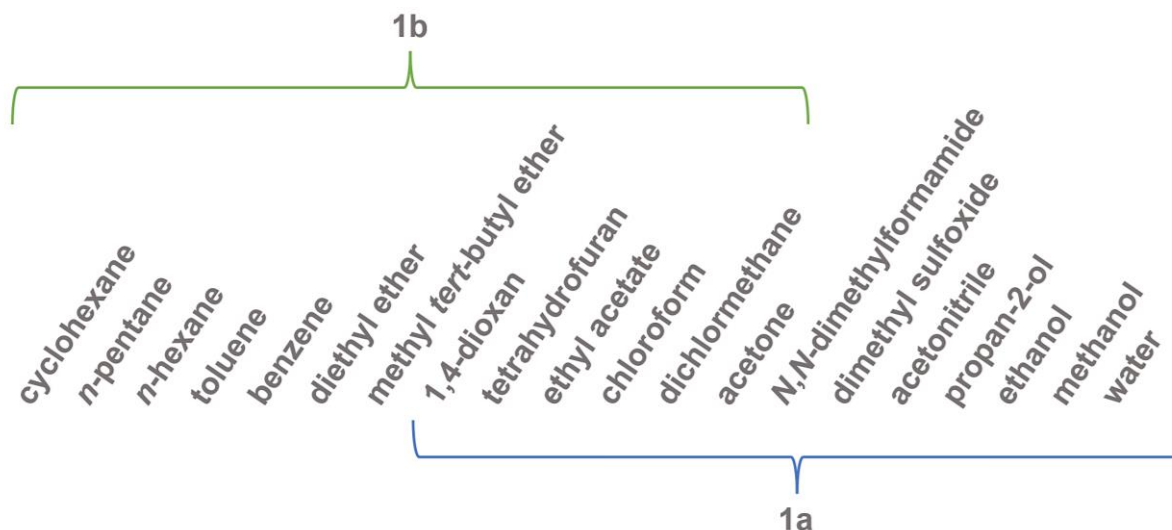


Figure 1: Application spectrum of pyranoindoles **1a** and **1b**.

When conducting the study, one of the three pyranoindoles (**1c**) was found to form particles in neutral aqueous mixtures of more than 75 vol% water. In cooperation with M.Sc. *Arne Lerch* as well as Prof. Dr. *Matthias Karg* from the *Institute of Physical Chemistry I* of the *Heinrich-Heine-University Düsseldorf*, these particles were investigated in solution regarding their size. Furthermore, images of the particles were taken by transmission electron microscopy (TEM) (Figure 2). Both by TEM and by dynamic light scattering (DLS) experiments, a monomodal and monodisperse distribution of particle sizes with an average diameter of 155 ± 30 nm could be determined for the clusters which can be destroyed by the subsequent addition of trifluoroacetic acid.

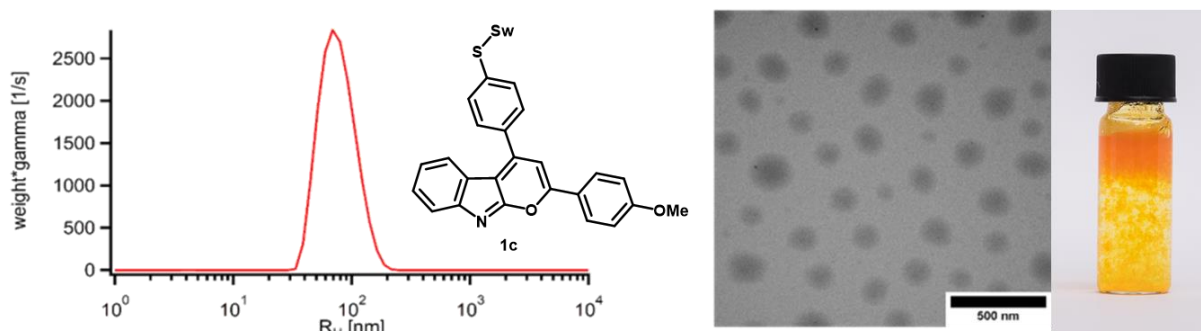


Figure 2: From left to right: Particle size distribution of pyranoindole **1c** in an aqueous solution containing 1 vol% tetrahydrofuran. TEM image of the pyranoindole particles. Image of an aqueous solution of pyranoindole **1c** with 1 vol% tetrahydrofuran.

Based on these solubility studies, the photophysical properties of the chemosensors **1a** and **1b** were investigated in different solvents. Besides absorption and emission characteristics, molar decadic extinction coefficients ε and Stokes shifts of the synthesized pyranoindoles were determined. To test a possible application in biological systems, pyranoindole **1a** was additionally measured in dimethyl sulfoxide/water (1:99, Figure 3). The fluorescence quantum yield Φ_f of pyranoindole **1a** was determined in tetrahydrofuran and adds up to 0.4%. Titration experiments also demonstrated a dependence of the fluorescence intensity on the pH or concentration of the acid respectively. For the analytical detection of trifluoroacetic acid by titration, a detection limit of $c_{\text{TFA}} = 5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ was determined, above which fluorescence can be detected.

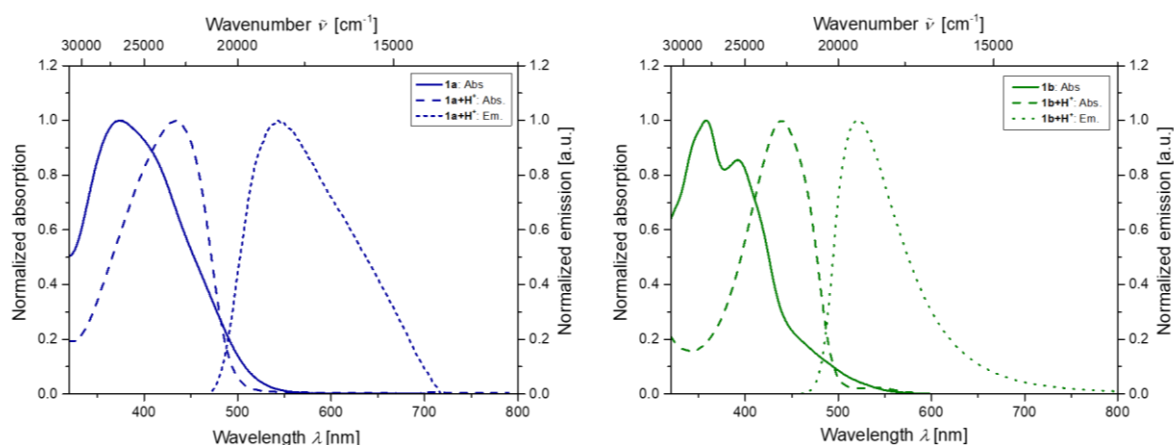
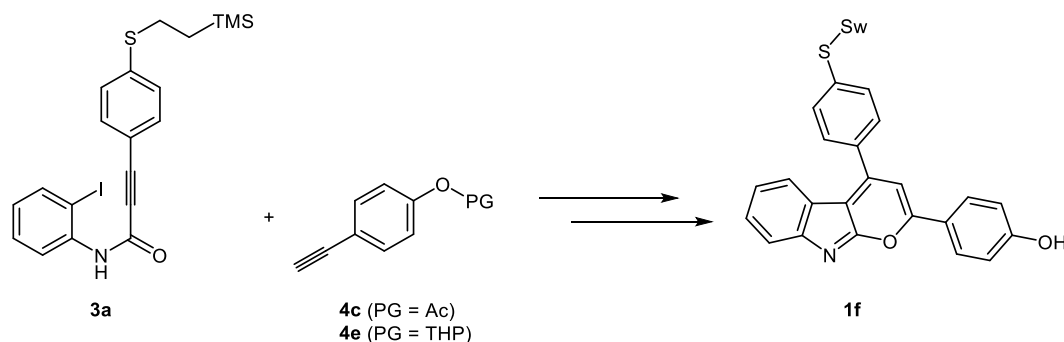


Figure 3: Normalized absorption and emission spectra of **1a** (left) and **1b** (right) before and after protonation with trifluoroacetic acid in dimethyl sulfoxide/water (1:99, left) and cyclohexane (right) respectively.

With the third generation of pyranoindoles, a new amphiphilic and amphotropic 2,4-diarylpyrano[2,3-*b*]indole has been developed in the second chapter of this work which can be used to detect acidic and for the first time basic media by fluorescence (Scheme 2). The synthetic strategy for this type of chemosensor similarly relies on the insertion-cross-coupling-cycloisomerization one-pot sequence developed by Müller. Starting from 2-iodophenylalkynylamide **3a** and the protected phenolic alkynes **4c** and **4e**, 2,4-diarylpyrano[2,3-*b*]indole **1f** has been prepared *via* two different synthetic routes.



Scheme 2: Two different synthetic routes lead to the amphiphilic, amphotropic 2,4-diarylpyrano[2,3-*b*]indole **1f**, starting from alkynylamide **3a** and terminal alkynes **4c** or **4e**.

The pyranoindole **1f** shows good solubility properties in organic solvents that are more polar than 1,4-dioxane and can also be used as a chemosensor in aqueous mixtures of tetrahydrofuran or propan-2-ol. Below a limit of 25 vol% propan-2-ol, this pyranoindole also forms clusters in aqueous solution. DLS measurements indicated that the diameter of the clusters increases with increasing water content of the solution up to 200 nm. In mixtures with less than 15 vol% propan-2-ol additional clusters (> 2000 nm) were formed. The age of the sample also plays a role in the size of the particles. The majority of the samples show an increase in particle sizes four weeks later after measuring the samples again.

Besides the clusters of pyranoindole **1f**, photophysical properties in different solvents such as propan-2-ol, tetrahydrofuran and their aqueous mixtures were investigated. For the first time for this class of substances, intense red fluorescence was detected under basic conditions (Figure 4). The reason for this unusual fluorescence is the phenolic hydroxy group which is deprotonated under basic conditions and results in a push-pull system with a strong electron donor. For the investigations, bases such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) and triethylamine were used.

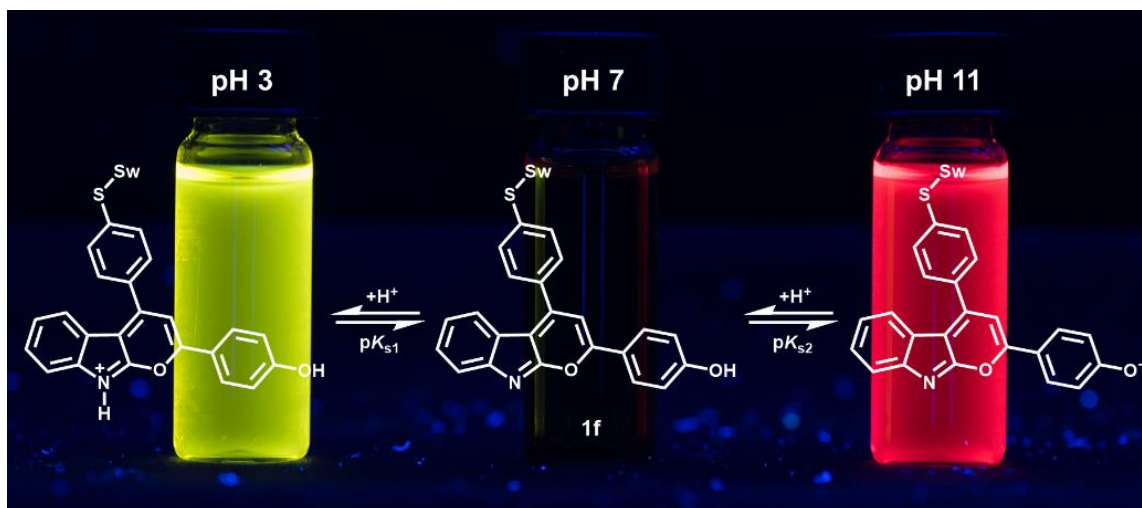


Figure 4: Solutions of pyranoindole **1f** in propan-2-ol at different pH values after protonation with TFA (left) and DBU (right) under UV light ($\lambda_{\text{exc}} = 354 \text{ nm}$).

A comparison of the photophysical properties of the two species **1f+H⁺** and **1f-H⁺** reveals a clear bathochromic shift of the absorption and emission maxima by changing from acidic to basic media (Figure 5). There is no numerical difference in the fluorescence quantum yields Φ_f of the two species between the protonated and deprotonated form. For both **1f+H⁺** and **1f-H⁺**, the fluorescence quantum yield Φ_f in propan-2-ol adds up to 6%. By switching to other organic solvents or aqueous systems such as propan-2-ol/water in a ratio of 35:65, these values decrease significantly.

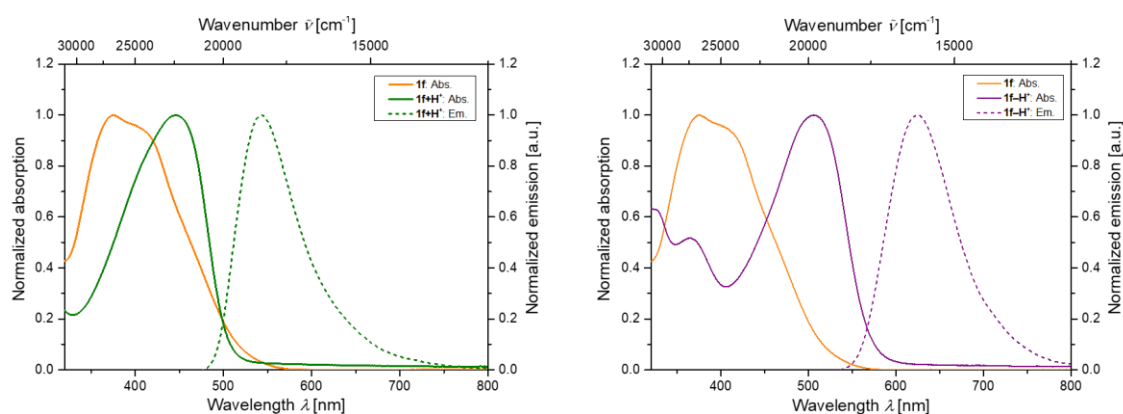


Figure 5: Normalized absorption and emission spectra of **1f+H⁺** (left) and **1f-H⁺** (right) before and after addition of TFA (left) and DBU (right) in propan-2-ol.

The detection limit of chemosensor **1f** in propan-2-ol lies above a concentration of $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ and was determined as a function of the pH value. The system can detect acids by significantly increasing fluorescence below pH 5.31 while bases can be detected if the pH value rises above 8.70. This results in a blind spot between pH 5.31 – 8.70 and means that almost the entire pH range can be covered by the amphiprotic chemosensor **1f** (Figure 6).

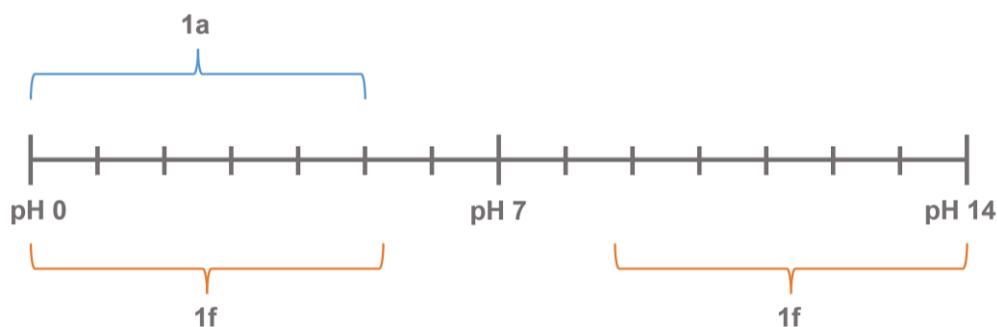


Figure 6: Application range of the two chemosensors **1a** and **1f**.

Besides photophysical properties and detection limits of 2,4-diarylpyrano[2,3-*b*]indole **1f**, the two pK_s values of the chemosensor were also determined. Titrations with TFA and DBU and subsequent analysis of the absorption difference spectra lead to pK_s values of 3.5 and 10.5 for compound **1f**. The isoelectric point of the chemosensor can be determined from the average of those two values and is at a pH of 7.0.

Another property of the amphiphilic and amphiprotic 2,4-diarylpyrano[2,3-*b*]indole **1f**, which was investigated in this work, is the reversibility of the system and thus its applicability at different pH values under changing conditions (Figure 7). By alternating addition of TFA and DBU, it was shown that even after changing the analyte several times, no significant change in absorption occurs and the chemosensor **1f** can be reused without any problems.

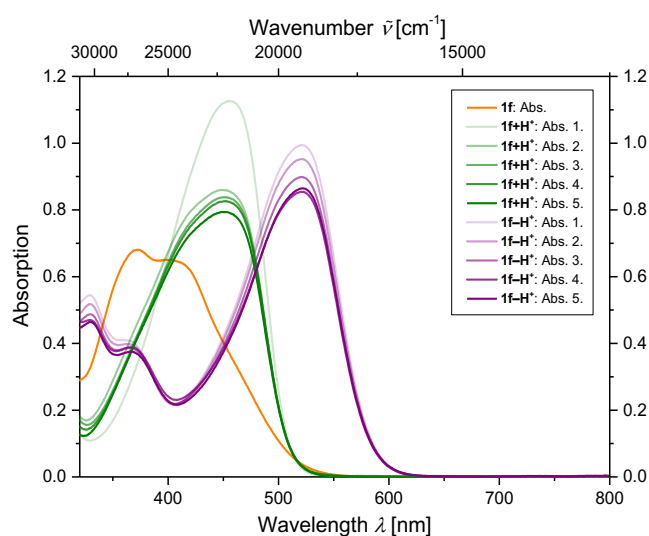
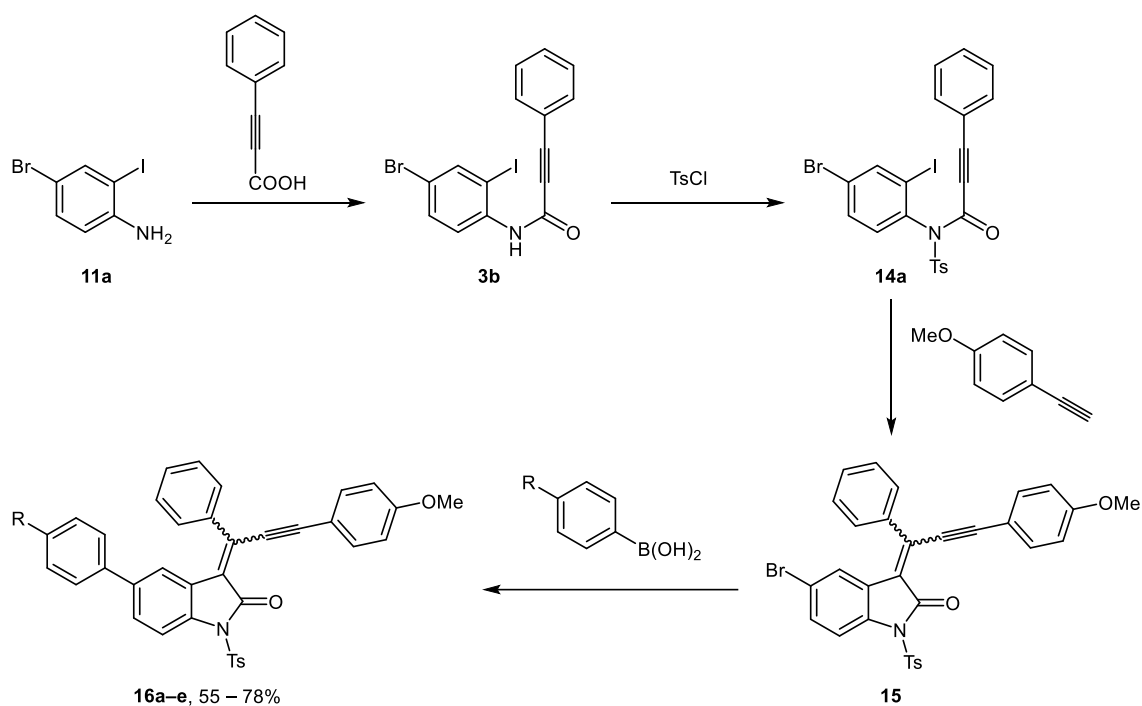


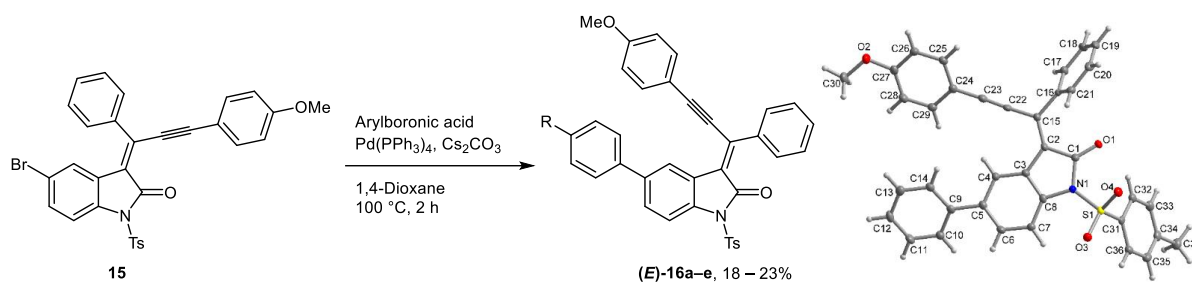
Figure 7: Absorption spectra of compound **1f** upon alternate addition of TFA and DBU in propan-2-ol.

The third and final chapter of this thesis deals with the synthesis and characterization of solid-state luminescent propynylidene indolones with extended π -electron systems. Based on the insertion-*Sonogashira* domino reaction developed by the Müller group,^[4] five additional representatives of this class of compounds were prepared by a new synthetic strategy. The expansion of the indolone chromophore was realized by the implementation of an additional halogen atom in 3-position, which, following the domino reaction to the indolone chromophore, allows a *Suzuki* coupling with various arylboronic acids at predominantly good yields (Scheme 3).



Scheme 3: Synthetic route for new propynylidene indolones with extended π -electron system, starting from 4-bromo-2-iodoaniline (11a).

The palladium-catalyzed *Suzuki* coupling in the last step of the synthesis always provides a mixture of *E* and *Z* isomers of the propynylidene indolones with an excess of the *E* isomer. The (*E/Z*) isomer ratios in this case range from 95:5 to 67:33. By recrystallization, these products can be separated from each other, so that all five compounds could be prepared as pure *E* isomers and were fully characterized. In addition, the structure of the propynylidene indolones with extended π -electron system could be verified by crystal structure analysis (Scheme 4).



Scheme 4: Synthesis of the pure propynylidene indolones (**E**)-**16a–e** (left) and ORTEP representation of molecular structure of (**E**)-5-phenylpropynylidene indolone (**E**)-**16d** (right).

A characteristic trait of the synthesized propynylidene indolones is their intense orange solid-state emission at wavelengths between 570 and 607 nm and fluorescence quantum yields of up to 19%. The latter are approximately twice as high for the *Z* isomers as for the *E* isomers. Together with absorption bands between 398 and 413 nm, this results in comparatively high Stokes shifts of up to 8300 cm^{-1} for the propynylidene indolones with extended π -electron system (Figure 8).

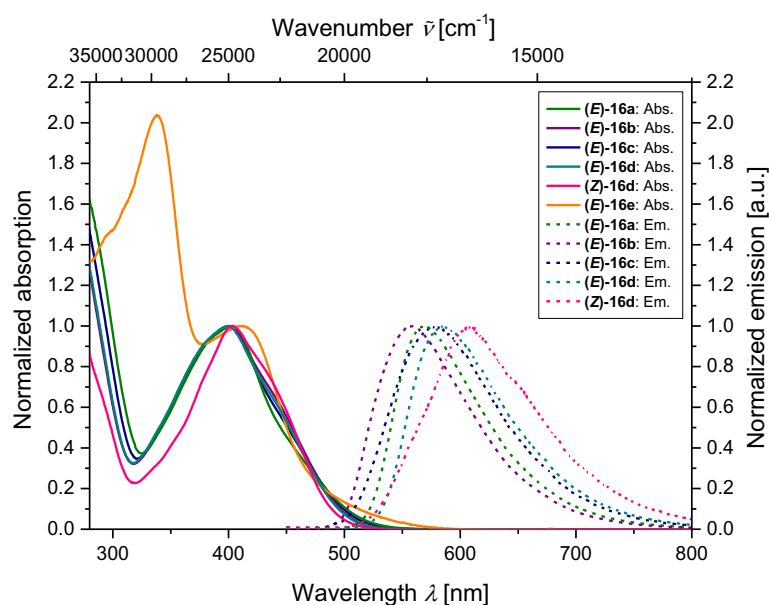


Figure 8: Normalized absorption and emission spectra of **16a–e** in dichloromethane.

3. Einleitung und Aufgabenstellung

3.1 Einleitung

In einer räumlich begrenzten Welt kann es kein unendliches Wachstum geben.^[5] Dennoch steigt der Verbrauch der weltweiten Ressourcen wie beispielsweise fossilen Brennstoffen, Wasser, Getreide, Holz und Metallerzen seit dem Jahre 1970 stetig und immer rapider an.^[6] Insgesamt hat sich der globale Ressourcenverbrauch seitdem sogar vervierfacht.^[7] Zusätzlich ist die durchschnittliche Erdtemperatur in den letzten hundert Jahren um ca. 1.1 °C gestiegen und steigt auch weiterhin.^[8] Dass der Mensch dabei einen signifikanten Einfluss auf das Klima dieser Erde hat, ist mittlerweile nicht mehr von der Hand zu weisen.^[9] Denn vor allem die Emission von Kohlenstoffdioxid bzw. Treibhausgasen spielt bei dem Erwärmungsprozess eine entscheidende Rolle.^[10] Aus diesem Grund unterzeichneten in den letzten sechs Jahren insgesamt 193 Staaten das Pariser Klimaabkommen,^[11] mit welchem sich die teilnehmenden Staaten verpflichten, durch entsprechende Bestrebungen die globale Erderwärmung auf maximal 2 °C zu beschränken.^[12]

Somit ist es auch eine zentrale Aufgabe der chemischen Industrie, Verantwortung zu tragen und einen Beitrag zur Erreichung der Pariser Klimaziele zu leisten. Sei es durch einen Wechsel von fossilen Brennstoffen hin zur nachhaltigen Gewinnung von Energie mittels Wind- oder Solarenergie oder der Entwicklung neuer, ressourcenschonender Verfahren zur Erzeugung chemischer Produkte. Hierbei dienen vor allem die 12 Prinzipien der grünen Chemie nach *Anastas* und *Warner* aus dem Jahre 1998 als Blaupause (Abbildung 2).^[13]

12 Prinzipien der Grünen Chemie

- | | |
|--|---|
| 1. Vermeidung von Abfall | 7. Erneuerbare Rohstoffe |
| 2. Atomeffizienz | 8. Reduzierung von Derivaten |
| 3. Sichere chemische Synthesen | 9. Katalyse |
| 4. Sichere Chemikalien | 10. Abbaubarkeit |
| 5. Sichere Lösungsmittel und Hilfsstoffe | 11. Echtzeitanalyse zur Überwachung von Umweltverschmutzung |
| 6. Energieeffizienz | 12. Risikovermeidung |

Abbildung 9: Die 12 Prinzipien der Grünen Chemie nach *Anastas* und *Warner*.^[13]

Vor allem die Punkte 6, 7, 9, 10 und 11 spielen im Kontext des Klimaschutzes eine entscheidende Rolle. Durch neue, energieeffizientere Prozesse und Katalyse (Punkt 6 und 9) ließe sich beispielsweise der Energieverbrauch des chemischen Sektors senken und somit ein Beitrag zum Klimaschutz leisten. Der gesamte Energieverbrauch in Deutschland im Jahr 2020 lag bei 2.333 Terrawattstunden.^[14] Hiervon wurden 28.5 % der Gesamtenergie durch die verschiedenen Industriezweige verbraucht, wobei 29.3 % auf die chemische Industrie entfielen.^[14,15] Insgesamt betrug der Verbrauch der chemischen Industrie also ca.

195 Terrawattstunden beziehungsweise 8.4 % des gesamten deutschen Energieverbrauchs. Dementsprechend hoch ist auch der Bedarf nach energieeffizienten Verfahren zur Herstellung chemischer Erzeugnisse. Insgesamt ist die chemische Industrie der Sektor mit dem höchsten Energieverbrauch neben der Metall- sowie Mineralölindustrie, welche jeweils einen Anteil von 6.2 % respektive 2.9 % am gesamtdeutschen Energieverbrauch haben.

Ein weiterer Beitrag zum Umweltschutz kann mit den Punkten 10 und 11 geleistet werden. Durch die Entwicklung biologisch abbaubarer Materialien könnte die Verschmutzung der Weltmeere durch Plastik verringert oder eingedämmt werden. Stand 2016 befanden sich ca. 150.000.000 Tonnen Plastik in den Weltmeeren.^[16] Bis 2040 wird sich diese Menge bereits vervierfacht haben, sollten bis dahin keine nachhaltigen Alternativen gefunden werden.^[16]

Neben dem Kontext des Klima- und Umweltschutzes bietet die chemische Forschung ebenfalls das Potential, einen Beitrag zur Gesundheit beziehungsweise medizinischen Versorgung der Bevölkerung zu leisten. Sei es durch die Synthese wirksamerer Medikamente gegen Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, oder durch die Herstellung neuer Bio- und Chemosensoren zur Überwachung biologisch relevanter Messgrößen wie pH-Wert oder Ionenkonzentrationen, um nur einige Beispiele zu nennen. Zusätzlich müssen auch bestehende Medikamente und Wirkstoffe weiterentwickelt und durch Forschung einfacher zugänglich gemacht werden, denn laut Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bestehen in Deutschland Stand 10.03.2022 Lieferengpässe für mehr als 230 Medikamente.^[17]

Vor allem heterocyclische Moleküle machen einen Großteil der heutzutage genutzten aktiven pharmazeutischen Wirkstoffe aus. Insgesamt beinhalteten 57 % der Medikamente, welche seit dem Jahr 2000 von der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen wurden, ein oder mehrere heterocyclische Struktur motive.^[18] Dies liegt vor allem an deren Fähigkeit, durch Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren effiziente Wechselwirkungen mit Targetproteinen, wie beispielsweise Enzymen oder Rezeptoren, aufzubauen und mit diesen zu interagieren.^[19] Zusätzlich spiegelt sich die Relevanz heterocyclischer Verbindungen in der chemischen Forschung in der Anzahl an Publikationen wider, welche mit den Stichwörtern „Pharmaceutical“ und „Heterocycles“ versehen sind. Hier konnte innerhalb der letzten fünf Jahre ein starkes Wachstum der veröffentlichten Literaturbeiträge beobachtet werden (Abbildung 10).^[20] Betrachtet man die gesamte verfügbare chemische Literatur, befassen sich mehr als 60 % der Schriften mit Heterocyclenchemie.^[21]

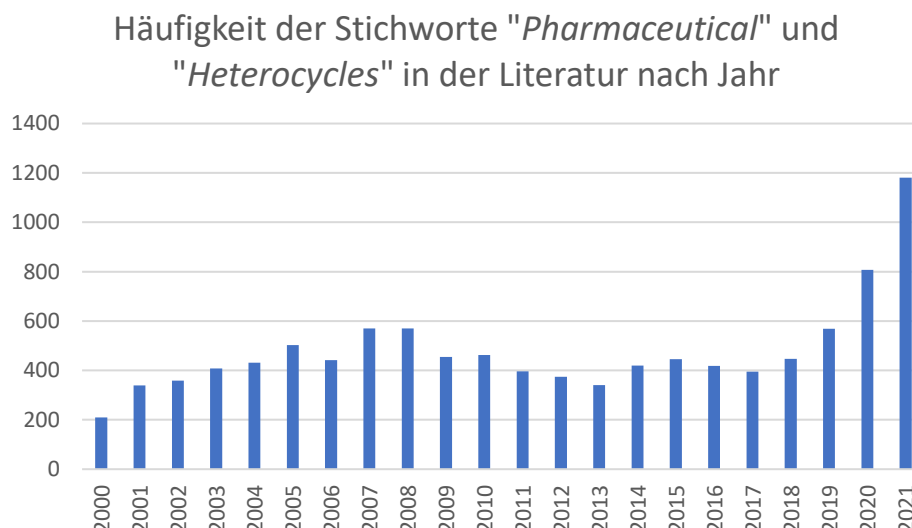


Abbildung 10: Anzahl der Publikationen mit den Stichworten „*Pharmaceutical*“ und „*Heterocycles*“ nach Publikationsjahr.^[20]

Neben den konventionellen Synthesen, welche Schritt für Schritt durchgeführt werden, bieten Multikomponenten- und Dominoreaktionen eine elegante Alternative sowohl einfache als auch komplexere Moleküle wie zum Beispiel Heterocyclen für unterschiedlichste Anwendungsbereiche effizient aufzubauen. Effizient bedeutet in diesem Fall auch, dass mit dieser Art der Reaktionsführung die Prinzipien der Grünen Chemie berücksichtigt und somit ein Beitrag zu nachhaltigeren chemischen Synthesen geleistet wird. Vor allem die Vermeidung von Abfall, hohe Atom- und Energieeffizienzen sowie Verwendung von Katalysatoren sind vielen Multikomponentenreaktionen gemein.^[22] Aus diesen Gründen befasst sich die vorliegende Arbeit mit der Synthese von stickstoffhaltigen Heterocyclen auf Basis der oben beschriebenen Multikomponenten- und Dominoreaktionen.

3.2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung von 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indolen im Hinblick auf Ihre Eigenschaften als Chemosensoren. Zuvor synthetisierte 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole ließen sich vergleichsweise schwer lösen und dementsprechend nur begrenzt anwenden. Deshalb sollte ein möglichst breites Anwendungsspektrum durch Einführung solubilisierender funktioneller Gruppen und Seitenketten realisiert werden (Abbildung 11).

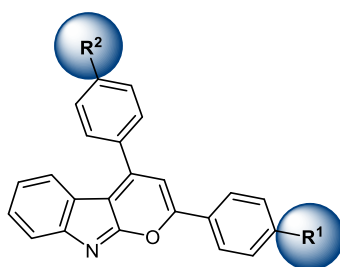


Abbildung 11: 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indol mit Löslichkeitsvermittelnden Gruppen (blau).

Zur massiven Verstärkung von Fluoreszenz kommt es bei der Substanzklasse der 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole durch Protonierung in Lösung. Aus diesem Grund sollte die Anwendung der 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole als protochrome Chemosensoren zum einen in wässrigen Lösungsmittelsystemen und zum anderen in stark unpolaren Lösungsmitteln bei pH Werten ≤ 7 ermöglicht werden. Neben der photophysikalischen Charakterisierung sollten zudem Studien über die Anwendbarkeit in verschiedenen Systemen durchgeführt werden.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob Fluoreszenz auch durch Erzeugen eines Push-Pull-Systems mit starkem Elektronendonator erzielt werden kann. Anstelle des starken Akzeptors in Form des positiv geladenen, protonierten Stickstoffatoms wäre mit dem neuen System ein starker Elektronendonator am anderen Ende des Chromophors vorhanden (Abbildung 12). Vorzugsweise sollte dieser in basischer Umgebung aktiviert bzw. deprotoniert werden können, um die sensorischen Eigenschaften des 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indols zu erhalten und das Anwendungsspektrum des Chemosensors auf pH Werte ≥ 7 zu erweitern.

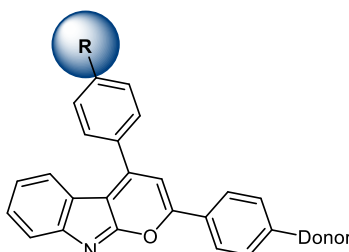
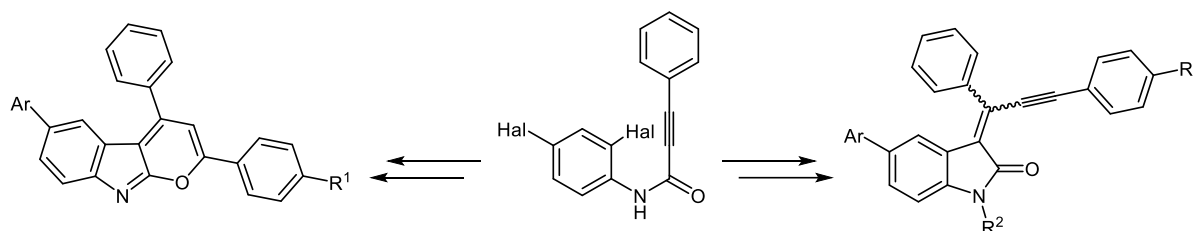


Abbildung 12: 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indol mit Donorfunktionalität.

Ein weiteres Themengebiet, welches in dieser Arbeit behandelt werden sollte, war die Erweiterung indolonbasierter Chromophoren wie 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole und

Propynyldenindolone auf Basis Palladium-katalysierter Kupplungen. Ausgehend von zweifach halogenierten Alkinylamiden sollte eine Auswahl verschiedener Chromophore erschlossen werden und die Auswirkung des vergrößerten π -Elektronensystem auf photophysikalische Eigenschaften wie Absorptions- und Emissionsverhalten sowie die Fluoreszenzquantenausbeute untersucht werden (Schema 5).



Schema 5: Synthese von indolonbasierten Chromophoren mit erweitertem π -Elektronensystem.

4. Allgemeiner Teil

4.1 Pyranoindole

4.1.1 Literaturübersicht und Kenntnisstand der Pyranoindole

4.1.1.1 Literaturübersicht Pyranoindole

Stickstoffhaltige Heterocyclen sind unter anderem Grundlage des biologischen Lebens und abundant in der Natur. Ein in diversen Naturstoffen häufig auftretendes Strukturelement ist der aromatische Heterocyclen Indol,^[23] welches sich beispielsweise in Strychnin, Reserpin oder der Lysergsäure wiederfinden lässt. Das erste Mal wurde die Synthese des Indols von *Baeyer* im Jahre 1866 beschrieben.^[24] Aber auch heute noch, nach mehr als 150 Jahren, ist es ein fester Bestandteil der modernen Forschung.^[25] Anellierte Heterocyclen, welche Indol als Strukturfragment enthalten, können unter anderem in Farbstoffsolarzellen (dye-sensitized solar cells, DSSCs),^[26] bei der Zellbildung^[27] oder als Medikamente^[28] eingesetzt werden.

Auch Pyranoindole und deren Derivate zählen zu dieser Kategorie der anellierten Heterocyclen und besitzen interessante pharmakologische sowie photophysikalische Eigenschaften und sind deshalb von Interesse für die moderne Forschung.^[29,30,31,32] Hierbei lassen sich in der Literatur hauptsächlich Arbeiten zu Pyrano[3,2-*b*]indolen,^[29,33–39] Pyrano[4,3-*b*]indolen^[40–43] und Pyrano[3,4-*b*]indolen^[31,44–50] finden (Abbildung 13). Vergleichsweise selten vertreten sind hingegen Synthesevorschriften zu Pyrano[2,3-*b*]indolen.

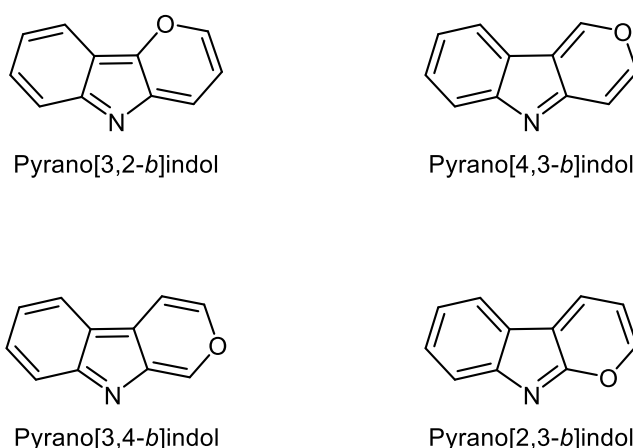


Abbildung 13: Übersicht der vier Konstitutionsisomere des Pyranoindols mit Pyranring in *b*-Position.

Zum ersten Mal wird von Pyrano[2,3-*b*]indolen in der Literatur im Jahre 1923 berichtet (Abbildung 14). *Fischer* und *Smeykal* beschreiben das Pyrano[2,3-*b*]indol-2(9*H*)-on als einen dem „Cumarin analogen Körper“, welcher mit „primären Aminen schön krystallisierte Molekülverbindungen“ ergibt, die sich durch „intensive Farbe“ auszeichnen.^[51]

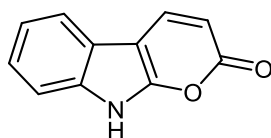
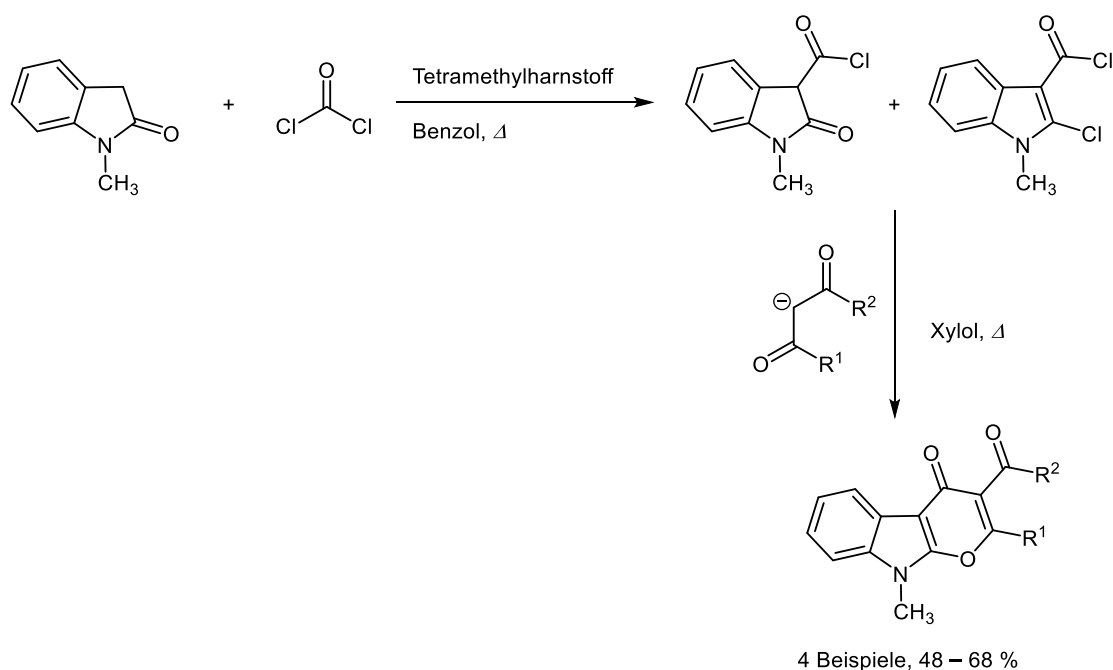


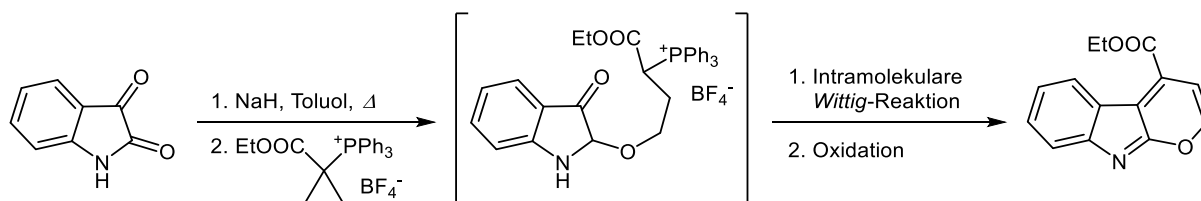
Abbildung 14: Von *Fischer* und *Smeykal* im Jahre 1923 entdecktes Pyrano[2,3-*b*]indol-2(9*H*)-on.^[51]

Eine der ersten Synthesen von Pyrano[2,3-*b*]indolen publizierten *Eiden* und *Hirschmüller* im Jahre 1978 (Schema 6).^[52] Ausgehend von *N*-Methyl-2-indolinon und Phosgen konnten durch Erhitzen in Benzol leicht hydrolysierbaren Säurechloride hergestellt werden. Diese wurden anschließend mit den Alkalisalzen von β -Dicarbonylverbindungen umgesetzt, um so zu den gezeigten Pyrano[2,3-*b*]indol-4-onen in weitestgehend moderaten Ausbeuten zu gelangen.



Schema 6: Synthese von 3-Acylpyrano[2,3-*b*]indol-4-onen ausgehend von *N*-Methyl-2-indolinon nach *Eiden* und *Hirschmüller*.^[52]

Zwei Jahre später, im Jahre 1980, fanden *Muchowski* und *Nelson* eine vergleichsweise ungewöhnliche Art der Synthese von Pyrano[2,3-*b*]indolen.^[53] Durch Deprotonierung von Isatin mit Natriumhydrid und Zugabe von Carbethoxycyclopropyltriphenylphosphonium-tetrafluoroborat wurde eine reaktive Zwischenstufe erhalten, welche in einer intramolekularen *Wittig*-Reaktion mit anschließender Oxidation zum gezeigten Pyrano[2,3-*b*]indol führt (Schema 7).



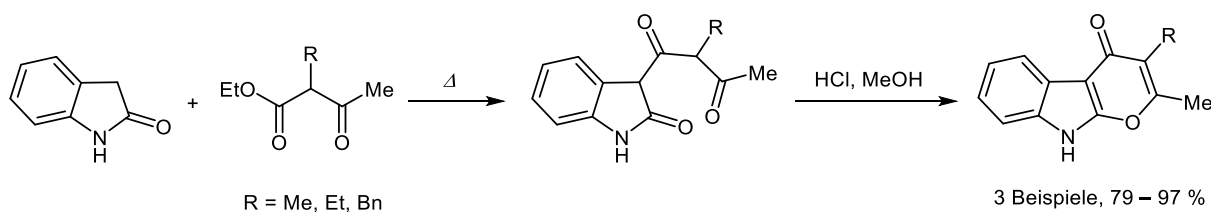
Schema 7: Synthese von Pyrano[2,3-*b*]indolen über eine *Wittig*-Reaktion nach *Muchowski* und *Nelson*.^[53]

Von einer weiteren Methode, Pyrano[2,3-*b*]indolen herzustellen, berichtete *Righetti* im Jahre 1981.^[54] Sie setzten ein Oxindolderivat und Ethylvinylether in einer 1,4-Cycloaddition miteinander zu 2,3-Dihydropyrano[2,3-*b*]indol um. Das Dienophil greift dabei regiospezifisch in β -Position an. Die Bildung eines *Michael*-Addukt als Nebenprodukt kann in geringen Mengen beobachtet werden. Erwähnenswert ist zudem, dass die Reaktion bereits bei Raumtemperatur stattfindet. Durch Erhöhung des Druckes und Steigerung der Reaktionstemperatur auf 100 °C kann die Reaktionszeit auf 5 h gesenkt und weiterhin nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden (Schema 8).



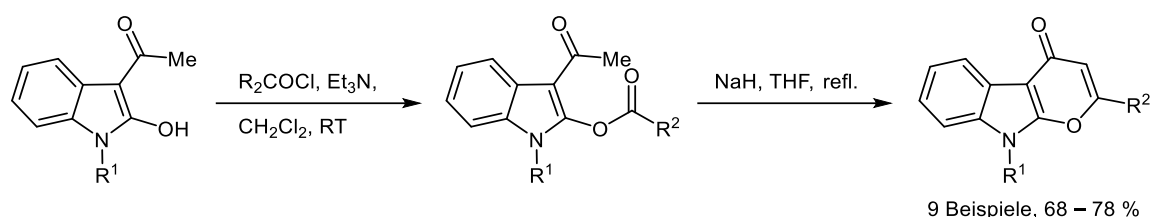
Schema 8: Synthese eines 2,3-Dihydropyrano[2,3-*b*]indols durch 1,4-Cycloaddition nach *Righetti*.^[54]

Da bei manchen Pyranoindolderivaten „antidepressive bzw. sedierende Eigenschaften“ sowie „antiallergische Aktivitäten“ gefunden wurden,^[55] etablierten *Bartsch*, *Eiden* und *Buchborn* im Jahre 1982 eine weitere Methode zur Synthese von 2,3-disubstituierten Pyrano[2,3-*b*]indolen.^[55] Hierbei werden durch Kondensation verschiedene Acetessigester an Oxindol geknüpft. Anschließend findet unter Säurekatalyse eine weitere, intramolekulare, Kondensation statt und die Pyrano[2,3-*b*]indole können nach kurzer Aufarbeitung in teilweise sehr guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 9).



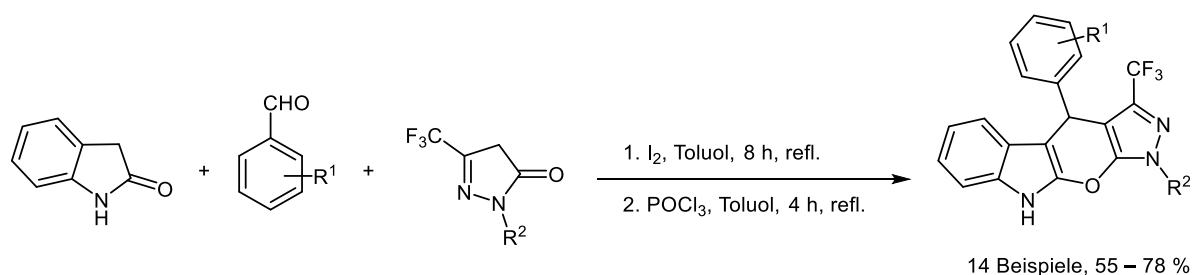
Schema 9: Synthese von 2,3-disubstituierten Pyrano[2,3-*b*]indolen durch zweifache Kondensation nach *Bartsch*, *Eiden* und *Buchborn*.^[55]

Eine weitere, ebenfalls auf Kondensation basierende, Synthese für Pyrano[2,3-*b*]indole zeigten *Kumar* und *Nagarajan* im Jahre 2013.^[56] Sie publizierten in ihrem Artikel fünf verschiedene Methoden zur Synthese von Pyrano[2,3-*b*]indol-2(9*H*)-onen und Pyrano[2,3-*b*]indol-4(9*H*)-onen. Eine Methode zur Herstellung von Pyrano[2,3-*b*]indol-4(9*H*)-onen ist in Schema 10 gezeigt. Ausgehend von 3-Acetyl-1*H*-indol-2-olen werden diese mittels Säurechloriden bei Raumtemperatur acetyliert. Im zweiten Schritt findet die intramolekulare Kondensation unter basischen Bedingungen statt. Dieser Prozess kann auch als Ein-Topf-Reaktion ohne signifikante Ausbeuteverluste geführt werden, indem auf die Isolierung des acetylierten Zwischenproduktes verzichtet wird.



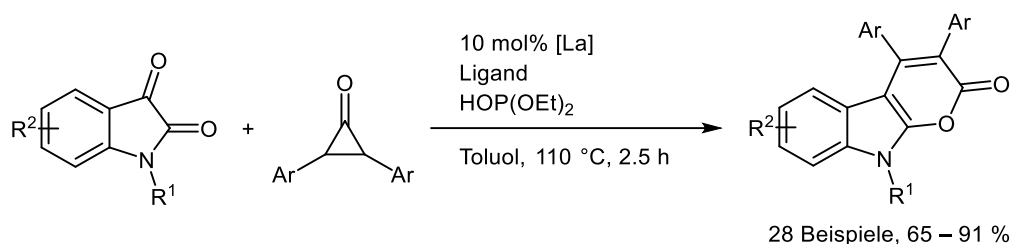
Schema 10: Synthese von Pyrano[2,3-*b*]indol-4(9*H*)-onen durch Cyclokondensation nach *Kumar* und *Nagarajan*.^[56]

Zhu publizierte im Jahre 2018 eine zweistufige Mehrkomponentenreaktion zur Synthese von Pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-*b*]indolen.^[57] Als Substrate setzten sie Oxindol, verschiedene aromatische Aldehyde sowie Pyrazolderivate ein, die im ersten Schritt unter Iod-Katalyse ein Zwischenprodukt bilden, welches anschließend durch Zugabe von Phosphoroxychlorid intramolekular kondensiert (Schema 11).



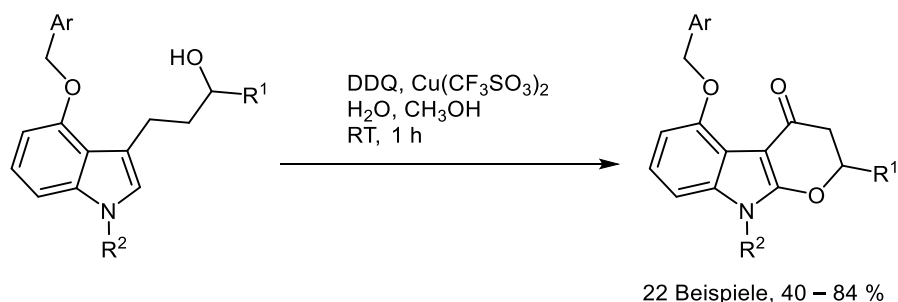
Schema 11: Zweistufige Mehrkomponentenreaktion zu Pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-*b*]indolen etabliert durch *Zhu*.^[57]

Basierend auf einer Lanthan- und Silylamid-katalysierten Reaktion von Isatinen zusammen mit 2,3-Diarylcyclopropanonen entwickelte die Arbeitsgruppe *Xu* im Jahre 2021 eine neuartige Reaktion zur Synthese von Pyrano[2,3-*b*]indol-2-onen (Schema 12). Innerhalb der Reaktion wirkt Lanthan als *Lewis*-Säure, während die Silylamid-Gruppe als *Brønsted*-Base fungiert. Insgesamt konnten so von *Xu* eine große Auswahl verschiedener Pyrano[2,3-*b*]indol-2-one in weitestgehend sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden.^[58]



Schema 12: Lanthan- und Silylamid-katalysierte Reaktion von Isatinen zusammen mit 2,3-Diarylcyclopropanonen nach Xu.^[58]

Während ein Großteil der weiteren literaturbekannten Synthesen auf Cyclokondensationen^[59] sowie Cycloadditionen^[60] beruht, finden sich nur wenige Metall-katalysierte Reaktionen zu Pyrano[2,3-*b*]indol(on)en. Ein Beispiel hierfür wurde von der Arbeitsgruppe um He im Jahre 2021 beschrieben.^[61] Ausgehend von mehrfach-substituierten Indolen konnten mittels einer Kupfer-katalysierte Oxidations-Cyclisierungs-Domino-Reaktion mehr als 20 verschiedene Pyrano[2,3-*b*]indolone in teilweise sehr guten Ausbeuten hergestellt werden (Schema 13). Eine besondere Rolle spielt die 4-Benzyloxy-Gruppe des substituierten Indols, welche als dirigierende Gruppe fungiert und somit eine intramolekulare Cyclisierung auch bei milden Reaktionsbedingungen ermöglicht.^[61]



Schema 13: Kupfer-katalysierte Oxidations-Cyclisierungs-Eintopfreaktion zur regioselektiven Synthese von Dihydropyrano[2,3-*b*]indol-4(9*H*)-onen.^[61]

4.1.1.2 Literaturübersicht Chemosensoren

Innerhalb der letzten 20 Jahre erlebte das Forschungsgebiet der Chemosensoren einen starken Aufschwung^[62] und immer mehr Forschungsgruppen widmen sich Molekülen oder Materialien, welche auf Analyten mit Änderung der molekularen Eigenschaften reagieren (Abbildung 15).^[63] Idealerweise wird der nachzuweisende Analyt dabei vom Chemosensor reversibel sowie selektiv gebunden. Die damit einhergehende Änderung der molekularen Eigenschaften des Chemosensors erlaubt anschließend einen Nachweis des Analyten in der zu untersuchenden Probe.^[63]

STICHWORT "CHEMOSENSOR" IN DER LITERATUR

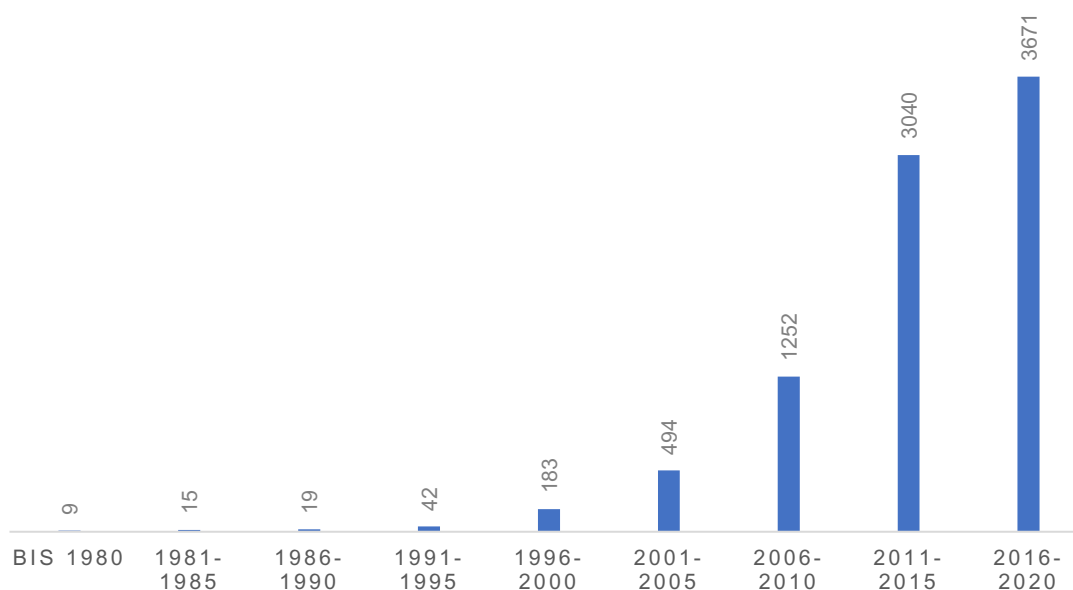


Abbildung 15: Häufigkeit des Stichwortes „Chemosensor“ in der Literatur.^[62]

Zu den molekularen Eigenschaften, welche am häufigsten für den Nachweis von Analyten genutzt werden, zählen Redoxpotenziale, Farbe bzw. Absorptionseigenschaften sowie Fluoreszenzeigenschaften.^[64] Fluoreszierende Moleküle oder Materialien werden hierbei bevorzugt für den Einsatz als Chemosensor verwendet, da sie durch ihre vergleichsweise hohe Sensitivität und schnelle Auswertbarkeit sowie einfachen und preiswerten instrumentellen Aufbau viele Vorteile bieten.^[64] Als Signal dienen können zum Beispiel veränderte Fluoreszenzlebensdauern, Intensitätsverhältnisse, Emissionswellenlängen und Intensitäten.^[64]

Chemosensoren, bei denen die Fluoreszenzintensität durch die Anwesenheit eines Analyten beeinflusst wird, können in zwei Kategorien eingeteilt werden. Erstens, die ausschaltbaren Chemosensoren („turn-off“ Chemosensoren) und zweitens, die einschaltbaren Chemosensoren („turn-on“ Chemosensoren), welche erst durch Kontakt mit einem Analyten

zu fluoreszieren beginnen. Letztere lassen sich gegen einen dunklen Hintergrund messen und bieten somit ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis als Chemosensoren anderer Art. Die in dieser Arbeit behandelten 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole lassen sich ebenfalls zu den einschaltbaren, fluoreszierenden Chemosensoren zählen. Aus diesem Grund fokussiert sich die folgende Literaturübersicht auf diese Klasse der Chemosensoren.

Distyrylbenzole (DSB) und Kruziforme (XFs) nach *Bunz*

Seit vielen Jahren beschäftigt sich die Arbeitsgruppe *Bunz* mit Chromophoren, welche als fluoreszierende Chemosensoren zur Detektion verschiedener Analyten eingesetzt werden können.^[65–79] Besonders bemerkenswert sind die entwickelten Anordnungen mehrerer Chemosensoren, welche für die Unterscheidung verschiedener Whiskey-^[80] und Weißweinsorten^[81] eingesetzt werden können. Nach *Bunz* lassen sich Chemosensoren in zwei Kategorien unterteilen: Die funktionalen sowie die funktionalisierten Chromophoren.^[77] Bei den funktionalen Chromophoren ist das Element zur Erkennung des Analyten integraler Bestandteil des fluoreszierenden Grundgerüsts. Bei den funktionalisierten Chromophoren hingegen ist die Struktureinheit bzw. das Heteroatom oder die funktionelle Gruppe zur Erkennung des Analyten nur an das π -Elektronensystem gebunden.

Ein Beispiel für funktionalisierte Chromophore der Arbeitsgruppe *Bunz* sind die in Abbildung 16 gezeigten Moleküle, welche zur Erkennung von verschiedenen primären Aminen eingesetzt werden können.^[66,78] Die Detektion der Amine erfolgt bei den drei dargestellten Distyrylbenzol-Derivaten (DSB) über die Aldehydgruppe, an welche die Amine kovalent gebunden werden und folglich unter Wasserabspaltung ein Imin bilden. Dadurch wird die kaum vorhandene Fluoreszenz der Moleküle erheblich gesteigert. Ebenfalls detektiert werden können die Aminosäuren Lysin und Cystein, welche durch Bindung an den Chemosensor ein Imin bzw. Thioaminal bilden. Des Weiteren lässt sich auch 1,3-Diaminopropan mit Hilfe der Moleküle detektieren, welches mit der Aldehydgruppe zu einem Aminal reagiert und beispielsweise in Wein vorkommt.

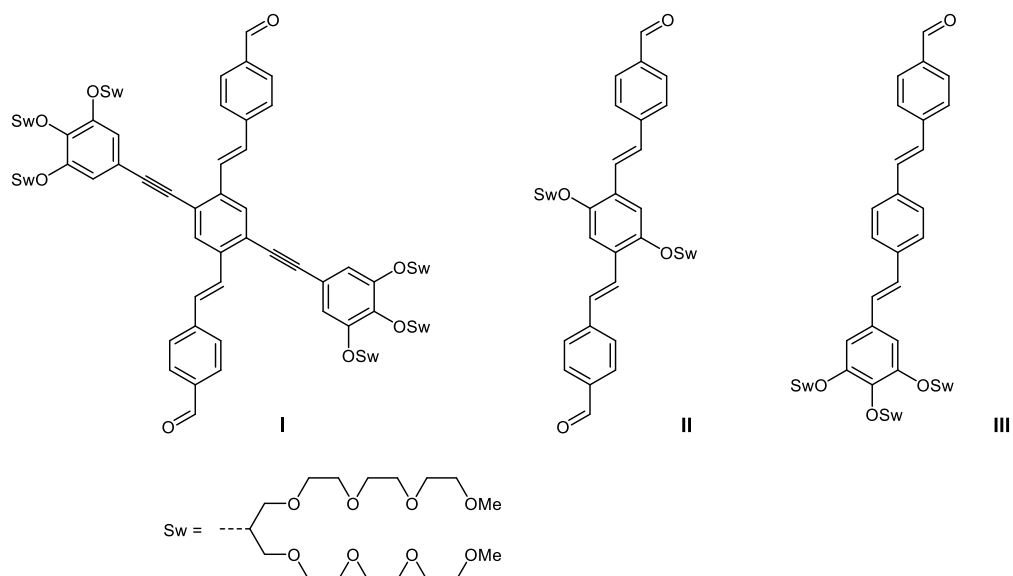


Abbildung 16: Distyrylbenzolbasierte Chromophore zum Nachweis von Aminen nach Bunz.^[66,78]

Der Aufbau der Distyrylbenzol-Einheit erfolgt häufig, wie auch im Falle des Molekül I, durch *Horner-Emmons-Wadsworth* Reaktion eines Phosphorylides zusammen mit einem aromatischen Aldehyd (Abbildung 17). Im zweiten Schritt werden mittels einer *Sonogashira*-Kupplung die löslichkeitsvermittelnden Reste (Swallowtail, Sw) in Form zweier terminaler Arylalkine eingeführt. Zuletzt wird der Aldehyd unter wässrig-sauren Bedingungen im dritten Schritt geschützt. Das daraus resultierende, kreuzförmige Chromophorgerüst auf Distyrylbenzobasis wird von Bunz als Kruziform Fluorophor (XF) bezeichnet. Es bildet die Basis für eine ganze Klasse von Chemosensoren, welche je nach Anwendungsgebiet mit verschiedenen funktionellen Gruppen für ausgewählte Analyten maßgeschneidert werden kann.^[65–77,79]

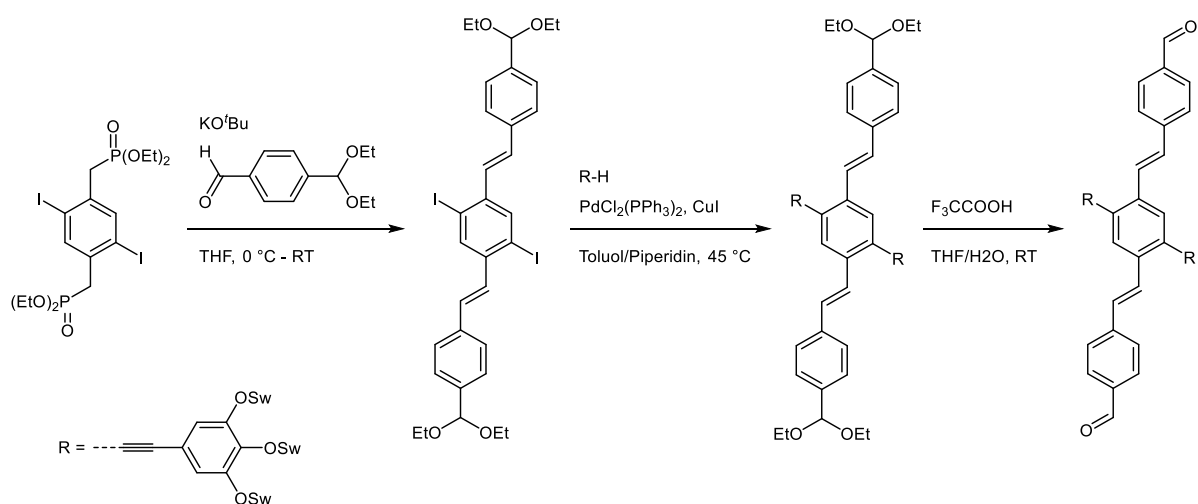


Abbildung 17: Synthese eines Kruziform Fluorophores (XF) zur Detektion von Aminen nach Bunz.^[66]

8-Aminochinolinderivate (8-AQs) als Chemosensoren für Kationen

Zink ist, nach Eisen, das zweithäufigste Übergangsmetall im menschlichen Körper^[82] und ist als lebensnotwendiges Spurenelement an verschiedensten Funktionen beteiligt, beispielsweise innerhalb des Immunsystems,^[83] an Signalübertragungen^[84] oder der DNA Transkription.^[85] Eine der wenigen Möglichkeiten, Zink²⁺ nachzuweisen, ist durch Einsatz von fluoreszierenden Chemosensoren. Alternativen, welche auf spektroskopischen oder magnetischen Signalen beruhen, sind aufgrund der 3d¹⁰4s⁰ Elektronenkonfiguration nicht vorhanden.^[82]

Eine Substanzklasse, welche in der Lage ist mit Hilfe von Fluoreszenzinduktion selektiv biologisch relevante Metallkationen zu detektieren, sind 8-Aminochinoline (Abbildung 18). 8-Aminochinolin (Abbildung 18, Molekül I), zeigt kaum Fluoreszenz in wässriger Lösung mit neutralem oder auch sauren pH.^[86] Grund hierfür ist die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Wasserstoffatomen der 8-Aminofunktionalität und dem heterocyclischen Stickstoffatom sowie intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung mit Wasser.^[86,87] Sie koppelt den photoinduzierten Protonentransfer im angeregten Zustand mit einem intramolekularen Elektronentransfer. Der Übergang vom angeregten in den Grundzustand erfolgt anschließend hauptsächlich über nicht-radiative Pfade. Die Anwesenheit von Zink²⁺ in wässriger Lösung verhindert die Bildung von Wasserstoffbrücken bzw. den beschriebenen Elektronentransfer und führt somit zu einem Einschalten der Fluoreszenz.^[88]

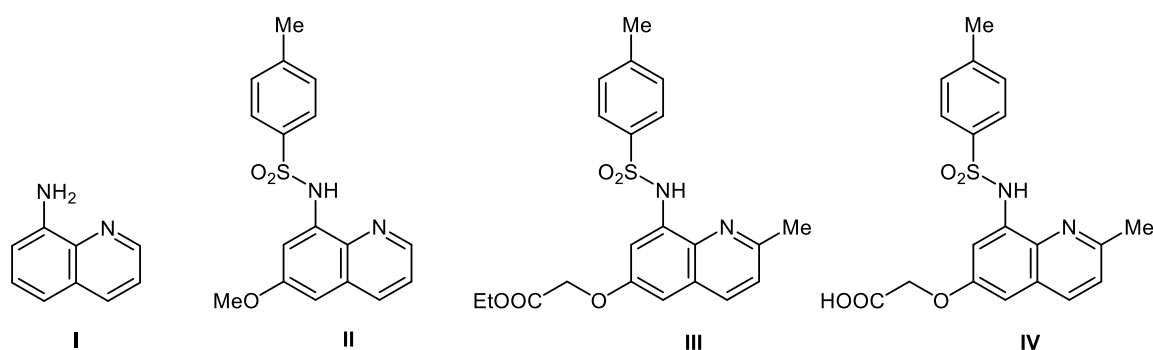


Abbildung 18: Auswahl an 8-Aminochinolinderivaten, nutzbar für die Detektion biologisch relevanter Kationen.^[88]

Das 8-AQ-Derivat II aus Abbildung 18 (N-(6-Methoxy-8-quinolyl)-4-methylphenylsulfonamid, TSQ) wurde im Jahre 1987 von *Frederickson* entwickelt.^[89] Der Chemosensor wurde von der Arbeitsgruppe dafür verwendet, Gewebe des Zentralen Nervensystems anzufärben und somit histochemisch reaktives Zink durch Fluoreszenz sichtbar zu machen. Dadurch konnten zum einen qualitative Studien zur Lokalisierung von Zink-Anhäufungen als auch quantitative Abschätzungen über die Menge des vorhandenen Zinks in frisch eingefrorenem

oder fixiertem Gewebe getätigt werden.^[89] Das 8-AQ-Derivat **II** besitzt, als Weiterentwicklung des 8-Aminochinolin (**I**), eine Methoxygruppe in 6-Position sowie eine Tosylgruppe am Stickstoffatom der Aminogruppe. Durch die Überführung des Amins in ein Sulfonamid werden Nebenreaktionen der Aminogruppe reduziert, welche beim Anfärben biologischer Systeme auftreten können. Damit einher geht eine gesteigerte Selektivität des Chemosensors gegenüber dem Analyten Zink^{2+} .^[88] Auch heute noch ist TSQ eine häufig genutzte Chemikalie zur Fluoreszenzindikation von Zink^{2+} in biologischen Systemen.^[90]

Um die Löslichkeit sowie Membranpermeabilität von TSQ zu steigern, tauschte *Zalowski* die Methoxygruppe in 6-Position gegen einen Carbonsäureethylester (Abbildung 18, Molekül **III**).^[91] Dadurch ist das 8-AQ-Derivat **III** in der Lage, durch Zellmembranen zu diffundieren. Anschließend wird innerhalb der Zelle jene Esterfunktionalität durch endogene Esterasen gespalten und in 8-AQ-Carbonsäure **IV** (Abbildung 18) überführt. Das erneute Austreten der 8-AQ-Carbonsäure **IV**, auch Zinquin genannt, aus der Zelle wird somit verhindert und cytoplasmisches Zink^{2+} kann durch den Chemosensor **IV** nachgewiesen werden.^[92]

(Aza-)Kronenether-basierte Chemosensoren

Eine weitere Molekülklasse, welche für ihre sensorischen Eigenschaften bekannt wurde, sind die Kronenether und deren Aza- bzw. Thioderivate. Entdeckt wurden die cyclischen Oligoether, welche aus Ethylenoxyeinheiten bestehen, von *Pedersen* im Jahre 1967.^[93] Zusammen mit *Cram* und *Lehn* erhielt *Pedersen* für die „*Entwicklung und Verwendung von Molekülen mit strukturspezifischer Wechselwirkung von hoher Selektivität*“ im Jahre 1987 den Nobelpreis.^[94]

Kronenether sind durch ihre negativ polarisierten Heteroatome wie zum Beispiel Sauerstoff oder Stickstoff in der Lage, verschiedenste Kationen selektiv zu komplexieren. Die resultierenden Komplexe werden Coronate genannt. Entscheidend für die Komplexierung ist der Innendurchmesser des Ringes, welcher durch die Anzahl an Ethylenoxyeinheiten festgelegt wird. Dadurch lassen sich Kationen verschiedenster Größe selektiv komplexieren.^[95] Durch Verknüpfung mit Fluorophoren wie zum Beispiel 4,4-Difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (BODIPY) oder Coumarin entstehen so Moleküle, welche als fluoreszierende Chemosensoren für ein breites Spektrum verschiedenster Analyten einsetzbar sind.^[96]

Ein Beispiel für einen Kronenether, welcher in Konjugation mit einem Fluorophor wie BODIPY steht, ist Molekül **I** (Abbildung 19). *Kollmannsberger* fand heraus, dass der gezeigte Chemosensor **I** in Methanol für einen Nachweis von Na^+ -Ionen genutzt werden kann.^[97] Durch Komplexierung dieser wird die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f des Fluorophors im Methanol

um das 37-fache auf $\Phi_f = 10\%$ gesteigert. Ohne Na^+ -Ionen kommt es nach elektronischer Anregung durch Photonen zu einer schnellen intramolekularen Konversion des anfänglichen, lokal angeregten $^1\text{LE}^*$ -Zustandes in einen Charge-Transfer-Zustand. Die anschließende Rekombination verläuft hauptsächlich über nicht-radiative Pfade und führt somit zu einer Fluoreszenzlöschung. Durch Zugabe von Na^+ -Ionen wird die Donorstärke des Kronenethers vermindert und der Charge-Transfer-Prozess wird verlangsamt.^[97]

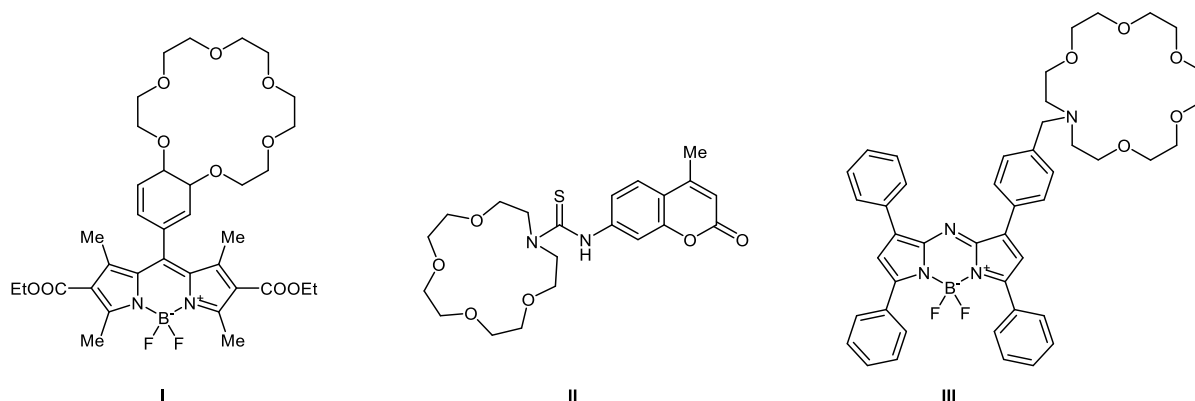


Abbildung 19: Verschiedene, mit Fluorophoren verknüpfte, (Aza-)Kronenether.^[96]

Molekül II kann zur Detektion von gesundheitsschädlichen Quecksilber²⁺-Ionen in wässrigen Lösungen verwendet werden.^[98] Das Chinolinderivat II wurde von *Voutsadaki* im Jahre 2010 entdeckt und in den durchgeführten Studien zur ratiometrischen Bestimmung von Quecksilber in Anwesenheit anderer zweiwertiger Metallkationen eingesetzt. Die Synthese des Moleküls II erfolgte hierbei ausgehend von 7-Amino-4-methylcoumarin, welches mit Thiophosgen zu einem Isothiocyanat umgesetzt wurde. Durch die Zugabe von 1-Aza-15-krone-5 kann das Produkt anschließend mit einer Gesamtausbeute von 97 % erhalten werden. Wie auch bei Chemosensor I, führt die Unterdrückung des Photoinduzierten Elektronentransfers (PET) vom Kronenether auf den Fluorophor im angeregten Zustand nach Koordination von Hg^{2+} zu einem Einschalten der Fluoreszenz. Insgesamt wird so die Fluoreszenz durch Komplexierung von Hg^{2+} von $\Phi_f = 0.015$ (1.5 %) auf 0.43 (43 %), also um das 29-fache gesteigert.^[98]

Neben Kationen wie K^+ und Hg^{2+} können auch kleinere neutrale Moleküle sowie Naturstoffe durch Kronenether komplexiert bzw. detektiert werden. Ein Beispiel für solch einen Kronenether ist Molekül III, welches im Jahre 2007 von *Gawley* als Saxitoxin-Sensor entwickelt wurde.^[99] Saxitoxin (Abbildung 20) ist ein, in Schalentieren vorkommender, Naturstoff, welcher bei Verzehr eine paralytische Schalentiervergiftung bzw. Lebensmittelvergiftung auslösen kann. Das Toxin wird im Meer von kleineren Algen sowie Cyanobakterien produziert und gelangt durch Nahrungsaufnahme bzw. Filtration des Wassers in den Organismus der Muscheln und reichert sich dort an.^[100]

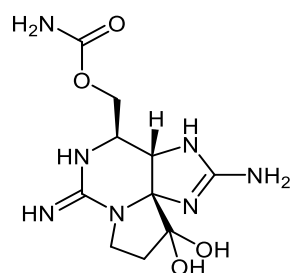


Abbildung 20: Saxitoxin.

Der Chemosensor **III** besteht zum einen aus einer Azakronenether-Einheit und zum anderen aus einem Fluorophor auf BODIPY-Basis, welcher durch eine Methylengruppe vom Kronenether getrennt ist. In Abwesenheit von Saxitoxin kommt es nach Photonenabsorption im angeregten Zustand zu einem PET vom Kronenether auf den Fluorophor und somit zur Minimierung der Fluoreszenz. Durch Komplexierung von Saxitoxin mit dem Verhältnis 1:1 wird die Energie der Molekülorbitale verschoben, sodass ein PET nicht mehr begünstigt wird. Daraus resultiert das Einschalten bzw. die Verstärkung um den Faktor 2.^[99] Hierfür reichen schon kleinere Konzentrationen an Saxitoxin im niedrigen mikromolaren Bereich aus, wie sie zum Beispiel in manchem Muscheln zu finden sind.^[99]

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

Die Substanzklasse der 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole wurde das erste Mal im Jahre 2010 von *Schönhaber* aus dem Arbeitskreis *Müller* im Rahmen seiner Promotion entdeckt (Abbildung 21).^[1] Zuvor waren hauptsächlich Pyrano[3,2-*b*]indole,^[29,33–39] Pyrano[4,3-*b*]indole^[40–43] sowie Pyrano[3,4-*b*]indole^[31,44–50] in der Literatur vertreten und beschrieben. Vereinzelt wurde auch von anderen Konstitutionsisomeren wie zum Beispiel Pyrano[3,2-*f*]indolen,^[101] Pyrano[3,2-*e*]indolen^[102] und Pyrano[2,3-*e*]indolen^[103] berichtet.

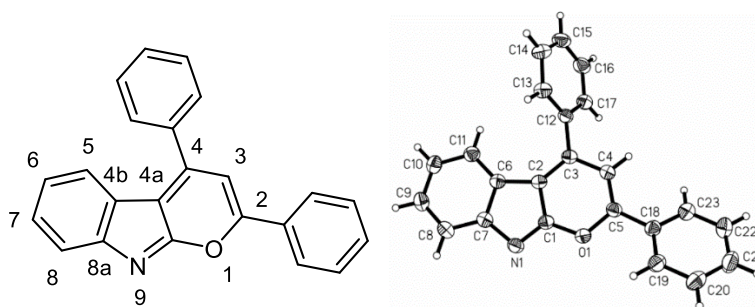


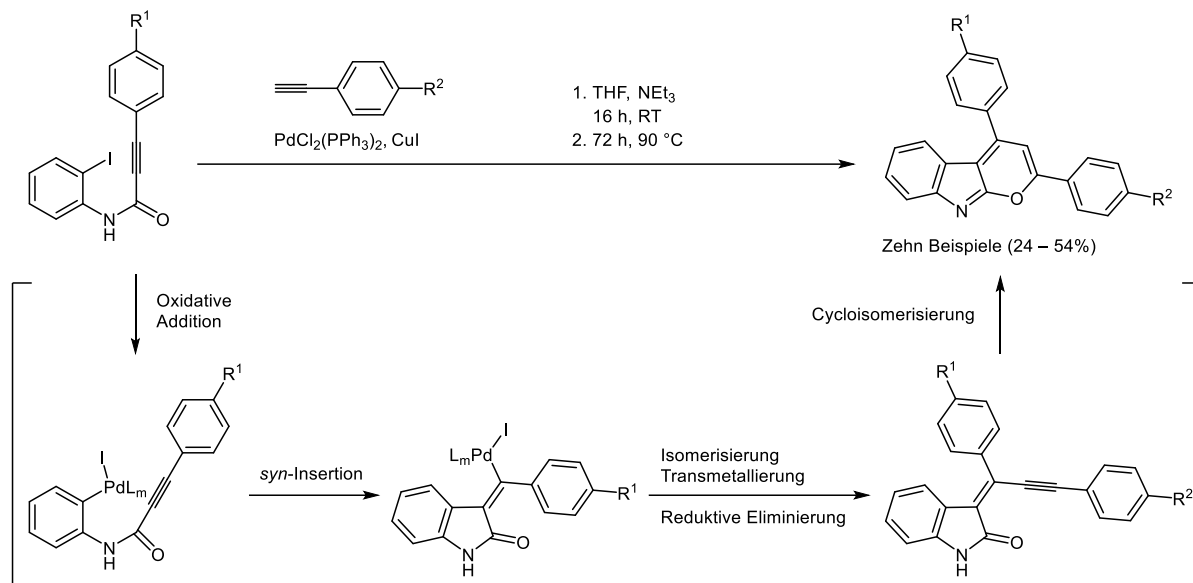
Abbildung 21: 2,4-Diphenylpyrano[2,3-*b*]indol **1a** mit Nummerierung der Heterocyclenpositionen nach Hantzsch, Widman und Patterson sowie ORTEP-Darstellung.

Der anellierte Heterocyclus konnte von *Schönhaber* durch eine Palladium- und Kupfer-katalysierte Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz unter Bedingungen, welche üblicherweise für *Sonogashira*-Kupplungen^[104] verwendet werden, synthetisiert werden (Schema 14).^[1,105] Insgesamt konnten so zehn Pyranoindole in überwiegend moderaten Ausbeuten gewonnen werden.

Mechanistisch betrachtet kommt es zu Beginn der Reaktion zu einer Oxidation bzw. Insertion des Palladium⁰-Katalysators in die Kohlenstoff-Iod-Bindung. Anschließend koordiniert und inseriert das Palladium in die durch Kupfer(I)-aktivierte Dreifachbindung. Die daraus resultierende Vinylpalladium^{II}-Spezies ist durch Rückbindung in der Lage von der *E*- in die *Z*-Konfiguration zu isomerisieren.^[106] Danach folgt die Transmetallierung des Alkins auf das Palladium sowie die reduktive Eliminierung. Die Bildung des Pyranringes erfolgt im nächsten Schritt durch Angriff des Amidsauerstoffes an die Dreifachbindung in einer 6-*endo-dig*-Cyclisierung des *Z*-Isomeres unter Hitze. Zuletzt kommt es zu einer Deprotonierung des Amids durch Triethylamin sowie einer Protodemetallierung des Komplexes durch das entstandene Triethylammoniumion.^[105]

Die Annahme, dass es tatsächlich zu einer 6-*endo-dig*-Cyclisierung und damit zu einer Bildung der 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole kommt, konnte einerseits durch quantenchemische Berechnungen der freien Energien der möglichen Cyclisierungsprodukte gestützt werden.

Andererseits bestätigten diverse ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie eine Röntgenstrukturanalyse der Verbindung zweifelsfrei die postulierte Struktur (Abbildung 21).^[1]



Schema 14: Durch *Schönhaber* vorgeschlagener Mechanismus sowie Synthesekonditionen zur Herstellung von 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indolen.^[105]

Die teilweise kristallinen Feststoffe sind in polaren organischen Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dichlormethan und Ethylacetat löslich und wurden dementsprechend von *Schönhaber* auf ihre photophysikalischen Eigenschaften in Lösung hin untersucht (Abbildung 22).^[1,105]

In den UV/Vis-Spektren der Pyranoindole sind zwei Absorptionsbanden sichtbar. Sie befinden sich zum einen im Bereich von 265 nm bis 290 nm sowie zum anderen im Bereich von 380 nm bis 400 nm mit molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten ε zwischen 20000 und 30000 $\text{L} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ (Abbildung 22). Die Lage der Absorptionsmaxima wird hierbei hauptsächlich durch die Substituenten in 2-Position beeinflusst. Elektronenschiebende Substituenten führen zu einer bathochromen Verschiebung und elektronenziehende Substituenten zu einer hypsochromen Verschiebung der Absorptionsbanden. Substituenten in 4-Position haben nur einen geringfügigen Effekt auf das Absorptionsverhalten der Substanzen in Lösung, vermutlich durch die stärkere Torsion des Phenylringes von 58° gegenüber dem planaren Pyranoindolchromophor.^[1,105]

Nach Protonierung mit beispielsweise Trifluoressigsäure (TFA) oder Zugabe von Metallkationen lässt sich eine bathochrome Verschiebung der längstwelligen Absorptionsbande beobachten. In einigen Fällen kommt es darüber hinaus zu einer zusätzlichen dritten Absorptionsbande bei ca. 350 nm (Abbildung 22). Eine Fluoreszenz der Verbindungen im Festkörper oder in Lösung bei neutralem pH lässt sich nicht beobachten. Erst durch Protonierung oder Zugabe von Metallkationen wird eine Fluoreszenz induziert, was

die 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole als Chemosensoren qualifiziert. Die Emissionsmaxima der Verbindungen liegen hierbei jeweils bei ca. 520 nm und werden kaum durch das Substitutionsmuster beeinflusst. Die dazugehörigen Fluoreszenzquantenausbeuten Φ_f der protonierten Spezies liegen beim Großteil der Verbindungen unter 1 %. Nur bei den elektronenreichen Derivaten mit Anisylrest (Abbildung 22) in 2-Position beträgt die Fluoreszenzquantenausbeuten Φ_f bis zu 15 %. Die induzierte Fluoreszenz durch Protonierung ist reversibel und lässt sich durch Zugabe einer Base wie beispielsweise Triethylamin wieder ausschalten. Nicht reversibel dagegen ist die Alkylierung des Stickstoffatoms der Pyranoindole, welche eine permanente Fluoreszenz sowohl im Festkörper als auch in Lösung zur Folge hat.^[1,105]

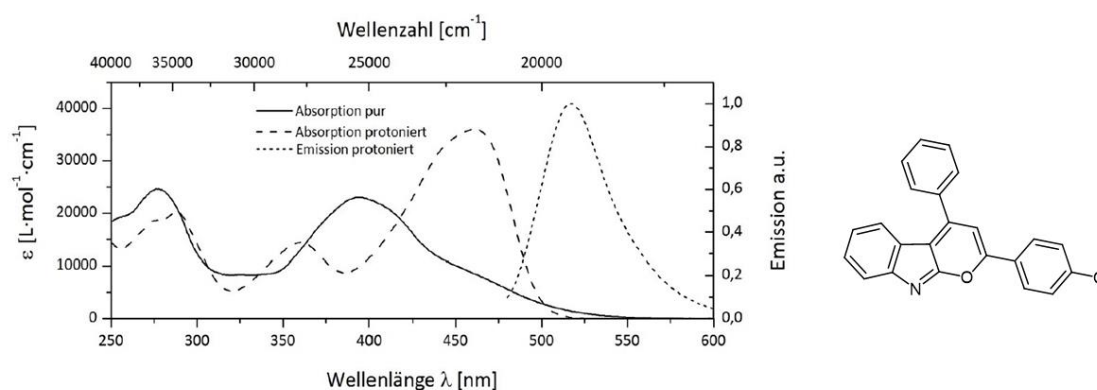


Abbildung 22: Absorptions- und Emissionsspektren eines der, von *Schönhaber* synthetisierten, Pyranoindole.^[105]

Gleißmann aus dem Arbeitskreis *Müller* beschäftigte sich ebenfalls im Rahmen seiner Masterarbeit^[107] sowie Dissertation^[2] mit der Synthese und Charakterisierung von 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indolen. Während seiner Masterarbeit gelang es ihm, vier weitere Beispiele der Verbindungsklasse mit Ausbeuten von bis zu 48 % herzustellen. Der Fokus lag hierbei auf der Variation der aromatischen Substituenten in 2-Position. Ein besonderes Beispiel, welches von *Gleißmann* hergestellt wurde, ist in Abbildung 23 gezeigt. Das Molekül zeichnet sich durch seinen Pyrrolidin-Substituenten aus, der die Aufnahme eines zweiten Protons unter verstärkt sauren Bedingungen erlaubt. Durch einfache Protonierung kommt es zuerst zu einem Farbumschlag der orangen Pyranoindol-Lösung nach violett. Weitere Zugabe von Trifluoressigsäure führt zu einer Farbänderung nach blassgelb bzw. einer Entfärbung sowie dem Ausschalten der Fluoreszenz. Begründen lassen sich diese Beobachtungen durch eine doppelte Protonierung, wie sie in Abbildung 23 dargestellt ist.^[107]

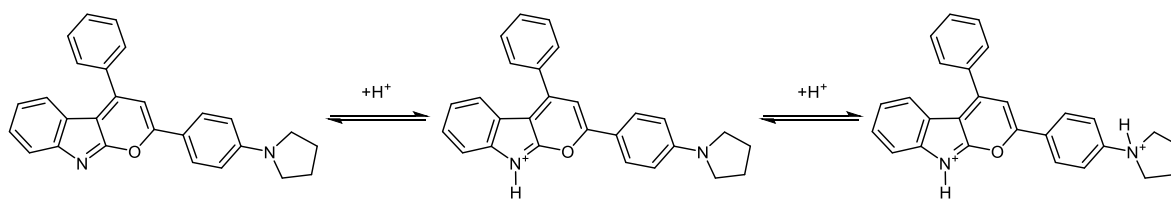


Abbildung 23: Zweifach-protonierbares Pyranoindol mit Pyrrolidin-Substituent nach *Glißmann*.^[107]

Der Fokus der Dissertation lag auf der Synthese verschiedener neuer 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole, der Untersuchung von Pyranoindol-Metallkomplexen sowie der Entwicklung zweier Ein-Topf-Verfahren.^[2]

Um den Einfluss von Methoxygruppen auf das Absorptions- und Emissionsverhalten sowie den pK_s -Wert der Pyranoindole zu untersuchen, wurde eine Reihe von verschieden donorsubstituierten Pyranoindolen synthetisiert (Abbildung 24).^[2]

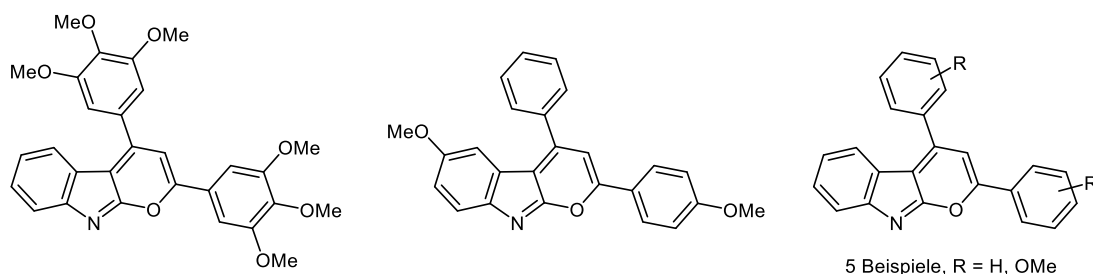
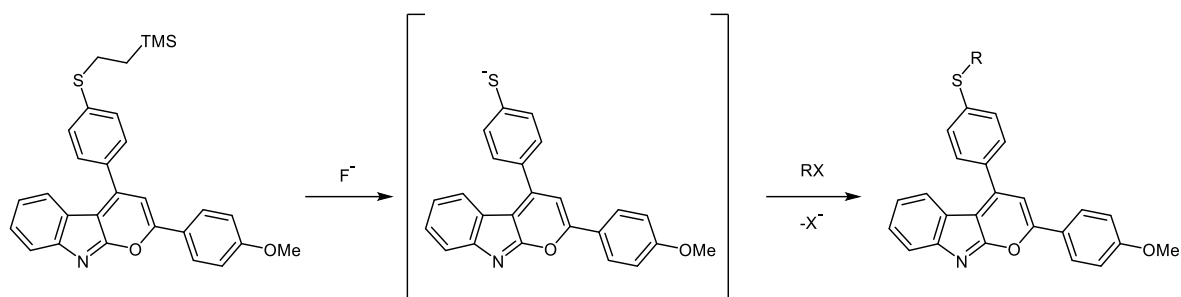


Abbildung 24: Verschiedene, Methoxy-substituierte Pyranoindole nach *Glißmann*.^[2]

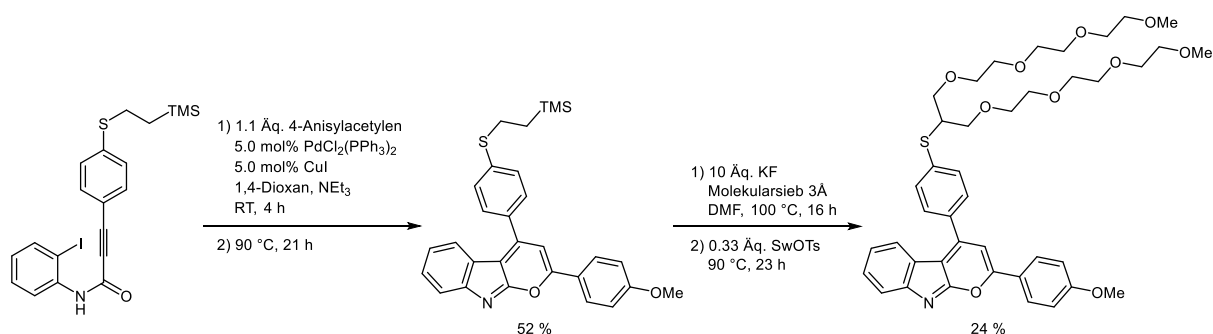
Des Weiteren wurden von *Glißmann* die Komplexierungseigenschaften der Pyranoindole näher betrachtet. Im Vordergrund der Untersuchungen standen Pyranoindol-Metallkomplexe mit Al^{3+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} und Ag^+ in Ethylacetat und Acetonitril. Die Stöchiometrie der Komplexe betrug hierbei hauptsächlich 2:1 (Pyranoindol:Metallkation) mit Komplexstabilitätskonstanten $K > 10^{12}$.^[2]

Neben einem Ein-Topf-Verfahren, ausgehend von 2-Iodphenylisocyanat und Phenylacetylen, wurde von *Glißmann* eine Methode zur geschickten Funktionalisierung der Pyranoindole in 4-Position mittels einer nucleophilen Ankerstelle konzeptioniert (Schema 15). Dabei wurde das Ziel verfolgt, wasserlösliche Pyranoindole zu gewinnen. Die hergestellten Pyranoindole, unter anderem ein Glycolether, Zucker sowie β -Cyclodextrin, zeigten jedoch keine Wasserlöslichkeit. Ebenfalls durch diese Methode wurde ein Sulfonat hergestellt, welches zwar in Wasser löslich war, leider aber in saurer Umgebung durch Protonierung der Sulfonatgruppe wieder ausfiel.^[2]



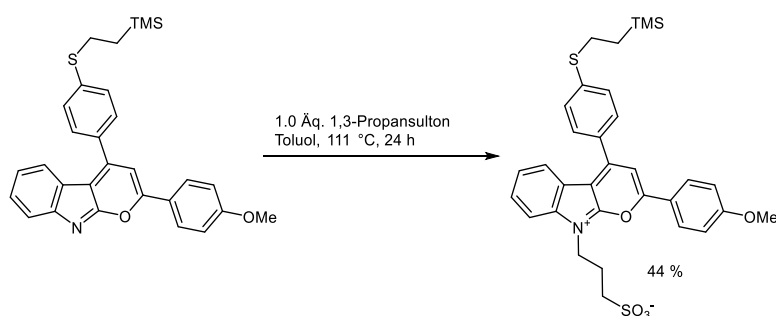
Schema 15: Synthesekonzept mit nucleophiler Ankerstelle zur Herstellung substituierter Pyranindole nach *Glißmann*.^[2]

Während meiner Masterarbeit wurde das von *Glißmann* entwickelte Konzept aufgegriffen und die Synthese wasserlöslicher Pyranindole weiterverfolgt.^[3] Dabei konnte ein neues Pyranindolderivat mit verzweigter Oligoethylenglycol-Seitenkette synthetisiert werden (Schema 16). Das dargestellte Pyranindol zeigte zwar eine gesteigerte Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, eine vollständige Solubilisierung in wässrigen Lösungen mit pH < 7 konnte jedoch nicht erreicht werden.



Schema 16: Pyranindol mit Oligoethylenglycol-Seitenkette dargestellt über das Synthesekonzept nach *Glißmann*.^[3]

Ebenfalls wurde durch *N*-Alkylierung eines Pyranindols mit Hilfe von Propan-1,3-sulton ein Betain mit permanenter Fluoreszenz hergestellt (Schema 17). Entgegen der Erwartung war dieses Pyranindol jedoch ebenfalls nicht wasserlöslich. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln wurde durch die *N*-Alkylierung sogar verschlechtert.



Schema 17: *N*-Alkylierung eines Pyranindols mit Hilfe von Propan-1,3-sulton.^[3]

4.1.2 Pyranoindole der 2. Generation mit gesteigerter Löslichkeit

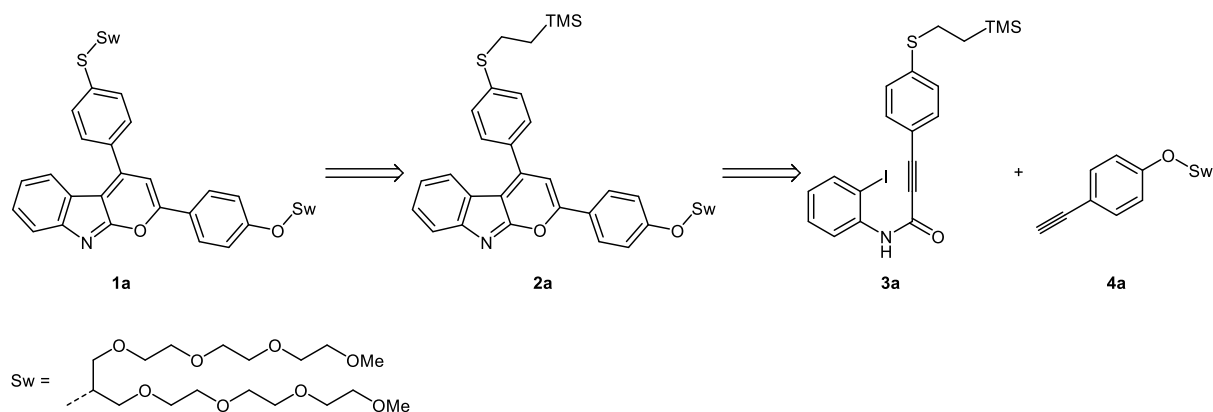
Ein Ziel dieser Arbeit ist die Synthese sowie die Untersuchung von löslichen Pyranoindolderivaten für wässrige und organische Lösungsmittel. Hierfür wurde das von *Gleißmann* entwickelte Konzept^[2] zur Synthese von substituierten Pyranoindolen aufgegriffen und angewendet. Um ein möglichst breites Anwendungsgebiet für die Chemosensoren zu realisieren, wurden zwei Pyranoindole zum einen für unpolare organische Lösungsmittel und zum anderen für polare sowie wässrige Lösungsmittel maßgeschneidert. Dabei wurde insbesondere auf die vollständige Erschließung des Lösungsmittelspektrums^[108] geachtet (Abbildung 25).



Abbildung 25: Häufig verwendete Lösungsmittel, sortiert nach aufsteigender Polarität.^[108]

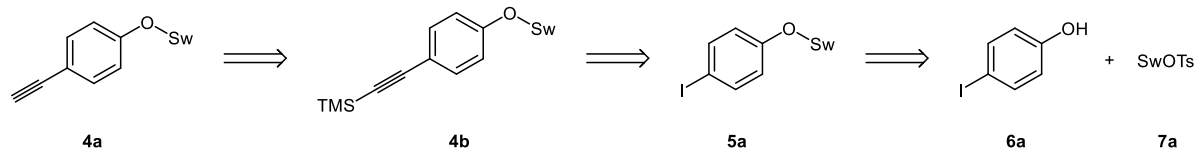
4.1.2.1 Retrosynthese des wasserlöslichen Pyranoindols der 2. Generation

Um ein polares Pyranoindol mit guter Wasserlöslichkeit zu erzeugen, soll eine weitere, zweite Oligoethylenglycol-Seitenkette anstelle der Methoxygruppe in 2-Position eingeführt werden (Schema 18, **1a**). Aufgrund der vergleichbaren elektronischen Donoreigenschaften der beiden Substituenten wird keine große Änderung der photophysikalischen Eigenschaften des zu synthetisierenden 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indols **1a** durch Wechsel der Methoxygruppe zu einer Oligoethylenglycolgruppe-Seitenkette erwartet. Nach Herstellung eines geeigneten Alkins **4a**, welches anschließend mit dem bekannten 2-Iodphenylalkinylamid **3a**^[2] umgesetzt werden kann, wird das Pyranoindols **2a** durch die bekannte Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz^[1] erhalten. Zuletzt folgt die Entschützung des Thiols **2a** und konsekutive Zugabe eines geeigneten Elektrophils, um das Pyranoindol **1a** zu erhalten.



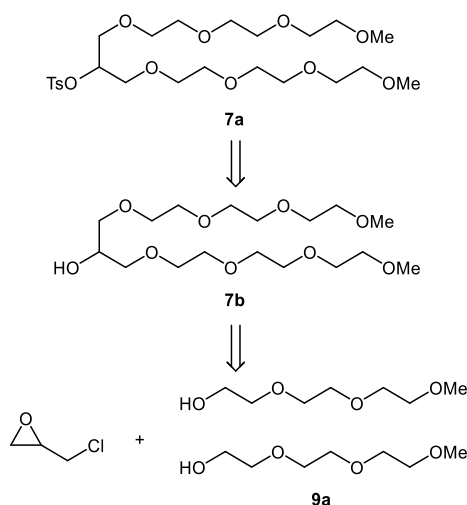
Schema 18: Retrosynthetische Analyse des polaren Zielmoleküls **1a**.

Das für die Synthese benötigte terminale Alkin **4a** lässt sich in einer dreistufigen Synthese, ausgehend von 4-Iodphenol (**6a**), herstellen (Schema 19). Die retrosynthetische Analyse hierzu ist in Schema 19 dargestellt. Zuerst kann die phenolische Hydroxygruppe des Substrates **6a** mit einem geeigneten Elektrophil **7a**^[109] in einer *Williamson*-Ethersynthese verethert werden. Anschließend erfolgt eine *Sonogashira*-Kupplung mit TMSA und im letzten Schritt die Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe zu Alkin **4a**.



Schema 19: Retrosynthetische Analyse des terminalen Alkins **4a**.

Die Einführung der löslichkeitsvermittelnden Reste erfolgt über Swallowtail-Tosylat **7a**.^[66,109] Hierfür wird Alkohol **7b** benötigt, welcher ausgehend von Epichlorhydrin und Triethylenglycolmonomethylether **9a** hergestellt werden kann (Schema 20).^[109]

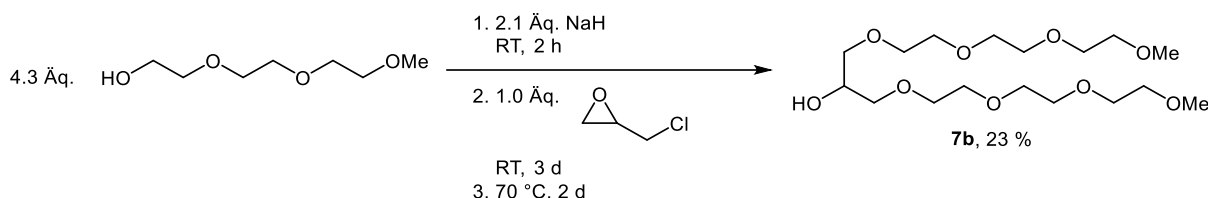


Schema 20: Retrosynthetische Analyse des Elektrophils **7a**.^[109]

4.1.2.2 Synthese des wasserlöslichen Pyranoindols der 2. Generation

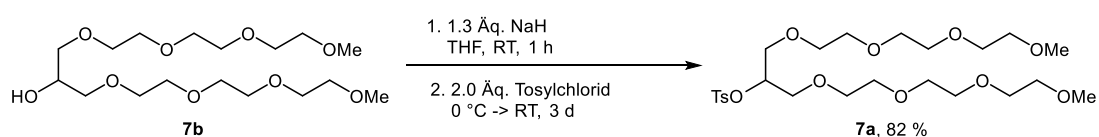
Zuerst erfolgte die Herstellung des Swallowtail-Alkohols **7b** nach einer Synthesevorschrift aus der Arbeitsgruppe *Bunz*.^[110] Grundlage für diese Vorschrift ist eine, von *Lauter* etablierte, Synthese für das Oligoethylenglycol-Tosylat aus dem Jahre 1998.^[109] Im Gegensatz zur Synthese von *Lauter* wurde Natriumhydrid an Stelle von Natrium als Base verwendet. Zusätzlich wurde die Reaktionszeit von zwölf Stunden auf fünf Tage verlängert, um einen vollständigen Umsatz zu garantieren (Schema 21).^[110]

Ausgehend von einem Überschuss Triethylenglycolmonomethylether kann durch Deprotonierung mit Natriumhydrid und anschließender Zugabe von Epichlorhydrin der Swallowtail-Alkohol **7b** hergestellt werden. Die Aufarbeitung erfolgte anschließend durch fraktionierte Vakuumdestillation (180 °C, 0.07 mbar)^[110] unter Einsatz eines Kugelrohrfens.



Schema 21: Synthese des Swallowtail-Alkohols **7b** nach einer Synthesevorschrift von *Freudenberg* und *Lauter*.^[109,110]

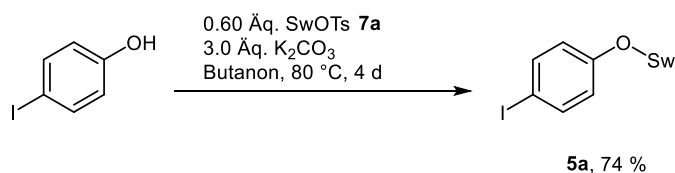
Im Anschluss darauf wurde der Swallowtail-Alkohol **7b** erneut mit Natriumhydrid deprotoniert und mit Tosylchlorid versetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie konnte das Swallowtail-Tosylat **7a** mit einer Ausbeute von 82 % isoliert werden (Schema 22).^[109,110]



Schema 22: Synthese des Swallowtail-Tosylates **7a** nach einer Synthesevorschrift von *Freudenberg* und *Lauter*.^[109,110]

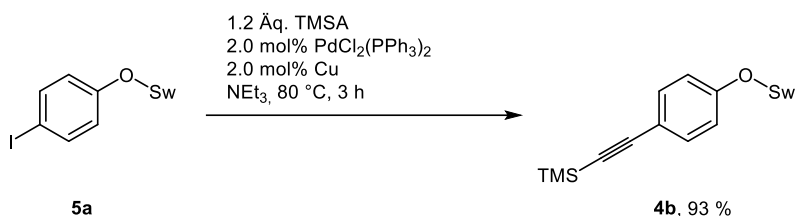
Der phenolische Ether **5a** konnte durch eine *Williamson*-Ethersynthese von 4-Iodphenol (**6a**) mit Swallowtail-Tosylat **7a** nach einer Vorschrift von *Freudenberg* hergestellt werden (Schema 23).^[66] Da Produkt **5a** und Swallowtail-Tosylat **7a** ein beinahe identisches Laufverhalten bei der Säulenchromatographie zeigen, wurde das Elektrophil im Unterschuss eingesetzt. So konnte ein reines Produkt für die weitere Umsetzung garantiert werden. Zuvor durchgeführte

Reaktionen mit einem höheren Anteil an Swallowtail-Tosylat **7a** führten zu verunreinigtem Produkt, welches stets Substrat **7a** enthielt.



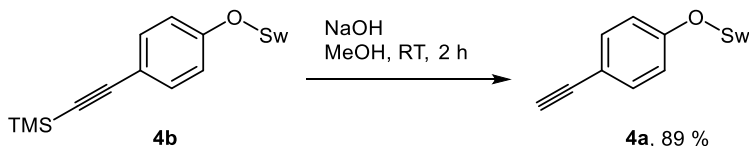
Schema 23: Darstellung des phenolischen Ethers **5a** nach einer Vorschrift von *Freudenberg*.^[66]

Im Anschluss wurde der Ether **5a** einer *Sonogashira*-Kupplung^[111] mit Trimethylsilylacetylen (TMSA) unterzogen. Nach dreistündigem Rühren bei 80 °C, gründlicher wässriger Aufarbeitung und anschließender Reinigung *via* Säulenchromatographie konnte das geschützte Alkin **4b** mit einer Ausbeute von 93 % isoliert werden (Schema 24).



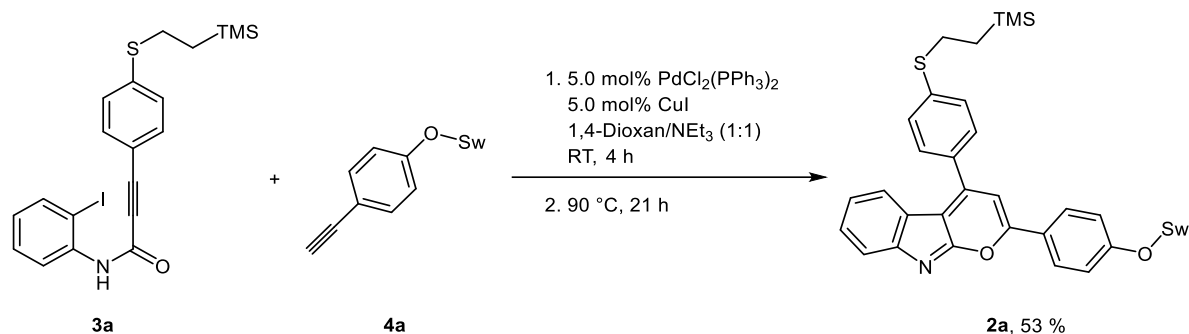
Schema 24: Synthese des TMS-geschützten Alkins **4b**.^[111]

Die Entschützung des Alkins erfolgte unter stark basischen Bedingungen^[111] in Methanol (Schema 25). Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte einen vollständigen Umsatz des Eduktes nach 2 h. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte an Kieselgel mit einer Mischung von Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol (5:3:1:0.6) als Eluenten. Einfachere Mischungen aus Ethylacetat und *n*-Hexan hingegen lieferten bei den Oligoethylenglycol-substituierten Produkten keine ausreichende Trennleistung. Das Alkin **4a** konnte schließlich mit einer Ausbeute von 89 % isoliert werden. Bei der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde besonders behutsam vorgegangen. Die Temperatur des Wasserbades des Rotationsverdampfers wurde auf 30 °C festgelegt. Trotzdem konnte eine leichte Zersetzung des flüssig-viskosen Produktes in Form einer Farbänderung von leichtem gelb nach braun wahrgenommen werden.



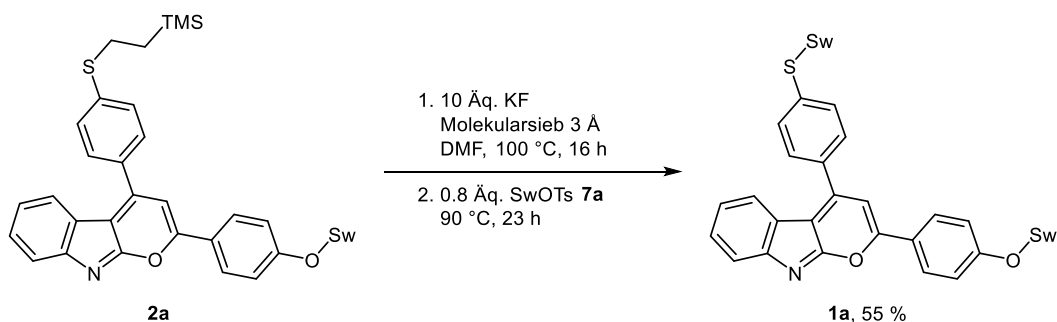
Schema 25: Synthese des Alkins **4a** durch Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe unter basischen Bedingungen.

Die Synthese der Vorstufe zu Pyranoindol **1a** ist in Schema 26 dargestellt. Das geschützte, nucleophile Pyranoindol **2a** konnte unter den bekannten Bedingungen^[2] der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz^[1] mit einer Ausbeute von 53 % isoliert werden. Verglichen mit den bisherigen Ausbeuten der Ein-Topf-Sequenz ist die erreichte Ausbeute ungewöhnlich hoch. Ein Grund hierfür könnten die guten Löslichkeitseigenschaften der Edukte und vor allem des Produktes **2a** sein.



Schema 26: Synthese des Pyranoindols **2a**, ausgehend von 2-Iodphenylalkynylamid **3a**^[2] und Alkin **4a**.

Im Anschluss konnte die finale Synthese des Pyranoindols **1a** durch Entschützung des Thiols mit Hilfe von Kaliumfluorid^[2] und anschließender Zugabe des Swallowtail-Tosylates **7a** realisiert werden. Erneut wurde ein Unterschuss an Swallowtail-Tosylat **7a** verwendet, um einen möglichst vollständigen Umsatz des Tosylates zu gewährleisten und so eine Verunreinigung des Produktes zu minimieren. Die Ausbeute betrug 55 % nach zweifacher Säulenchromatographie (Schema 27).

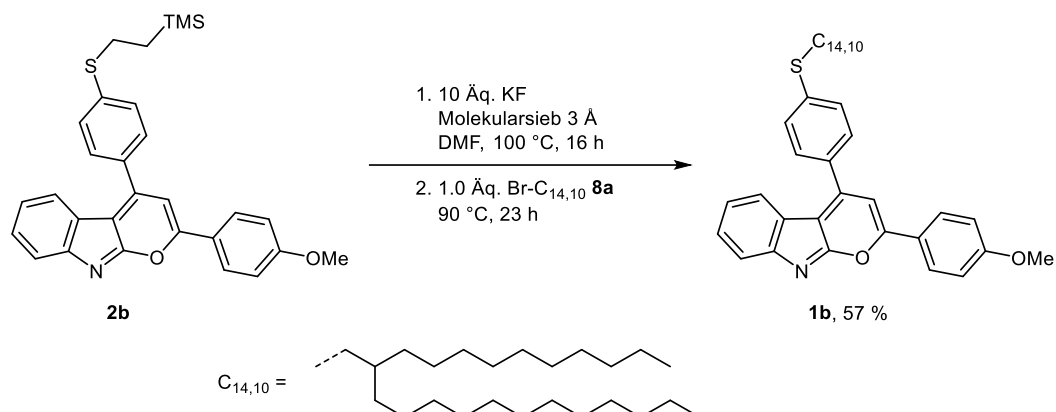


Schema 27: Synthese des Pyranoindols **1a** mit zwei Swallowtail-Substituenten.

4.1.2.3 Synthese des unpolaren Pyranoindols der 2. Generation

Ähnlich der Synthese des polaren, wasserlöslichen Pyranoindols **1a** wurde ein aliphatisches Pyranoindol als Chemosensor für unpolare Lösungsmittel synthetisiert (Schema 28). Durch Verwendung eines geeigneten Elektrophils **8a** mit langer, verzweigter Alkylkette konnte ein gut lösliches Pyranoindol für organische Lösungsmittel mit einer Ausbeute von 57 % isoliert

werden. Wie auch zuvor wurde dafür die, von *Gleißmann* konzipierte,^[2] Entschützungs-Alkylierungs-Sequenz genutzt, ausgehend von Pyranoindol **2b**.^[2]



Schema 28: Synthese des aliphatischen Pyranoindols.

4.1.2.4 Löslichkeitsstudien zu den Pyranoindolen **1a–e**

Um die vorliegenden Pyranoindole **1a** und **1b** auf ihre Löslichkeit zu untersuchen, wurde eine einheitliche Vorgehensweise zur Bestimmung der Löslichkeit festgelegt. Dabei wurde die entsprechende Menge des Stoffes in ein 4 mL Schraubdeckelgefäß vorgelegt und mit Solvens aufgefüllt, sodass eine Stoffmengenkonzentration von $c = 1.3 \cdot 10^{-3}$ M vorlag. Dies entspricht ungefähr einer Massenkonzentration von 0.5 – 1.5 mg/mL. Um eine vollständige Lösung der Substanzen bei den photophysikalischen Messungen zu gewährleisten, wurde die einheitliche Konzentration dieser Untersuchungen absichtlich etwas höher gewählt, als für die Messungen benötigt. Anschließend wurden die Proben für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und 10 Minuten lang im Ultraschallbad behandelt. Konnte im Anschluss noch ungelöster Stoff beobachtet werden, wurde das Lösungsmittel als ungeeignet „–“ gekennzeichnet (Tabelle 1). Zusätzlich wurden die in Abbildung 26 gezeigten Pyranoindole **1c**,^[3] **1d**^[2] und **1e**^[3] aus meiner Masterarbeit^[3] sowie *Gleißmanns* Dissertation^[2] auf ihr Verhalten in Lösung untersucht, um einen möglichst diversifizierten Vergleich zu bieten.

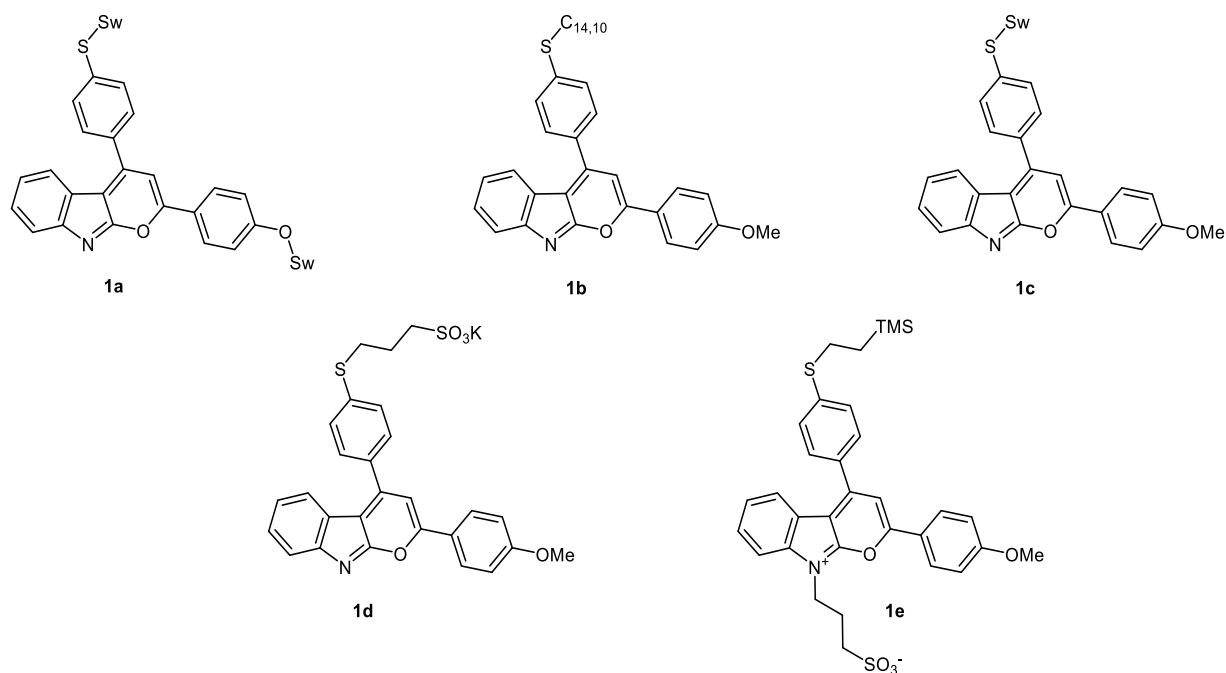


Abbildung 26: Pyranoindole **1a**, **1b**, **1c**,^[3] **1d**,^[2] und **1e**^[3] welche nachfolgend auf ihre Löslichkeit untersucht wurden.

In der ersten Untersuchung wurden diverse organische Lösungsmittel getestet. Verwendet wurden unter anderem unpolare Lösungsmittel wie Cyclohexan oder *n*-Pentan sowie stark polare Lösungsmittel wie Acetonitril und Methanol. Ebenfalls eingesetzt wurden aprotische und protische Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und Propan-2-ol. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Lösungsmittel sind gemäß *Reichardts* Polaritätsskala^[108] nach aufsteigender Polarität geordnet.

Anhand Tabelle 1 wird ersichtlich, dass Pyranoindol **1a** in einer Vielzahl organischer Lösungsmittel gut lösbar ist. Bedingt bis kaum lösbar ist das Pyranoindol in Alkanen wie *n*-Pentan und *n*-Hexan sowie Cyclohexan. Ebenfalls schlecht lässt es sich in acyclischen Ethern wie Diethylether oder Methyl-*tert*-butylether lösen. Bei dem Versuch, das Pyranoindol **1a** in Ethanol zu lösen verbleibt ein sehr geringer Anteil des Stoffes ungelöst. Eine geringere Stoffmenge lässt sich also problemlos in der angegebenen Menge Ethanol lösen. Bei allen anderen in Tabelle 1 gezeigten Lösungsmitteln lassen sich mindestens 1 mg Pyranoindol pro 4 mL Lösungsmittel lösen. Insgesamt wird ersichtlich, dass Pyranoindol **1a** durch seine Löslichkeit gut geeignet als Chemosensor für polare Lösungsmittel ist, unabhängig von der protischen Natur des Lösungsmittels.

Vergleicht man Pyranoindol **1a** und **1c**, wurde das Anwendungsspektrum in organischen Lösungsmitteln durch das Einführen eines weiteren Swallowtail-Substituenten nicht verbreitert. Beide Substanzen sind nicht lösbar in unpolaren Lösungsmitteln wie *n*-Hexan und Diethylether. Benzol und Toluol können als unpolare Lösungsmittel für die Pyranoindole **1a–c**

verwendet werden, da sie vermutlich die π - π -Wechselwirkungen schwächen und somit eine Aggregatbildung in Lösung verhindern.

Pyranoindol **1b** zeigt durch seine lange, verzweigte Alkylkette stark lipophilen Charakter und ist dadurch gut löslich in unpolaren Lösungsmitteln wie Cyclohexan oder *n*-Pentan. Nachteil ist jedoch, dass durch den aliphatischen Rest keine polarerer Lösungsmittel erschlossen werden können. Das Zwitterion **1e** sowie das Sulfonat **1d** zeigen ähnliche Löslichkeitseigenschaften in organischen Lösungsmitteln und lassen sich nur in wenigen ausgewählten Lösungsmitteln mit höherer Polarität solubilisieren.

Tabelle 1: Bestimmung der Löslichkeit der Pyranoindole **1a–d** in verschiedenen organischen Lösungsmitteln mit aufsteigender Polarität nach *Reichardts* Polaritätsskala^[108] bei einer Konzentration von $c = 1.3 \cdot 10^{-3}$ M.

Lösungsmittel	1a	1b	1c ^[3]	1d ^[2]	1e ^[3]
Cyclohexan	–	+	–	–	–
<i>n</i> -Pentan	–	+	–	–	–
<i>n</i> -Hexan	–	+	–	–	–
Toluol	+	+	+	–	–
Benzol	+	+	+	–	–
Diethylether	–	+	–	–	–
Methyl- <i>tert</i> -butylether	–	+	–	–	–
1,4-Dioxan	+	+	+	–	–
Tetrahydrofuran	+	+	+	–	–
Ethylacetat	+	+	+	–	–
Chloroform	+	+	+	–	+
Dichlormethan	+	+	+	–	+
Aceton	+	+	+	–	–
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	+	–	+	+	+
Dimethylsulfoxid	+	–	+	+	+
Acetonitril	+	–	+	–	+
Propan-2-ol	+	–	+	–	–
Ethanol	–	–	+	–	+
Methanol	+	–	+	+	+

In der zweiten Versuchsreihe wurden diverse wässrige Lösungsmittelgemische getestet. Zusätzlich wurde das Verhalten der Pyranoindole in verschiedenen biologischen Puffersystemen^[112] und bei verschiedenen pH-Werten untersucht (Tabelle 2). Bei der Bestimmung der Löslichkeit wurde wie bei den organischen Lösungsmitteln vorgegangen und die Proben für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und 10 Minuten lang im Ultraschallbad

behandelt. Die festgelegte Konzentration c betrug $1.3 \cdot 10^{-3}$ M. Bei den wässrigen Lösungsmittelgemischen wurde die Substanz zuerst im organischen Lösungsmittel gelöst und anschließend unter starkem Rühren mit Hilfe einer Spritze schnell in die Lösung eingeleitet. Im Falle einer zu hohen Wasserkonzentration kam es zu einer Trübung der Lösung bzw. zur Aggregatbildung. Bei verlangsamer Zugabe konnte ebenfalls die Ausbildung einer Trübung beobachtet werden. Vertauscht man die Reihenfolge der Zugabe von Lösungsmittel und Wasser, werden bis zu 30 % schlechtere Werte erhalten. Ziel der Untersuchungen war es, die Co-Solvens Menge so gering wie möglich zu halten und zeitgleich eine Solubilisierung der Pyranoindole zu realisieren.

Vergleicht man die Eigenschaften von Pyranoindol **1a** und **1c** in organisch-wässrigen Medien, kann eindeutig eine Steigerung der Löslichkeit nach Einführung eines zweiten Swallowtail-Substituenten festgestellt werden. Pyranoindol **1a** ist vollständig bei der angegebenen Konzentration sowohl in Wasser, als auch in biologisch relevanten Puffersystemen, welche TRIS (2-Amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol), HEPES (2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure) oder MOPS (3-(*N*-Morpholino)propansulfonsäure) enthalten, löslich. Pyranoindol **1c** hingegen ist nicht in wässrigen Medien ohne Co-Solvens löslich. Besonders deutlich wird der Unterschied der Löslichkeiten von Substanz **1a** und **1c** auch in Gemischen aus Dimethylsulfoxid und Wasser. Hier konnte der Anteil des Co-Solvens Dimethylsulfoxid von 75 Vol.-% auf 5 Vol.-% durch Einführung des zusätzlichen Swallowtail-Substituenten gesenkt werden (Abbildung 27). Dies ist vor allem für eine potenzielle Anwendung in biologischen Systemen relevant, da Dimethylsulfoxid bis zu einem gewissen Grad von diesen toleriert wird.^[113]

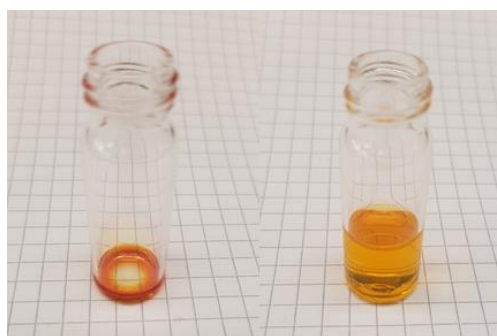


Abbildung 27: Pyranoindol **1a** gelöst in reinem Dimethylsulfoxid mit $c = 2.6 \cdot 10^{-2}$ M (links) und Dimethylsulfoxid/Wasser (5:95) mit $c = 1.3 \cdot 10^{-3}$ M (rechts).

Darüber hinaus ist das System auch nach Zugabe von Säure stabil und es kommt zu keiner Aggregatbildung, welche beispielsweise bei Sulfonat **1d** beobachtet werden kann und einen wesentlichen Nachteil darstellt, da der Anwendungsbereich des in Lösung fluoreszenten Chemosensors **1d** durch den pH-Wert des Systems beschränkt wird.^[2] Das Betain **1e** zeigt

insgesamt keine guten Löslichkeitseigenschaften in Wasser und wässrigen Lösungsmittelgemischen. Nur durch einen hohen Anteil Co-Solvens wie zum Beispiel 70 Vol.-% Dimethylsulfoxid kann eine Solubilisierung erreicht werden. Allen untersuchten Pyranoindolen ist gemein, dass sie sich unter stark basischen Bedingungen in wässriger Natronlauge bei einem $\text{pH} \geq 13$ zersetzen. Diese Zersetzung kann mit Hilfe von ESI-Massenspektren nachverfolgt werden.

Tabelle 2: Bestimmung der Löslichkeit der Pyranoindole **1a** und **1c–e** in verschiedenen wässrigen Systemen bei einer Konzentration von $c = 1.3 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Lösungsmittel	1a	1c ^[3]	1d ^[2]	1e ^[3]
Wasser	+	–	+	–
Puffer, HEPES,^[a] 0.1 M, pH 8	+	–	+	–
Puffer, TRIS,^[b] 0.2 M, pH 8	+	–	+	–
Puffer, MOPS,^[c] 0.1 M, pH 8	+	–	+	–
Wasser, HCl_(aq), pH 1	–	–	–	–
Wasser, HCl_(aq), pH 3	–	–	–	–
Wasser, pH 7	+	–	+	–
Wasser, NaOH_(aq), pH 11	+	–	+	–
Wasser, NaOH_(aq), pH 13	Zersetzung	Zersetzung	Zersetzung	Zersetzung
Tetrahydrofuran/Wasser	25:75 ^[d]	40:60	0:100	unlöslich
Propan-2-ol/Wasser	40:60 ^[d]	50:50	0:100	Unlöslich
Dimethylsulfoxid/Wasser	5:95 ^[d]	75:25	0:100	70:30
N,N-Dimethylformamid/Wasser	20:80 ^[d]	40:60	0:100	75:25

^[a]TRIS = 2-Amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol. ^[b]HEPES = 2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure. ^[c]MOPS = 3-(N-Morpholino)propansulfonsäure. ^[d]Löslichkeit nach Protonierung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die Einführung eines weiteren Swallowtail-Substituenten positiv auf die Löslichkeitseigenschaften des Pyranoindols **1a** auswirkt. Anders als bei Pyranoindol **1d** können auch polare organische Lösungsmittel wie Ethylacetat sowie Acetonitril verwendet werden. In wässrigen Lösungen ist der Chemosensor **1a** nach Zugabe einer kleinen Menge Co-Solvens wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid auch gegen Protonierung stabil und kann auf seine photophysikalischen Eigenschaften untersucht werden.

Durch den Austausch der Oligoethylenglycol-Seitenketten gegen lange Alkylketten lassen sich auch erstmals unpolare Lösungsmittel wie beispielsweise Cyclohexan oder *n*-Pentan durch Pyranoindol **1b** erschließen. Dadurch wurde das anwendbare Lösungsmittelspektrum der Pyranoindole insgesamt erweitert und eine Vielzahl an Lösungsmittel zugänglich gemacht (Abbildung 28).

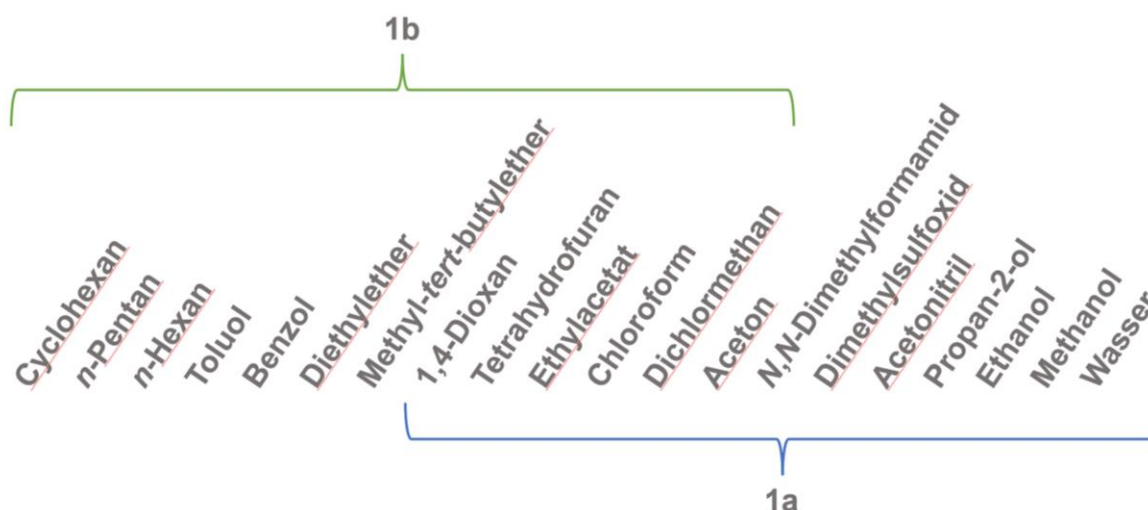


Abbildung 28: Nutzbare Lösungsmittel für die Verwendung der Pyranoindole **1a** und **1b** als Chemosensoren.

4.1.2.5 Aggregation in ausgewählten Lösungsmittelgemischen

Löst man Pyranoindol **1c** in wenig Tetrahydrofuran und gibt anschließend langsam einen großen Teil Wasser hinzu, lässt sich eine Trübung der Lösung ($c_0(\mathbf{1c}) = 5.1 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) beobachten. Diese Trübung ist auf die Bildung von Pyranoindol-Clustern zurückzuführen, welche sich auf Grund eines zu hohen Wassergehaltes ($> 75 \text{ Vol.-%}$) bilden. In Kooperation mit M.Sc. *Arne Lerch* sowie Prof. Dr. *Matthias Karg* vom Institut für Physikalische Chemie I der *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* wurden diese Cluster auf ihre Partikelgröße untersucht.^[32]

Für die Bestimmung der Teilchengröße von Pyranoindol **1c** in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran/Wasser (1:99) wurden 1.9 mg Substanz in 0.5 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit destilliertem Wasser langsam auf 50 mL aufgefüllt, sodass sich eine trübe Lösung ausbildete. Sodann wurde die Probe per dynamischer Lichtstreuung (DLS) vermessen (Abbildung 29). Um die Auswertung zu vereinfachen, wurde die Viskosität der Lösung an Wasser angenähert.

In Abbildung 29 links dargestellt ist die intensitätsgewichtete Verteilungsfunktion der hydrodynamischen Radien (R_H) in wässriger Lösung, welche aus der CONTIN-Analyse^[114] der gemessenen Intensitäts-Zeit-Autokorrelationsfunktion gewonnen wurde.^[32] Zu erkennen ist eine monomodale, monodisperse Verteilung der Partikelgrößen. Über die *Stokes-Einstein*-Beziehung konnte ein hydrodynamischer Radius bzw. eine Clustergröße von durchschnittlich 63.7 nm berechnet werden. Unabhängig von der Messung lässt sich die Größe eines Moleküls **1c** mit Hilfe eines geeigneten Programmes auf ungefähr 2 – 3 nm abschätzen.

Denkbar ist, dass die Moleküle in wässrigem Medium unlösliche Cluster bilden. Ein Grund hierfür wäre der Aufbau des Pyranoindols **1c**, welches mit seinem lipophilen, aromatischen Grundgerüst und den hydrophilen Polyether-Seitenketten ein amphiphiles Teilchen darstellt.^[32]

Um die Beobachtungen der dynamischen Lichtstreuung zu verifizieren, wurde die Probe zusätzlich per Transmissionselektronenmikroskop (TEM) untersucht (Abbildung 29, rechts). Auf dem Bild lassen sich Cluster mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $D_{\text{TEM}} = 155 \pm 30$ nm erkennen. Dies entspricht in etwa der, durch DLS ermittelten, Teilchengröße.^[32]

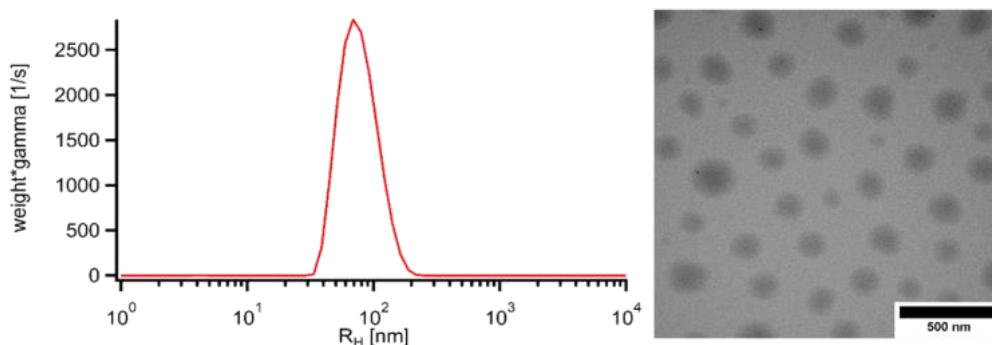


Abbildung 29: Verteilungsfunktion von Pyranoindol **1c**-Partikeln bei 25 °C und einem Streuwinkel von $\theta = 90^\circ$ gemessen in einer wässrigen Lösung ($(c_0(\mathbf{1c}) = 5.1 \cdot 10^{-5} \text{ M})$ mit 1 Vol.-% Tetrahydrofuran mittels dynamischer Lichtstreuung.^[32]

4.1.2.6 Photophysikalische Eigenschaften

Neben den Löslichkeitseigenschaften wurden die photophysikalischen Eigenschaften der synthetisierten Pyranoindole in Lösung untersucht. Wie bereits bekannt, zeigen Pyranoindole sowohl im Festkörper als auch in Lösung keine Fluoreszenz. Erst nach Quaternierung, Komplexierung oder Protonierung wird eine gelb- bis grünliche Fluoreszenz sichtbar (Abbildung 30).

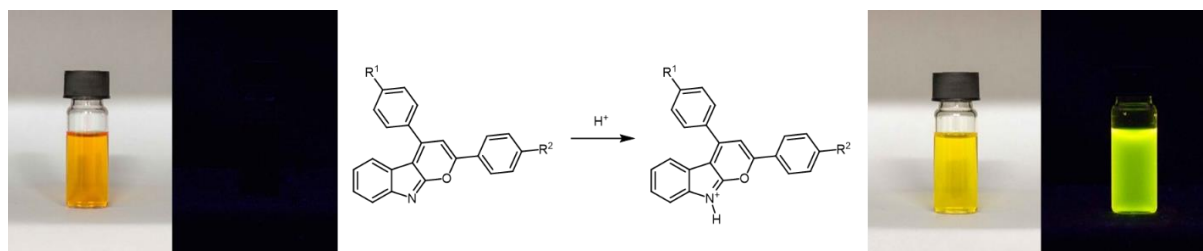


Abbildung 30: Pyranoindol in Lösung vor Protonierung (links) und nach Protonierung mit Trifluoressigsäure (rechts).

Zuerst wurden die Absorptionseigenschaften der Pyranoindole in Lösung bei Abwesenheit von Säure betrachtet (Abbildung 31). Anschließend wurde ein Überschuss an Trifluoressigsäure (1000 – 10000 Äq., $c(\text{TFA}) = 10^{-2} - 10^{-1} \text{ M}$) als Protonenquelle zugesetzt und Absorptions- sowie Emissionsspektren aufgenommen (Abbildung 32). Untersucht wurden die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Pyranoindole **1a–b**. Darüber hinaus wurden ebenfalls die Pyranoindole **1c** und **1e** vermessen, welche während meiner Masterarbeit synthetisiert wurden.^[3] Als zusätzlicher Vergleich diente ebenfalls das von *Gleißmann* hergestellte teilweise wasserlösliche Pyranoindol **1d**.^[2] Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Aus Abbildung 31 wird ersichtlich, dass die Absorptionsmaxima nur wenig durch den Substituenten in 4-Position beeinflusst werden. Dieser geringe elektronische Einfluss der Substituenten auf die photophysikalischen Eigenschaften der Verbindungen kann durch konformative Torsion des Restes in 4-Position gegenüber der Pyranoindol-Ebene rationalisiert werden.^[1] Auch der Wechsel von Methoxy- zu Swallowtail-Substituent in 2-Position hat wie erwartet nur einen marginalen Einfluss auf die Absorptionseigenschaften der Verbindung bei neutralem pH-Wert. Alle Absorptionsbanden der Verbindungen liegen im engeren Bereich von 370 nm und zeigen teilweise schwache Schultern bei höheren Wellenlängen von ca. 400 nm. Die molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten ϵ liegen in einem für Pyranoindole typischen Bereich von 21000 – 28000 L·cm⁻¹·mol⁻¹.

Durch Protonierung mit Trifluoressigsäure wird eine gelb-grünliche Fluoreszenz induziert und die längstwelligen Absorptionsbanden verschieben sich von 370 zu 440 nm (Abbildung 32). Zusätzlich verschwinden die Schultern der Absorptionsbanden und die Banden erscheinen

deutlich definierter. Die molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten ε der protonierten Spezies werden durch Protonierung erhöht und erreichen Werte von bis zu $36000 \text{ L}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$. Die neuen entstandenen Emissionsbanden liegen im Bereich von 596 – 545 nm, wobei Pyranoindol **1b** bzw. Pyranoindol **1d** die Extrema darstellen. Mit Werten von 4400 bis 6100 cm^{-1} sind die Stokes-Verschiebungen der Verbindungen **1a–d** vergleichsweise hoch. Dies lässt sich durch einen starken Push-Pull-Charakter der protonierten Verbindungen mit Donorsubstituenten in 2-Position erklären. Die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f des Pyranoindols **1a** wurde gegen Coumarin 153 als Standard bestimmt^[115] und beträgt ca. 0.4 % in Tetrahydrofuran. Das Pyranoindol **1e** zeigt nach Quaternierung des Indol-Stickstoffatoms auch ohne Protonierung permanente Fluoreszenz im Festkörper sowie in Lösung und besitzt ähnliche photophysikalische Eigenschaften wie die Pyranoindole **1a–d**.

Tabelle 3: Photophysikalische Daten der Pyranoindole **1a–d** vor und nach Protonierung sowie Pyranoindol **1e**. Verbindungen **1a–c** aufgenommen in Tetrahydrofuran. Verbindungen **1d** aufgenommen in Tetrahydrofuran/Wasser (1:1). Verbindung **1e** aufgenommen in Dichlormethan. Alle Spektren aufgenommen bei $T = 293 \text{ K}$.

Verbindung	$\lambda_{\text{max,abs}} [\text{nm}]$ (ε) [$\text{L}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$] unprotoniert	$\lambda_{\text{max,abs}} [\text{nm}]$ (ε) [$\text{L}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$] protoniert ^[a]	$\lambda_{\text{max,em}} [\text{nm}]$ protoniert ^[a]	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}^{[b]} [\text{cm}^{-1}]$
1a	367 (22900)	442 (23900)	559	4700
1b	367 (27400)	438 (20400)	596	6100
1c	369 (21500)	437 (34400)	595	6100
1d	376 (27400)	439 (36000)	545	4400
1e	-	450 (37100) ^[c]	537 ^[c]	3600

^[a]Protonierung durch Überschuss an Trifluoressigsäure (1000 – 10000 Äq., $c(\text{TFA}) = 10^{-2} - 10^{-1} \text{ M}$). ^[b] $\Delta\tilde{\nu}$ bestimmt mittels $\lambda_{\text{max,abs}}(\mathbf{1a-d}, \mathbf{1e})$ und $\lambda_{\text{max,em}}(\mathbf{1a-d+H^+}, \mathbf{1e})$. ^[c]Ohne Protonierung.

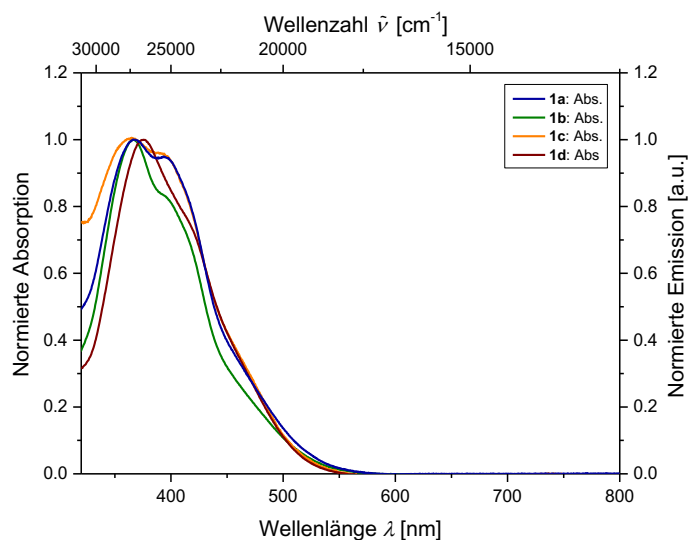


Abbildung 31: Normierte UV/Vis-Absorptionsspektren der Pyranoindole **1a–d**. (**1a–c** aufgenommen in Tetrahydrofuran, **1d** aufgenommen in Tetrahydrofuran/Wasser (1:1), $c = 1.9 - 2.5 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K).

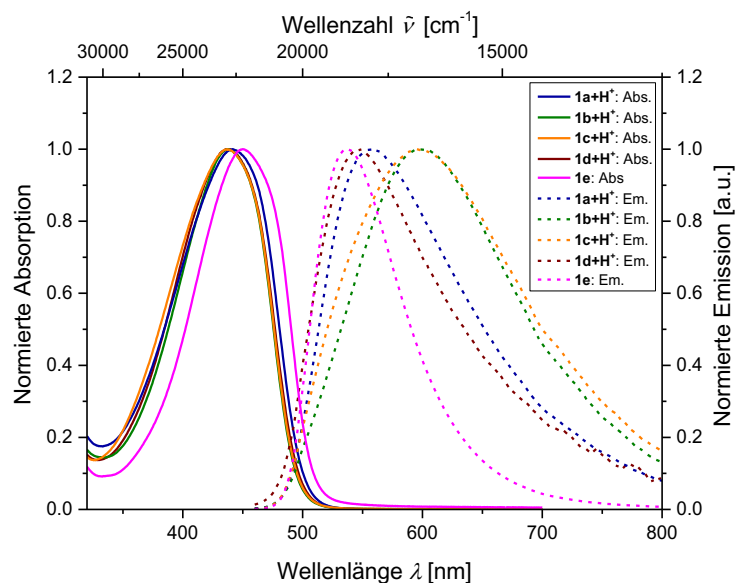


Abbildung 32: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindungen **1a–d+H⁺** und **1e** (**1a–c** aufgenommen in Tetrahydrofuran, **1d** aufgenommen in Tetrahydrofuran/Wasser (1:1), **1e** aufgenommen in Dichlormethan $c = 1.1 - 9.5 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K, $\lambda_{exc} = 437$ nm). Spektren der Verbindungen **1a–d+H⁺** aufgenommen nach Zugabe von 10.000 Äquivalenten Trifluoressigsäure.

Zusätzlich wurden die Pyranoindole **1a** und **1b** in wässrigen bzw. unpolaren Lösungsmitteln vermessen, um deren Löslichkeit zu prüfen. Denn bei ungelöster Substanz oder Clusterbildung wäre eine Streuung des Lichtes zu beobachten. In Abbildung 33 sind die Absorptionsspektren sowie das Emissionsspektrum der polaren Verbindung **1a** vor und nach Zugabe eines

Überschusses an Trifluoressigsäure gezeigt. Durch die Verwendung von 1 Vol.-% Dimethylsulfoxid ist auch nach Zugabe der Säure keine Clusterbildung zu erkennen. Somit wäre es möglich, die Verbindung in biologischen Systemen zur Erkennung saurer Milieus einzusetzen.^[116,117] Hier könnten vor allem zelluläre Organellen wie zum Beispiel Lysosome mit niedrigeren pH-Werten von ungefähr 4.7 – 4.8 mittels Fluoreszenzmikroskopie sichtbar gemacht werden. Zustande kommt der leicht saure pH-Wert dabei unter anderem durch die Anreicherung von stickstoffhaltigen Basen wie Chloroquin, welches in den Zellkern diffundiert und dort protoniert wird. Die Diffusion aus der Zelle heraus ist durch die positive Ladung des Moleküls im Anschluss erschwert und es kommt zu einer Senkung des pH-Wertes innerhalb der Zelle.^[117,118]

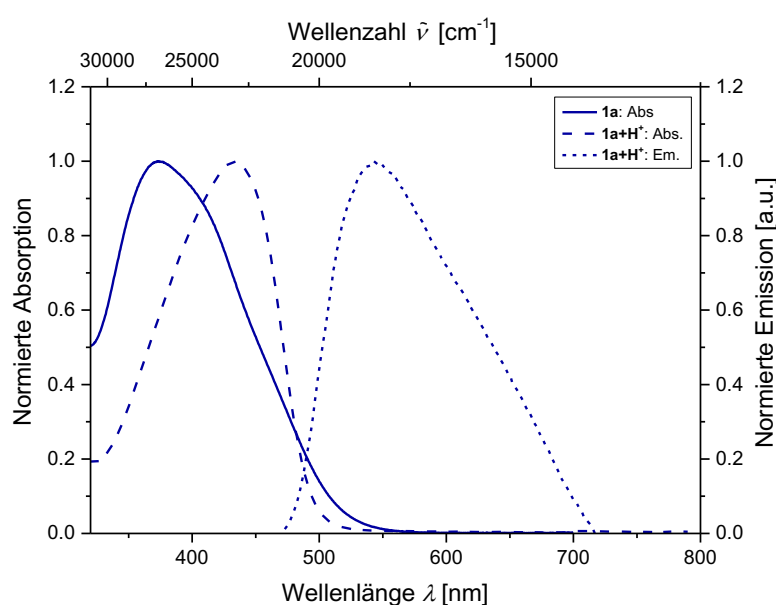


Abbildung 33: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindung **1a** vor und nach Protonierung mit 10000 Äq. Trifluoressigsäure (aufgenommen in Dimethylsulfoxid/Wasser (1:99), $c = 1.8 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K, $\lambda_{\text{exc}} = 437$ nm).

Ebenfalls wurde das aliphatische Pyranoindol **1b** auf seine Anwendbarkeit in unpolaren Lösungsmitteln geprüft. In Abbildung 34 gezeigt sind die Absorptionsspektren sowie das Emissionsspektrum der Verbindung **1b** vor und nach Zugabe eines Überschusses Trifluoressigsäure in Cyclohexan. Auch hier sind nach Zugabe der Säure keine Streueffekte und dementsprechend keine Clusterbildung zu erkennen.

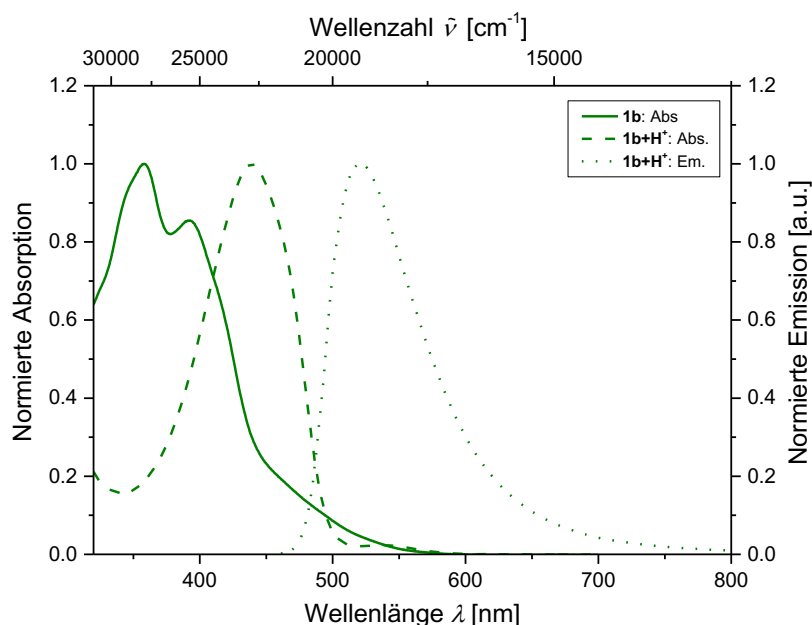


Abbildung 34: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindung **1b** vor und nach Protonierung mit 1000 Äq. Trifluoressigsäure (aufgenommen in Cyclohexan, $c = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K, $\lambda_{\text{exc}} = 437$ nm).

Um den Einfluss der Säurekonzentration auf die Absorptions- und Emissionsmaxima zu untersuchen, wurden die korrespondierenden Spektren der Verbindung **1b** in Cyclohexan nach Zugabe unterschiedlicher Äquivalente Trifluoressigsäure aufgenommen (Abbildung 35, Abbildung 36). Die Titrationsexperimente konnten zeigen, dass nach Zugabe von 100 Äquivalenten Säure ($c_{\text{TFA}} = 5.0 \cdot 10^{-3}$ M, $\text{pH} = 2.3$) eine Verschiebung des Absorptionsmaximum gut zu erkennen ist. Die Zugabe weiterer Anteile Säure haben darüber hinaus nur noch einen geringen Einfluss auf die Absorptionsbanden, welche bei niedrigeren pH-Werten weitestgehend unverändert bleiben. Ebenfalls zu erwähnen ist das Detektionslimit des Chemosensors **1b** gegenüber Säuren. Dieser reagiert schon auf kleinste Änderungen des pH-Wertes bzw. auf die Zugabe von Trifluoressigsäure im mikromolaren Bereich (1.0 Äquivalent, $c_{\text{TFA}} = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M) mit einer bathochromen Verschiebung der Absorptionsbanden.

Bei den Emissionsspektren lässt sich ebenfalls eine qualitative Aussage über den Einfluss der Säure treffen. Denn je mehr Säure der Lösung zugegeben wird, desto intensiver ist die gemessene Fluoreszenz (Abbildung 36). Darüber hinaus kommt es bei niedrigeren pH-Werten zu einer leicht hypsochromen Verschiebung der Emissionsbanden. Theoretisch ließe sich so anhand der Fluoreszenzintensität der pH-Wert einer Umgebung bestimmen.

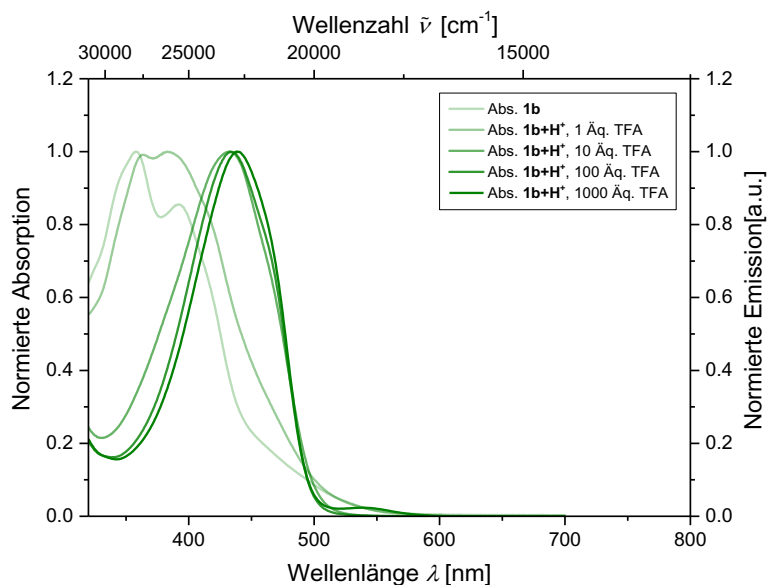


Abbildung 35: Normierte UV/Vis-Absorptionsspektren der Verbindung **1b** bei verschiedenen Konzentrationen Trifluoressigsäure (aufgenommen in Cyclohexan, $c = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K, $\lambda_{\text{exc}} = 437$ nm).

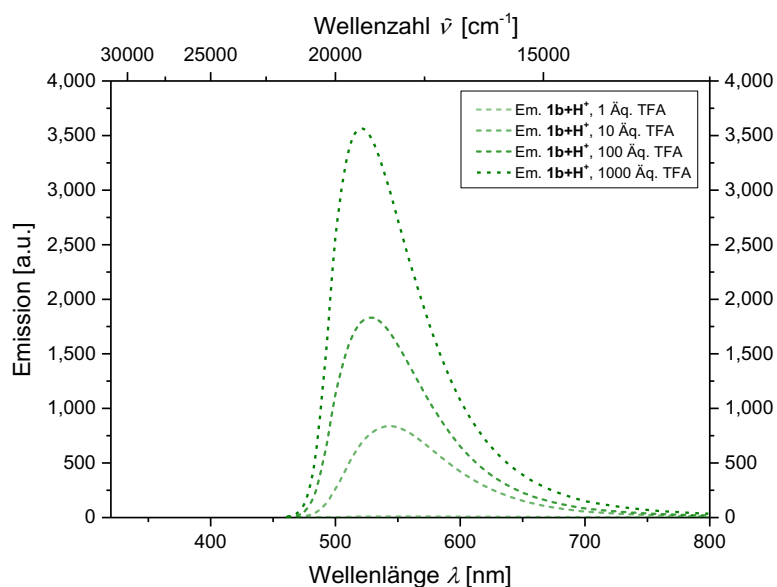


Abbildung 36: Emissionsspektren der Verbindung **1b** bei verschiedenen Konzentrationen Trifluoressigsäure (aufgenommen in Cyclohexan, $c = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K, $\lambda_{\text{exc}} = 437$ nm).

4.1.2.7 ^1H -NMR-Spektrum des protonierten Pyranoindol 1a

Da bei den in 4-Position substituierten Pyranoindolen auch eine Protonierung des Schwefelatoms denkbar wäre, wurde ein ^1H -NMR-Spektrum vor sowie nach Zugabe von 10.000 Äquivalenten Trifluoressigsäure aufgenommen (Abbildung 37 und Abbildung 38). Gegen die Protonierung des Schwefelatoms spricht die erwartungsgemäße Verschiebung der Signale des Pyranoindolgerüsts im aromatischen Bereich zu höheren Frequenzen. Darüber hinaus erscheint nach Protonierung ein weiterer H-Kern im aromatischen Bereich, sodass eine Protonierung des Indol-Stickstoffes angenommen werden kann. Insgesamt lässt sich durch das Experiment auch schlussfolgern, dass nach Zugabe von 10.000 Äquivalenten bzw. bei pH = 0 nur eine, protonierte, Spezies vorliegt.

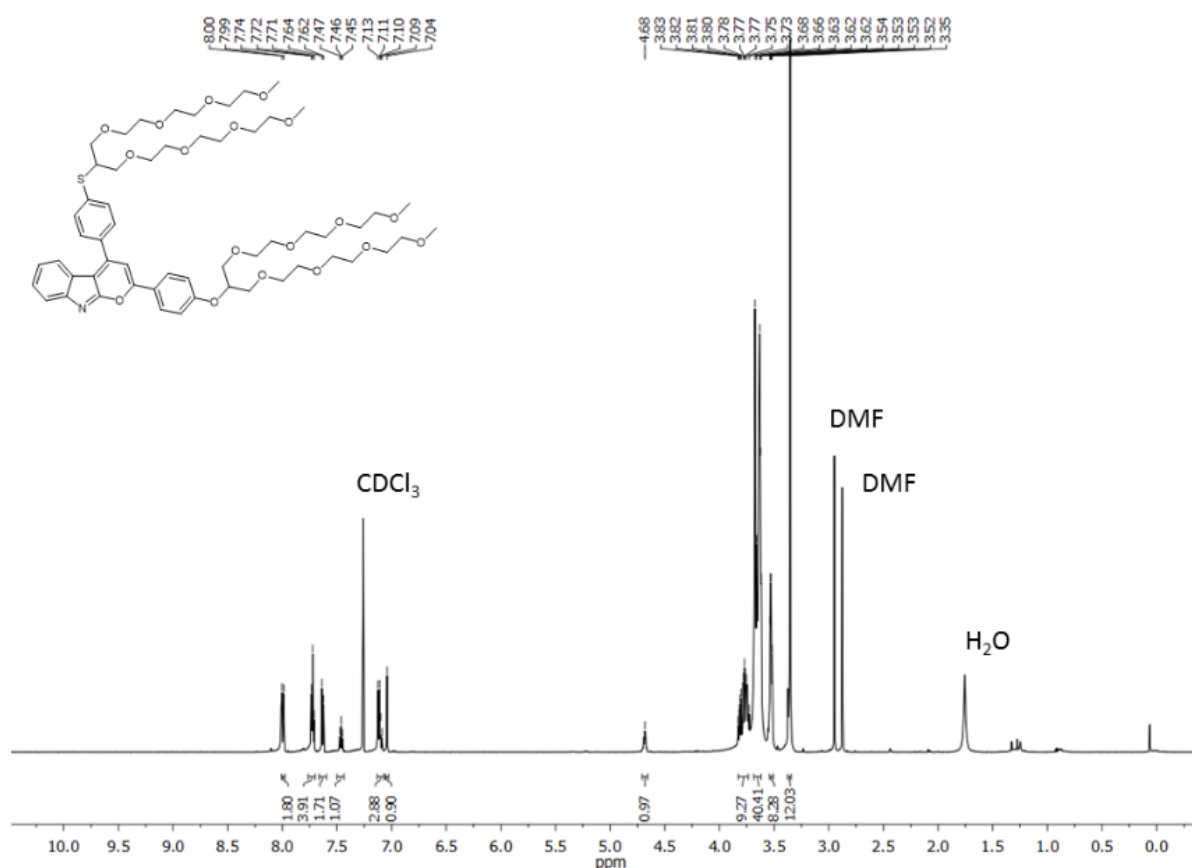


Abbildung 37: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **1a**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 293 \text{ K}$.^[32]

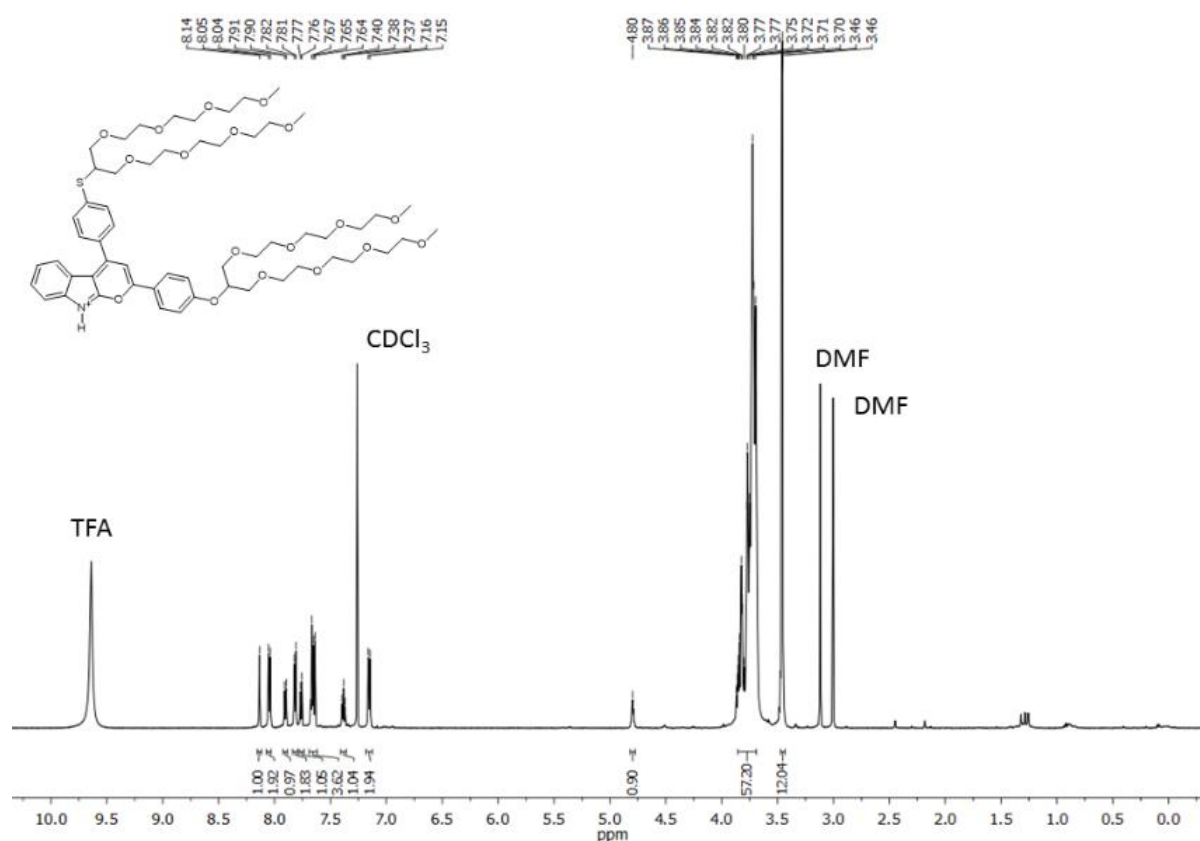


Abbildung 38: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **1a+H⁺**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 293\text{ K}$ nach Zugabe von 10.000 Äquivalenten Trifluoressigsäure ($c = 1\text{ M}$).^[32]

4.1.3 Amphoteres Pyranoindol der 3. Generation

4.1.3.1 Übersicht der Synthesestrategien

Neben der Detektion von Säuren wurde ebenfalls die Erschließung von basischen Lösungsmitteln untersucht.^[119] Hierfür soll eine phenolische Hydroxygruppe in 2-Position eingeführt werden, welche in basischem Medium deprotoniert werden kann und einen stark elektronendonierenden Effekt besitzt (Abbildung 39). Das daraus resultierende, amphiprotische Pyranoindol **1f** lässt sich somit theoretisch in basischen und sauren Lösungsmitteln als Chemosensor verwenden. Zusätzlich hat die Hydroxygruppe einen auxochromen Effekt, deren Eigenschaften durch die Deprotonierung in basischen Medien verstärkt wird. Da bereits bei den Systemen von *Schönhaber* Pyranoindole mit elektronenschiebenden Substituenten eine höhere Fluoreszenz aufwiesen,^[1] wird bei Pyranoindol **1f** ebenfalls eine gesteigerte Fluoreszenzquantenausbeute erwartet.

Ein Großteil der in diesem Kapitel gezeigten Synthesen sind von *Alexandru Postole* im Rahmen seiner Bachelorarbeit unter meiner Anleitung durchgeführt worden. Die von ihm durchgeführten Synthesen wurden durch entsprechende Zitationen kenntlich gemacht.^[120]

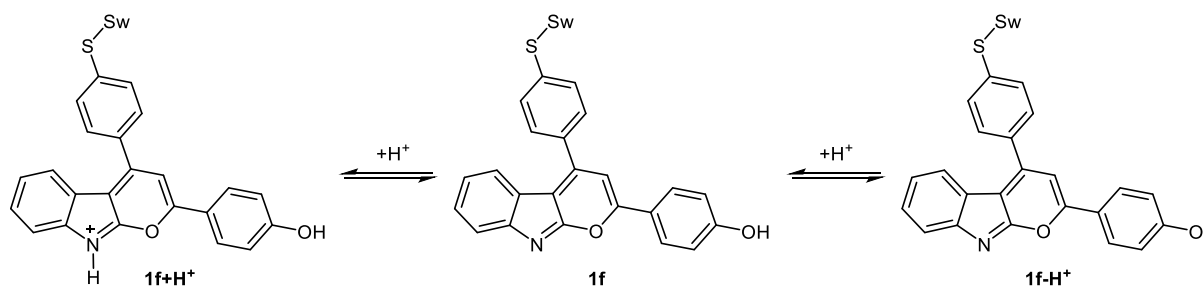
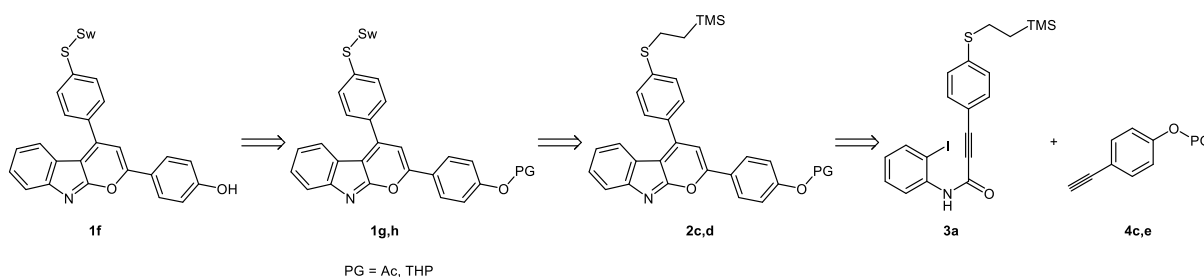


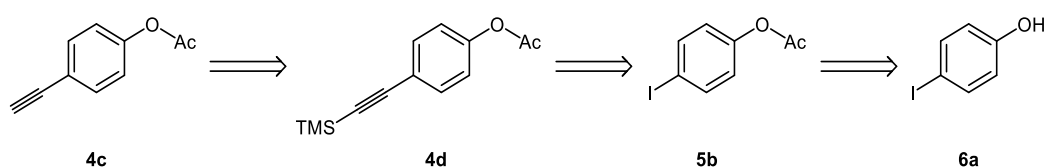
Abbildung 39: Protonierung (links) und Deprotonierung (rechts) des amphiprotischen Pyranindols **1f**.

Die Synthesestrategie für Pyranindol **1f** ist in Schema 29 gezeigt. Um eine Hydroxygruppe in 2-Position einzuführen, muss diese von Beginn an geschützt werden, da es sonst bei der basischen Entschützung des Thiols **1g** oder **1h** im vorletzten Schritt zu einer ungewollten elektrophilen Substitution an der Hydroxygruppe kommen kann. Im letzten Schritt kann die Schutzgruppe dann abgespalten werden.



Schema 29: Synthesestrategie für das amphipathische Pyranindol **1f**.

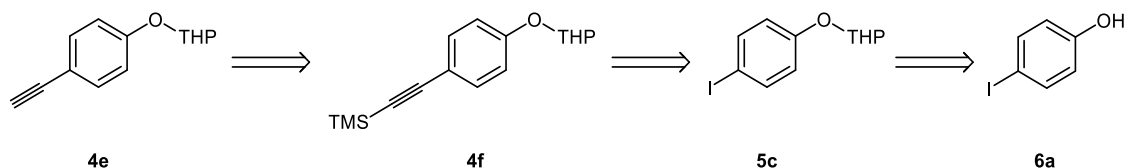
Zwei Schutzgruppen eignen sich besonders für phenolische Hydroxygruppen, da sie unter milden Bedingungen abgespalten werden können. Zum einen kann eine Acylgruppe eingeführt werden, welche unter basischen Bedingungen oder mittels Lipase abgespalten werden kann (Schema 30).^[121]



Schema 30: Retrosynthetische Analyse des terminalen Alkins **4c**.

Zum anderen kann eine Tetrahydropyrangruppe (THP) verwendet werden, welche gegenüber Basen stabil ist und sich unter sauren Bedingungen abspalten lässt (Schema 31).^[122,123] Da die Pyranindole im Allgemeinen gegen Säure stabil sind, werden keine Probleme bei der

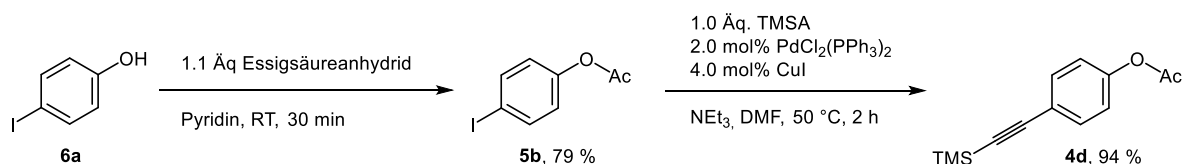
Entschützung erwartet. Vorteile beider Schutzgruppen sind die hohen bzw. quantitativen Umsätze der Entschützung und die damit verbundenen geringen Ausbeuteverluste.



Schema 31: Retrosynthetische Analyse des terminalen Alkins **4e**.

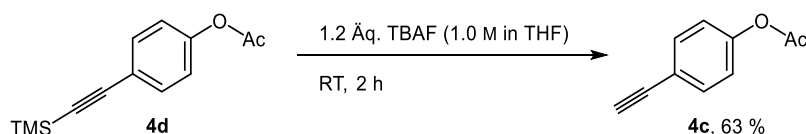
4.1.3.2 Synthesestrategie I, Acetylschutzgruppe

Die dreistufige Synthese^[120] des Alkins **4c** beginnt mit der Acetylierung von 4-Iodphenol (**6a**) durch Einsatz von Essigsäureanhydrid in Pyridin (Schema 32) nach einer Vorschrift von *Shirahase*.^[124] Anschließend erfolgt eine *Sonogashira*-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen (TMSA) nach *Mitsunori*.^[125]



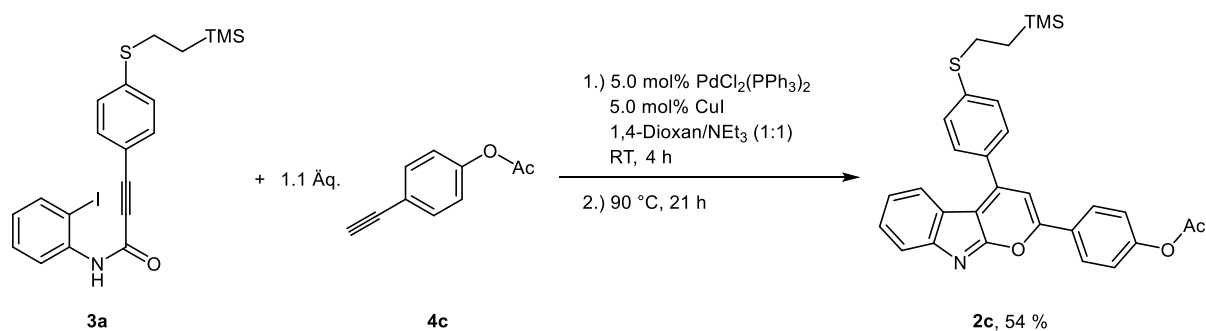
Schema 32: Acetylierung^[124] von 4-Iodphenol (**6a**) mit Essigsäureanhydrid und anschließende *Sonogashira*-Kupplung^[125] mit TMSA.^[120]

Zuletzt wurde das terminale Alkin mit einer Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in Tetrahydrofuran entschützt (Schema 33).^[125] Somit ergibt sich über drei Syntheseschritte für das Alkin **4c** eine kumulative Ausbeute von 47 %.^[120]

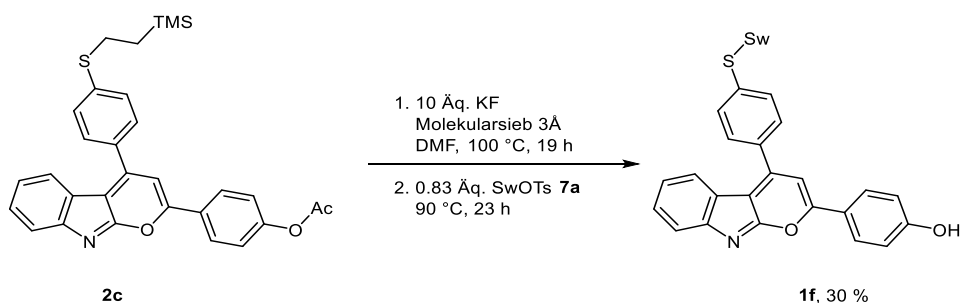


Schema 33: Entschützung des terminalen Alkins **4c** mit TBAF.^[120,125]

Das terminale Alkin **4c** kann nun in der Schlüsselreaktion unter Palladium- und Kupferkatalyse zusammen mit 2-Iodphenylalkinylamid **3a** zum entsprechenden Pyranoindol **2c** in moderaten Ausbeuten umgesetzt werden (Schema 34).^[32,120]

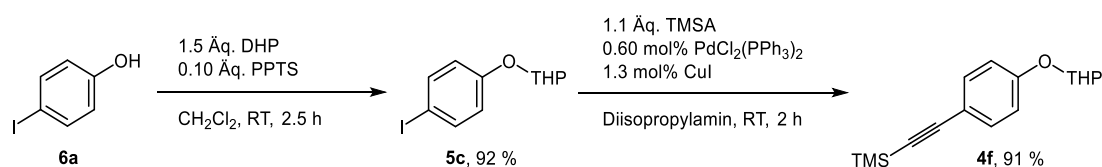
**Schema 34:** Synthese des Pyranoindols **2c**.^[32,120]

Im nachfolgenden Schritt werden überraschenderweise sowohl Ethyltrimethylsilyl- als auch Acetylschutzgruppe unter den basischen Bedingungen der in Schema 35 gezeigten Reaktion abgespalten. Hierbei das Elektrophil **7a** im Unterschuss eingesetzt, da es zum einen zu einer ungewollten, zweifachen Alkylierung am Schwefel- und Sauerstoffatom kommen kann. Zum anderen lässt sich bei nicht vollständigem Umsatz das verbliebene Elektrophil **7a** oder der korrespondierende Alkohol nur schwer von der Produktmischung trennen, da er vergleichbare Laufeigenschaften an Kieselgel besitzt. Molekularsieb wird der Reaktion zugesetzt, um das zwischenzeitlich entstehende Thiolat vor Feuchtigkeit zu schützen. Nach Zugabe des Elektrophils **7a** im zweiten Reaktionsschritt lässt sich das Pyranoindol **1f** nach wässriger Aufarbeitung und zweifacher Säulenchromatographie an Kieselgel in einer Ausbeute von 30 % isolieren.

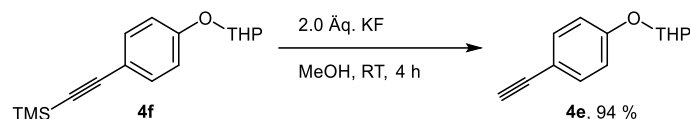
**Schema 35:** Zweifache Entschützungs-Alkylierungs-Ein-Topf-Reaktion des Pyranoindols **2c**.^[120]

4.1.3.3 Synthesestrategie II, THP-Schutzgruppe

Alternativ kann Pyranoindol **1f** auch durch Verwendung einer Tetrahydropyranschutzgruppe synthetisiert werden, welche mittels Alkin **4e** eingeführt wird. Zuerst wird hierzu 4-Iodphenol (**6a**) mit Dihydropyran (DHP) unter säurekatalytischen Bedingungen zu Verbindung **5c** umgesetzt. Anschließend folgt eine *Sonogashira*-Kupplung und die Entschützung des terminalen Alkins (Schema 36 und Schema 37).^[122,123]

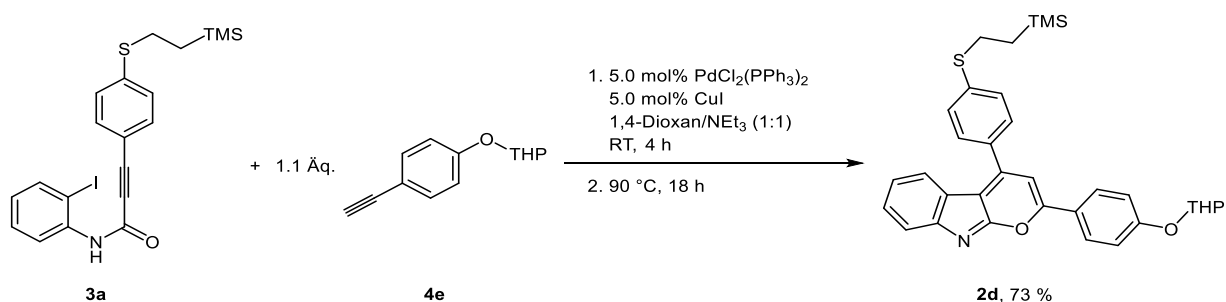


Schema 36: THP-Schützung und anschließende *Sonogashira*-Kupplung von **6a** sowie **5c**.^[120,122,123]



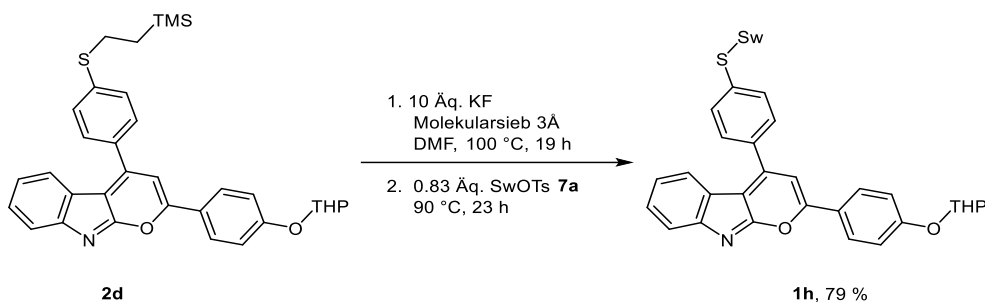
Schema 37: Entschützung des terminalen Alkins **4f**.^[120,123]

Das terminale Alkin **4e** wurde sodann zusammen mit 2-Iodphenylalkinylamid **3a** zum zweifach geschützten Pyranoindol **2d** umgesetzt (Schema 38). Die hohe Ausbeute der Synthese lässt sich durch die beiden löslichkeitssteigernden Schutzgruppen erklären, welche unter den verwendeten Bedingungen intakt bleiben und die säulenchromatische Aufarbeitung vereinfachen.



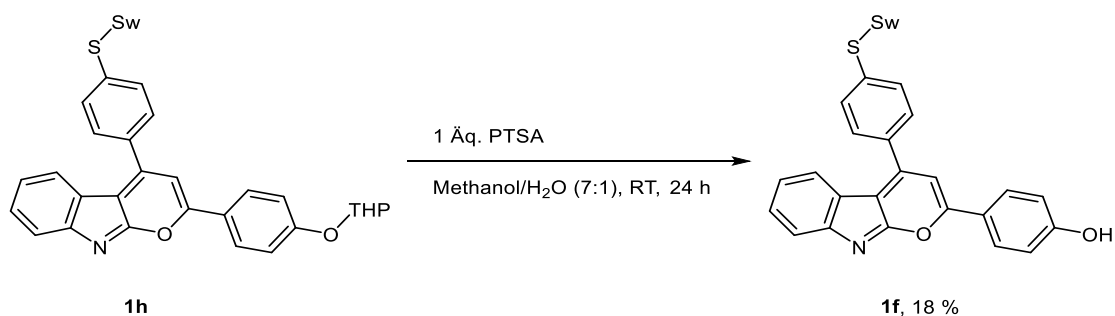
Schema 38: Synthese des Pyranoindols **2d**.^[120]

Nachfolgend wurde das Pyranoindol **2d** mit Kaliumfluorid entschützt und die verzweigte Oligoethylenglycolkette durch nucleophile Substitution eingeführt (Schema 39).^[120]



Schema 39: Alkylierung des THP-geschützten Pyranoindols **2d**.^[120]

Abschließend kann die Hydroxygruppe unter wässrig-sauren Bedingungen entschützt werden (Schema 40). Die hohen Ausbeuteverluste sind eine Folge der schlechten Trennung per Säulenchromatographie, welche insgesamt dreimal durchgeführt werden musste. Insgesamt kann festgestellt werden, dass eine verzweigte Oligoethylenglycolkette die Löslichkeit der Produkte zwar positiv beeinflusst, gleichzeitig aber die Aufarbeitung erschwert und damit die Ausbeuten senkt.



Schema 40: Finale Entschützung des Pyranoindols **1h**.

Stellt man beide Syntheserouten für Pyranoindol **1f** gegenüber, ist Route I klar zu bevorzugen. Vor allem durch die elegante zweifache Entschützung des Zwischenproduktes im letzten Schritt und die selektive Alkylierung des Schwefelatoms wird ein Reaktionsschritt und damit auch die verbundene Aufarbeitung gespart. Gegen Syntheseroute II spricht die schlechte Ausbeute des letzten Schrittes.

4.1.3.4 Methylierung der Pyranoindole

Um einen starken Push-Pull-Chromophor in basischem Medium zu erzeugen, sollte die Methylierung des phenolischen Pyranoindols **1f** untersucht werden (Abbildung 40). Da jedoch mit einem Methylierungsreagenz wie dem *Meerwein*-Salz (Trimethyloxoniumtetrafluoroborat, $(\text{Me})_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$) ebenfalls die freie Hydroxygruppe der Verbindung **1f** methyliert werden würde, wurde für die Methylierungsreaktion das THP-geschützte Pyranoindol **1h** gewählt.

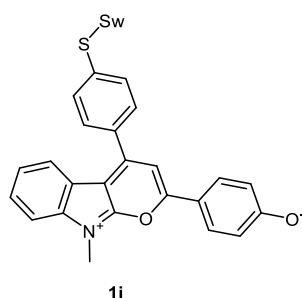
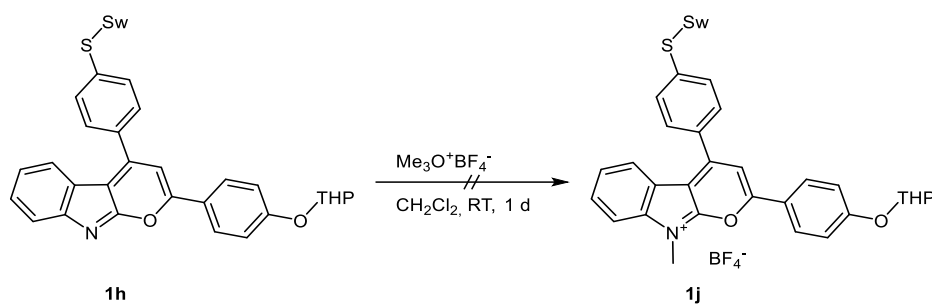


Abbildung 40: Quaterniertes, zwitterionisches Zielmolekül **1i**.

Für die Methylierung wurde das Pyranoindol **1h** in Dichlormethan mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat einen Tag lang bei Raumtemperatur gerührt (Schema 41).^[1] Zwar konnte das gewünschte Zielmolekül **1i** mit einem Masse zu Ladungsverhältnis von $m/z = 750$ per Massenspektrometrie nachgewiesen werden, jedoch stellt es nur einen geringen Anteil der Produktmischung dar. Hauptsächlich kam es bei der Reaktion laut Massenspektrum zu einer Abspaltung des Swallowtail-Substituenten sowie einer Vielzahl anderer, nicht identifizierbarer Nebenprodukte. Aus diesem Grund wurde die Idee der *N*-Alkylierung von Swallowtail-substituierten Pyranoindolen nicht weiterverfolgt.



Schema 41: Quaternierung des Pyranoindols **1h** mit Hilfe des *Meerwein*-Salzes.^[120]

4.1.3.5 Löslichkeitsstudien zu Pyranoindol 1f

Um das mögliche Anwendungspotenzial des Pyranoindols **1f** als Chemosensor in Lösung zu untersuchen, wurde wie auch bei den Pyranoindolen **1a** und **1c** die Löslichkeit in organischen und wässrigen Medien untersucht. Die Vorgehensweise wurde dabei von den bereits durchgeführten Untersuchungen in Kapitel 4.1.2.4 übernommen.

In Tabelle 4 sind die Löslichkeiten des Pyranoindols **1f** in organischen Lösungsmitteln dargestellt. Zum Vergleich wurden zusätzlich die Ergebnisse von Pyranoindol **1a** und **1c** mit in die Tabelle aufgenommen. Es wird erkenntlich, dass sich die drei Pyranoindole kaum in ihrer Löslichkeit voneinander unterscheiden und Pyranoindol **1f** ähnlich gute Löslicheitseigenschaften besitzt.

Tabelle 4: Bestimmung der Löslichkeit des Pyranoindols **1f** in verschiedenen organischen Lösungsmitteln geordnet nach steigender Polarität^[108] bei einer Konzentration von $c = 1.3 \cdot 10^{-3}$ M. Zum Vergleich sind die Löslichkeiten der Pyranoindole **1a** und **1c** angegeben.

Lösungsmittel	1a	1c ^[3]	1f
Cyclohexan	–	–	-
<i>n</i> -Pentan	–	–	-
<i>n</i> -Hexan	–	–	-
Toluol	+	+	+
Benzol	+	+	+
Diethylether	–	–	-
Methyl-tert-butylether	–	–	-
1,4-Dioxan	+	+	+
Tetrahydrofuran	+	+	+
Ethylacetat	+	+	+
Chloroform	+	+	+
Dichlormethan	+	+	+
Aceton	+	+	+
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	+	+	+
Dimethylsulfoxid	+	+	+
Acetonitril	+	+	+
Propan-2-ol	+	+	+
Ethanol	–	+	+
Methanol	+	+	+

Ebenso wie Pyranoindol **1c** zeigt Substanz **1f** keine vollständige Löslichkeit in reinem Wasser, lässt sich dafür aber in stark sauren (pH = 1) oder alkalischen Medien (pH = 13) lösen. Möchte man Substanz **1f** als Chemosensor einsetzen, ist ein breiteres pH-Spektrum von großem Vorteil. Auch wird keine Zersetzung des Pyranoindols **1f** in stark alkalischem Medium beobachtet.

Bei der Untersuchung von wässrigen Systemen mit organischen Lösungsmitteln als Co-Solvens wurden erneut verschiedene Mischungen angesetzt und der Wasseranteil der Lösungen sukzessive in Schritten von 5 Vol.-% gesteigert, bis eine Trübung bzw. Clusterbildung zu beobachten war. Hier zeigten sich Tetrahydrofuran sowie Propan-2-ol als geeignete Co-Solvens mit Anteilen von unter 40 Vol.-%. Da sich eine Erhöhung bzw. Senkung des pH-Wertes positiv auf das Löslichkeitsverhalten des Pyranoindols **1f** auswirkt, konnten mit diesen Ergebnissen zu der Bestimmung der Partikelgrößen und den photophysikalischen Eigenschaften in Lösung übergegangen werden.

Tabelle 5: Bestimmung der Löslichkeit des Pyranoindols **1f** in verschiedenen wässrigen Systemen bei einer Konzentration von $c = 1.3 \cdot 10^{-3}$ M. Zum Vergleich sind die Löslichkeiten der Pyranoindole **1a** und **1c** angegeben.

Lösungsmittel	1a	1c ^[3]	1f
Wasser	+	–	-
Puffer, HEPES, ^[a] 0.1 M, pH 8	+	–	-
Puffer, MOPS, ^[b] 0.1 M, pH 7	+	–	-
Wasser, HCl_(aq), pH 1	–	–	+
Wasser, HCl_(aq), pH 3	–	–	-
Wasser, pH 7	+	–	-
Wasser, NaOH_(aq), pH 11	+	–	-
Wasser, NaOH_(aq), pH 13	Zersetzung	Zersetzung	+
Tetrahydrofuran/Wasser	25:75^[c]	40:60	25:75
Propan-2-ol/Wasser	40:60^[c]	50:50	35:65
Dimethylsulfoxid/Wasser	5:95^[c]	75:25	70:30

^[a]2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)ethansulfonsäure ^[b]3-(*N*-Morpholino)propansulfonsäure

^[c]Löslichkeit nach Protonierung

4.1.3.6 Aggregation in ausgewählten Lösungsmittelgemischen

In Analogie zum Verhalten der Pyranoindole der 2. Generation, bildet das amphotere Pyranoindol **1f** Cluster in wässrigen Medien mit hohem Wasseranteil (Abbildung 41). Um die hydrodynamische Größenverteilung dieser Cluster in Abhängigkeit des Wassergehaltes zu bestimmen, wurde in Kooperation mit M.Sc. Arne Lerch sowie Prof. Dr. Matthias Karg vom Institut für Physikalische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf die Clusterbildung mittels dynamischer Lichtstreuung (DLS) untersucht.



Abbildung 41: 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indol **1f** in Propan-2-ol mit zunehmenden Wasseranteilen von links (0 Vol.-%) und Mitte (70 Vol.-%) nach rechts (95 Vol.-%). Rechts ist die Clusterbildung deutlich sichtbar.

Hierzu wurde das Pyranoindol **1f** in verschiedenen Propan-2-ol/Wasser-Gemischen gelöst. Ausgehend von einem Wasseranteil von 75 Vol.-% wurde dieser schrittweise um 5 Vol.-% bis zu einem Wasseranteil von 95 Vol.-% erhöht. Alle Proben wurden 30 Minuten lang in einem Ultraschallbad behandelt und durch einen Filter der Porengröße 5 µm filtriert.

Die Größenverteilungen der frisch präparierten Proben sind in Abbildung 42 dargestellt. Bei der niedrigsten Wasserkonzentration von 75 Vol.-% besitzen die Cluster einen Durchmesser von ca. 140 nm bei geringer Polydispersität. Eine Erhöhung des Wassergehaltes führt zu größeren und polydisperseren Clustern, deren Größe zwischen 140 und 200 nm liegt. Zusätzlich findet man bei Proben mit einer Wasserkonzentration von über 85 Vol.-% weitere Cluster mit einem signifikant größeren Durchmesser (> 2000 nm). Dabei wächst der Anteil dieser Aggregate mit zunehmender Wasserkonzentration. Die genaue Größenbestimmung dieser Teilchen mittels winkelabhängiger DLS wird jedoch durch die hohe Polydispersität der Proben erschwert.

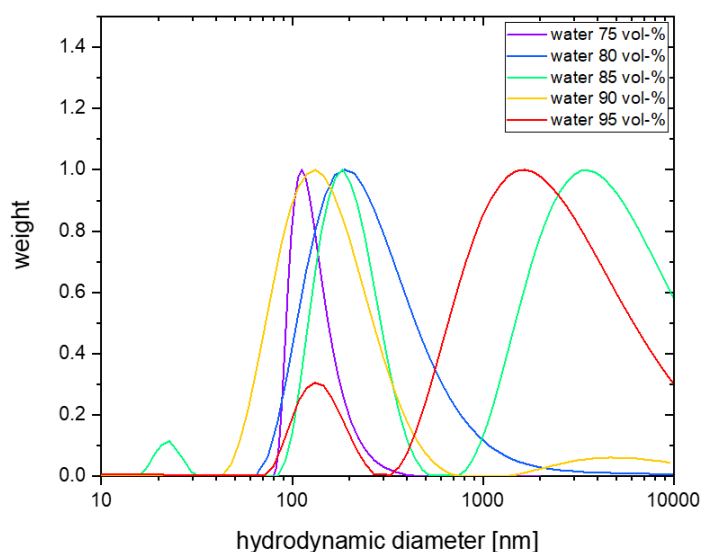


Abbildung 42: Größenverteilung der Cluster des Pyranoindols **1f** in verschiedenen, frisch präparierten Propan-2-ol/Wasser-Gemischen.

Darüber hinaus wurde die Stabilität der Cluster über einen definierten Zeitraum untersucht. Messungen der Proben nach einem Monat konnten zeigen, dass es zu einer eindeutigen Zunahme der Größe und Polydispersität der Aggregate kommt. Somit kann geschlossen werden, dass die anfänglich beobachteten Cluster in den verwendeten Lösungsmittelgemischen auf Dauer nicht stabil sind.

Tabelle 6: Hydrodynamische Radii der Pyranoindol **1f** Cluster in verschiedenen Mischungen von Propan-2-ol/Wasser direkt nach Präparation und nach einem Monat Lagerzeit.

Wassergehalt [Vol.-%]	Hydrodynamischer Radius der neuen Probe [nm]	Hydrodynamischer Radius nach einem Monat [nm]
75	142	260
80	200	-
85	174	268
90	138	466
95	1490	308

4.1.3.7 Photophysikalische Eigenschaften

Durch die Einführung einer phenolischen Hydroxygruppe lässt sich das synthetisierte Pyranoindol **1f** nun auch in basischer Umgebung als Chemosensor einsetzen (Abbildung 43). Das untersuchte Pyranoindol **1f** zeigt, wie die meisten Pyranoindole, gelbliche Fluoreszenz nach Zugabe von Trifluoressigsäure in allen untersuchten Lösungsmitteln mit einer Polarität

größer gleich der von 1,4-Dioxan. Eine rote Fluoreszenz nach Deprotonierung lässt sich jedoch nur in ausgewählten, polaren Lösungsmitteln feststellen (Abbildung 44). Hierzu zählen Tetrahydrofuran, Propan-2-ol, Ethanol und Methanol. In Dichlormethan und Acetonitril lässt sich beispielsweise keine Fluoreszenz nach Zugabe von Base beobachten. Als Base wurde 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) verwendet, da es mit einem pK_s -Wert von 12 der konjugierten Säure eine ausreichend starke Base für die Deprotonierung phenolischer Hydroxygruppen darstellt und gleichzeitig nicht nucleophil ist.

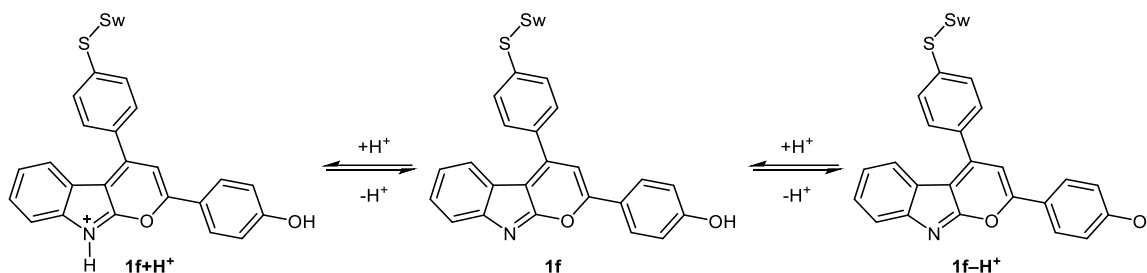


Abbildung 43: Protonierung (links) und Deprotonierung (rechts) des amphiprotischen Pyranindols **1f**.



Abbildung 44: Lösungen ($c = 1.3 \cdot 10^{-3}$ M) des Pyranindols **1f** in Propan-2-ol unter Tageslicht (obere Reihe) und UV-Licht ($\lambda_{exc} = 354$ nm, untere Reihe). Die Lösungen sind aufsteigend nach ihrem pH-Wert geordnet (pH, v.l.n.r. = 3, 7, 11).

Die photophysikalischen Eigenschaften der Verbindung **1f** wurden in diversen Lösungsmitteln bestimmt. Hierfür wurden zum einen organische Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und Propan-2-ol und zum anderen wässrige Lösungen der beiden genannten Lösungsmittel getestet, da schon mit bloßem Auge eine Änderung der Fluoreszenz bei Zugabe von Wasser ersichtlich wurde.

In Tabelle 7 sind die photophysikalischen Eigenschaften der Verbindung **1f** in Propan-2-ol zusammengefasst. Das unbehandelte Pyranoindol **1f** weist eine Absorptionsbande bei 372 nm mit einer klaren Schulter bei 405 nm auf (Abbildung 45). Eine Fluoreszenz ist mit bloßem Auge kaum zu erkennen. Die detektierbare Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f liegt hierbei unter 1 %.

Tabelle 7: Photophysikalische Daten des Pyranoindols **1f** vor und nach (De)protonierung aufgenommen in Propan-2-ol mit $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M bei $T = 293$ K.

Verbindung	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] (ϵ) [$\text{L} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$]	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ^[a]	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ ^[b] [cm^{-1}]	Fluoreszenz- quantenausbeute Φ_f ^[c] [%]
1f	372 (14200)	–	–	< 1
1f+H⁺	455 (22400)	539	3400	4^[d] / 6
1f–H⁺	533 (24500)	628	2800	6

^[a](De)protonierung durch Überschuss an TFA/DBU (1000 – 10000 Äq., $c(\text{TFA/DBU}) = 10^{-2} - 10^{-1}$ M).

^[b] $\Delta\tilde{\nu}$ bestimmt mittels $\lambda_{\max, \text{abs}}$ und $\lambda_{\max, \text{em}}$. ^[c]Absolute Quantenausbeute. ^[d]Relative Quantenausbeute, bestimmt gegen Coumarin 153 als Standard.^[115]

Durch Protonierung wird das Absorptionsmaximum bathochrom verschoben (Abbildung 45). Die neue, eindeutige Absorptionsbande bei 455 nm der Verbindung **1f+H⁺** zeigt nun keine Schulter mehr. Zusätzlich lässt sich das Auftreten von Fluoreszenz mit einem Emissionsmaximum bei ca. 540 nm beobachten. Verglichen mit dem wasserlöslichen Pyranoindol **1a** ist die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f deutlich durch den Wechsel des Substituenten in 2-Position gestiegen und beträgt hier 6 %.

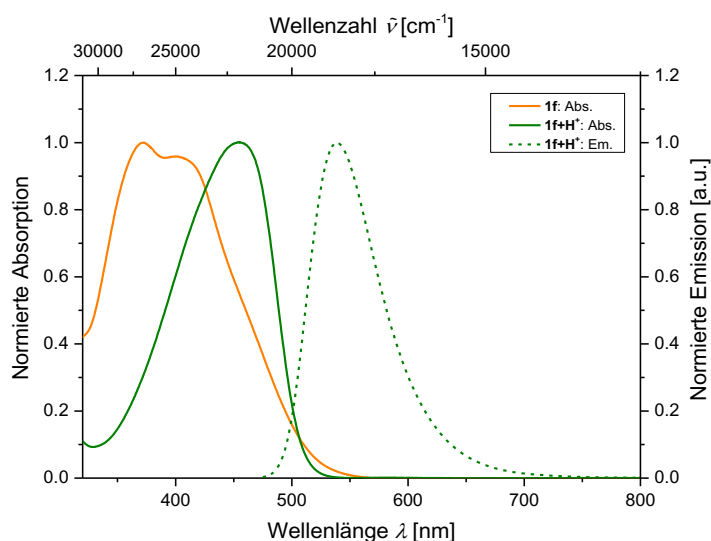


Abbildung 45: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindung **1f** vor und nach Protonierung mit 10000 Äq. Trifluoressigsäure (aufgenommen in Propan-2-ol, $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K, $\lambda_{\text{exc}} = 437$ nm).

Nach Zugabe von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en zu einer Lösung des Pyranoindols **1f** verschiebt sich das Absorptionsmaximum stark bathochrom zu einer Wellenlänge von 533 nm (Abbildung 46). Insgesamt sind die molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten ε der behandelten Lösungen mit 22400 und 24500 L·cm⁻¹·mol⁻¹ für **1f+H⁺** und **1f-H⁺** circa doppelt so groß wie die der unbehandelten Lösung. Nach Zugabe der Base lässt sich eine Emissionsbande bei ca. 630 nm beobachten. Im Vergleich zu den Emissionsbanden der protonierten Pyranoindole ist diese stark bathochrom verschoben und zeigt einen rötlichen Farbeindruck (Abbildung 44, unten rechts).

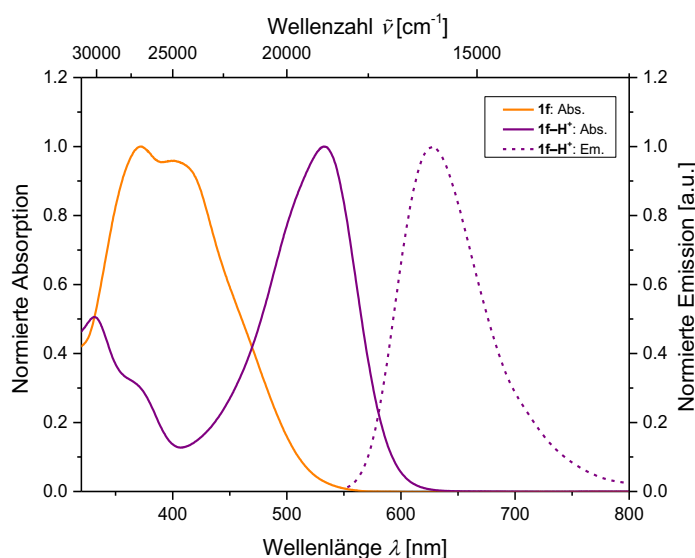


Abbildung 46: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindung **1f** vor und nach Deprotonierung mit 1000 Äq. DBU (aufgenommen in Propan-2-ol, $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K, $\lambda_{\text{exc}} = 533$ nm).

Gleichzeitig ist dies das erste Mal, dass bei Pyranoindolen eine rötliche Fluoreszenz beobachtet werden kann. Üblicherweise zeigen diese nach Protonierung eine eher gelblich-grüne Fluoreszenz. Die Farbe der Fluoreszenz ist auf den sehr stark elektronendonierenden Effekt der deprotonierten phenolischen Hydroxygruppe zurückzuführen. Ebenso wie bei der Protonierung des Stickstoffatoms ändert sich das chromophore System durch Behandlung mit einer Base und das Gleichgewicht verschiebt sich hin zu einer fluoreszenten Merocyaninform. Die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f ist vergleichbar mit der des Pyranoindols **1f+H⁺** und beträgt 6 %.

Nachdem nun die Eigenschaften der Verbindung **1f** in Propan-2-ol bestimmt werden konnten, wurde ein Teil des Lösungsmittels durch Wasser ersetzt, um die zuvor in Kapitel 4.1.3.5 bestimmte Löslichkeit sowie eine mögliche Anwendung in wässrigen Systemen zu prüfen. Nachfolgend in Tabelle 8 sind die photophysikalischen Eigenschaften der Verbindung **1f** in Propan-2-ol/Wasser (35:65) aufgeführt.

Tabelle 8: Photophysikalische Daten des Pyranoindols **1f** vor und nach (De)Protonierung aufgenommen in Propan-2-ol/Wasser (35:65) mit $c(\mathbf{1f}) = 5.1 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ bei $T = 293 \text{ K}$.

Verbindung	$\lambda_{\text{max,abs}} [\text{nm}]$ (ε) [$\text{L} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$]	$\lambda_{\text{max,em}} [\text{nm}]^{[a]}$	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}^{[b]} [\text{cm}^{-1}]$	Fluoreszenz- quantenausbeute $\Phi_f^{[c]}$ [%]
1f	373 (24200)	–	–	< 1
1f+H⁺	447 (37900)	543	4000	1
1f–H⁺	509 (34500)	624	3600	2

^[a](De)protonierung durch Überschuss an TFA/DBU (1000 – 10000 Äq., $c(\text{TFA/DBU}) = 10^{-2} - 10^{-1} \text{ M}$).

^[b] $\Delta\tilde{\nu}$ bestimmt mittels $\lambda_{\text{max,abs}}$ und $\lambda_{\text{max,em}}$. ^[c]Absolute Quantenausbeute.

Ein Wechsel des Solventsystems von Propan-2-ol zu Propan-2-ol/Wasser (Abbildung 47 und Abbildung 48) hat auf die Absorptionseigenschaften des unbehandelten Pyranoindols **1f** nur einen geringen Einfluss. Einzig die Schulter der Absorptionsbande ist weniger intensiv ausgeprägt und der molare dekadische Extinktionskoeffizient ε der untersuchten Lösung ist ca. 50 % höher als in reinem Propan-2-ol. Eine Fluoreszenz ist auch im wässrigen Gemisch kaum zu verzeichnen bei einer Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f von unter 1 %.

Nach Protonierung verschiebt sich die Absorptionsbande bathochrom zu einer Wellenlänge von ca. 450 nm und eine Emissionsbande bei ca. 540 nm wird sichtbar. Verglichen mit den Werten in reinem Propan-2-ol, stellt dies keine große Änderung dar. Lediglich die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f ist mit 1 % deutlich niedriger als in reinem Propan-2-ol, was eine Anwendung der Verbindung **1f+H⁺** als Chemosensor in wässrigem Medium erschwert.

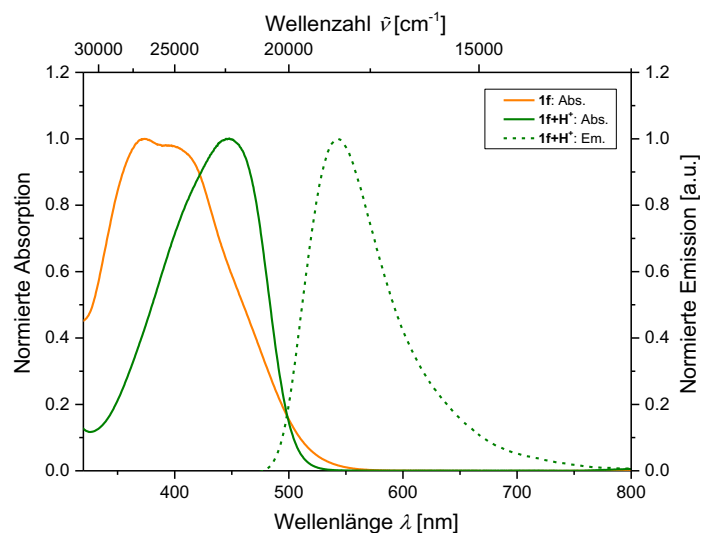


Abbildung 47: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindung **1f** vor und nach Protonierung mit 10000 Äq. Trifluoressigsäure (aufgenommen in Propan-2-ol/Wasser (35:65), $c(\mathbf{1f}) = 5.1 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $T = 293 \text{ K}$, $\lambda_{\text{exc}} = 447 \text{ nm}$).

Ähnlich wie unter sauren Bedingungen, sind die Eigenschaften der Verbindung **1f-H⁺** bei einem pH-Wert von 13 mit denen in reinem Propanol vergleichbar. Auffällig ist hier das weniger bathochrom verschobene Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 510 nm. Ebenso wie bei **1f+H⁺**, sind die molare dekadischen Extinktionskoeffizienten ε der untersuchten Lösung ca. 50 % höher und die Fluoreszenzquantenausbeute niedriger.

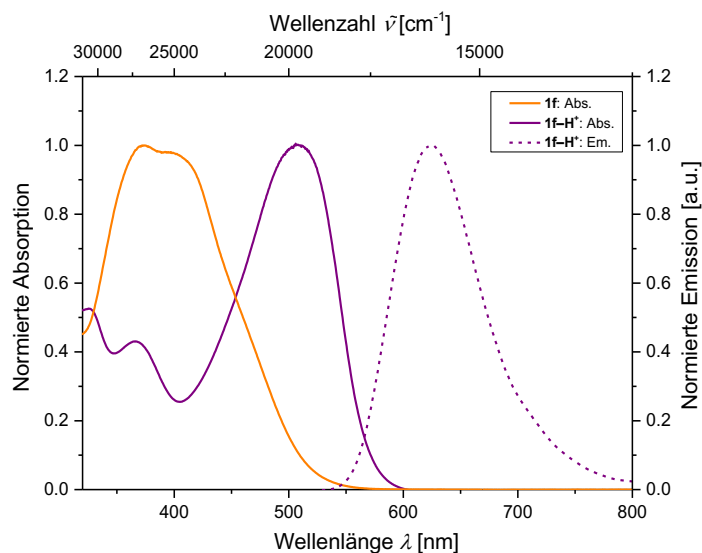


Abbildung 48: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindung **1f** vor und nach Deprotonierung mit 1000 Äq. DBU (aufgenommen in Propan-2-ol/Wasser (35:65), $c(\mathbf{1f}) = 5.1 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $T = 293 \text{ K}$, $\lambda_{\text{exc}} = 509 \text{ nm}$).

Insgesamt hat der Wechsel von reinem Propan-2-ol zu Propan-2-ol/Wasser nur bedingt Einfluss auf die photophysikalischen Eigenschaften der Verbindung **1f**. Ein entscheidender, negativer Punkt ist jedoch die Senkung der Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f der behandelten Lösungen um ca. 75 % auf 1 % am Beispiel des Pyranoindols **1f+H⁺**. Dies erschwert die Anwendbarkeit in wässrigen Lösungen durch ein größeres Signal/Rausch-Verhältnis. Der Einsatz als Chemosensor ist trotz der veränderten Eigenschaften weiterhin möglich.

Steigert man den Anteil des Wassers in der Mischung auf über 70 Vol.-%, lässt sich eine Trübung bzw. Clusterbildung in neutraler Umgebung beobachten. Diese führt bei photophysikalischen Messungen zu Streueffekten, welche mit einem gesteigerten Grundrauschen innerhalb der Spektren einhergehen (Abbildung 49). Charakteristisch für diese Streueffekte ist eine Abnahme der Rauschintensität bei längeren, energieärmeren Wellenlängen.

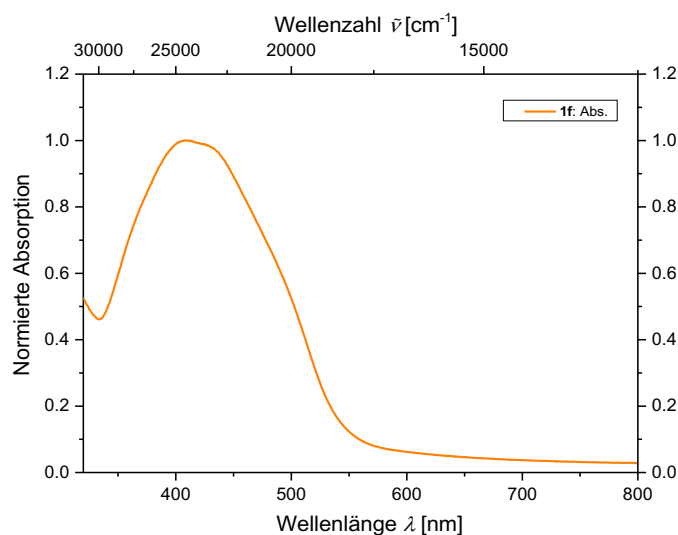


Abbildung 49: Normiertes UV/Vis-Absorptionsspektrum der Verbindung **1f** (aufgenommen in Propan-2-ol/Wasser (5:95), $c(\mathbf{1f}) = 6.7 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K).

Als alternatives Lösungsmittel zu Propan-2-ol, welches vollständig mit Wasser mischbar ist, wurde Tetrahydrofuran getestet. Die ermittelten photophysikalischen Daten der Verbindung **1f** in Tetrahydrofuran sind in Tabelle 9 dargestellt. Verglichen mit den Eigenschaften in Propan-2-ol, lassen sich bei der neutralen Form **1f** sowie der protonierten Form **1f+H⁺** keine großen Unterschiede feststellen (Abbildung 50). Lediglich in basischem Medium gibt es Unterschiede zwischen den Spektren in Propan-2-ol und Tetrahydrofuran (Abbildung 51). Beispielsweise entsteht durch die Behandlung mit Base eine zusätzliche Absorptionsbande bei 360 nm. Darüber hinaus liegt die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f der Verbindung **1f-H⁺** bei 0.5 % und ist damit deutlich geringer als in anderen Lösungsmitteln.

Tabelle 9: Photophysikalische Daten des Pyranoindols **1f** vor und nach (De)protonierung aufgenommen in Tetrahydrofuran mit $c(\mathbf{1f}) = 10^{-5} - 10^{-7}$ M bei $T = 293$ K.

Verbindung	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] (ϵ) [$\text{L} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$]	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ^[a]	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	Fluoreszenz- quantenausbeute Φ_f ^[c] [%]
1f	367 (15600)	–	–	< 0.1
1f+H⁺	443 (26900)	541	4100	3
1f-H⁺	500 (12400)	629	4100	0.5

^[a](De)protonierung durch Überschuss an TFA/DBU (1000 Äq., $c(\text{TFA/DBU}) = 10^{-2}$ M). ^[b] $\Delta\tilde{\nu}$ bestimmt mittels $\lambda_{\max, \text{abs}}$ und $\lambda_{\max, \text{em}}$. ^[c]Absolute Quantenausbeute.

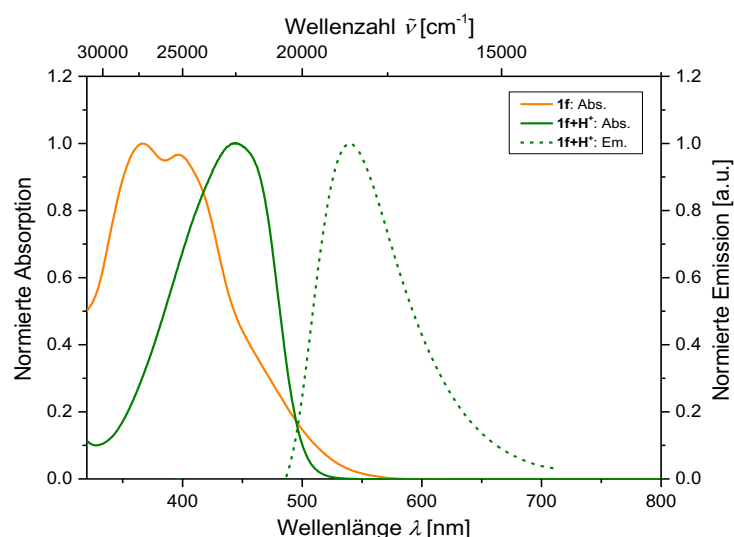


Abbildung 50: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindung **1f** vor und nach Protonierung mit 1000 Äq. Trifluoressigsäure (aufgenommen in Tetrahydrofuran, $c(\mathbf{1f}) = 4.9 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K, $\lambda_{\text{exc}} = 443$ nm).

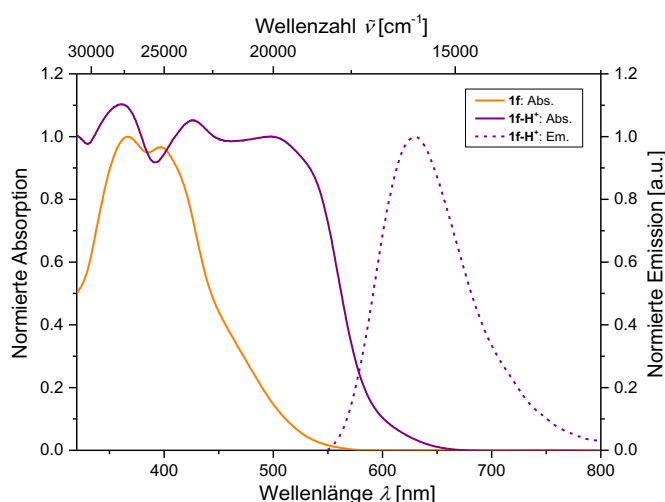


Abbildung 51: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindung **1f** vor und nach Deprotonierung mit 1000 Äq. DBU (aufgenommen in Tetrahydrofuran, $c(\mathbf{1f}) = 4.9 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $T = 293 \text{ K}$, $\lambda_{\text{exc}} = 500 \text{ nm}$).

Zur Vervollständigung der Studie wurden im Anschluss Messungen in Tetrahydrofuran/Wasser (25:75) durchgeführt (Tabelle 10). Der Wechsel zu einer wässrigen Lösung Tetrahydrofuran hat in diesem Beispiel nur einen geringen Einfluss auf die Absorptionseigenschaften. Nach Behandlung mit Säure (Abbildung 52) oder Base (Abbildung 53) werden leichte Streueffekte bei den jeweiligen Spektren sichtbar. Zwar können noch Absorptions- und Emissionsmaxima sowie molare dekadische Extinktionskoeffizienten ε bestimmt werden, eine Ermittlung der Fluoreszenzquantenausbeuten ist in diesem Lösungsmittelgemisch allerdings nicht möglich.

Vergleicht man alle getesteten Lösungsmittelgemische miteinander, stellt sich Propan-2-ol bzw. die korrespondierende wässrige Lösung als bestes System für eine Anwendung der Verbindung **1f** dar. Vor allem die für Pyranoindole guten Fluoreszenzquantenausbeuten Φ_f von bis zu 6 % sowie große Stokes-Verschiebungen von bis zu 4000 cm^{-1} erleichtern ein Auslesen der Signale des Chemosensors **1f**.

Tabelle 10: Photophysikalische Daten des Pyranoindols **1f** vor und nach (De)protonierung aufgenommen in Tetrahydrofuran/Wasser (25:75) mit $c(\mathbf{1f}) = 10^{-5} - 10^{-7} \text{ M}$ bei $T = 293 \text{ K}$.

Verbindung	$\lambda_{\text{max,abs}} [\text{nm}]$ (ε) [$\text{L} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$]	$\lambda_{\text{max,em}} [\text{nm}]^{[a]}$	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}^{[b]} [\text{cm}^{-1}]$	Fluoreszenz- quantenausbeute $\Phi_f^{[c]}$ [%]
1f	376 (12700)	-	-	< 1
1f+H⁺	445 (12200)	543	4100	Nicht messbar
1f-H⁺	506 (11100)	625	3800	Nicht messbar

^[a](De)protonierung durch Überschuss an TFA/DBU (1000 Äq., $c(\text{TFA/DBU}) = 10^{-2} \text{ M}$). ^[b] $\Delta\tilde{\nu}$ bestimmt mittels $\lambda_{\text{max,abs}}$ und $\lambda_{\text{max,em}}$. ^[c]Absolute Quantenausbeute.

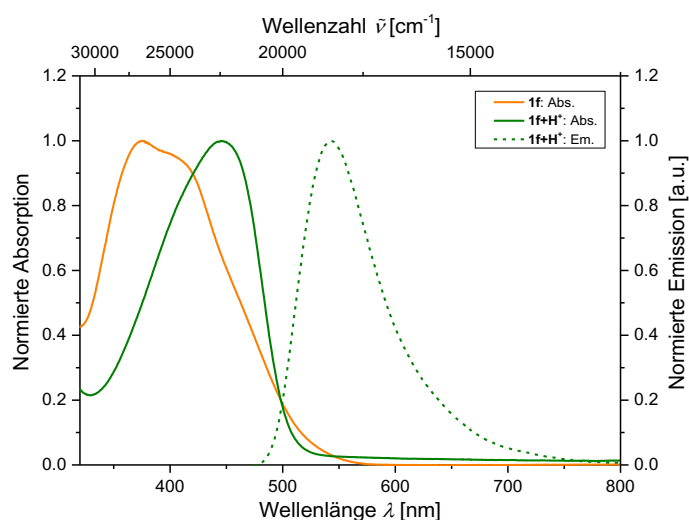


Abbildung 52: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindung **1f** vor und nach Protonierung mit 1000 Äq. Trifluoressigsäure (aufgenommen in Tetrahydrofuran/Wasser (25:75), $c(\mathbf{1f}) = 4.6 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $T = 293 \text{ K}$, $\lambda_{\text{exc}} = 445 \text{ nm}$).

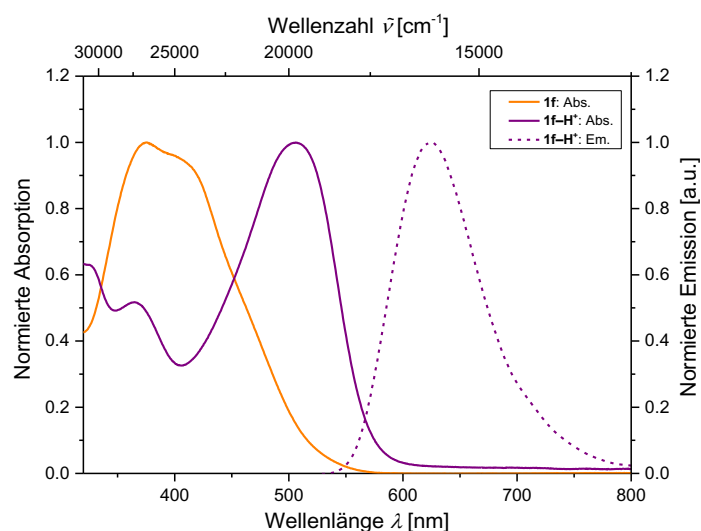


Abbildung 53: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindung **1f** vor und nach Deprotonierung mit 1000 Äq. DBU (aufgenommen in Tetrahydrofuran/Wasser (25:75), $c(\mathbf{1f}) = 4.6 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $T = 293 \text{ K}$, $\lambda_{\text{exc}} = 506 \text{ nm}$).

4.1.3.8 Bestimmung der pK_s -Werte der Verbindung **1f**

Möchte man einen Chemosensor in Lösung zur Bestimmung von pH-Werten einsetzen, benötigt man seinen pK_s -Wert, um das Einsatzgebiet der Verbindung definieren zu können. Da es sich bei dem Pyranoindol **1f** um ein amphiprotisches Molekül handelt, besitzt die Verbindung zwei pK_s -Werte (pK_{s1} und pK_{s2}) aufgrund Ihrer Fähigkeit aus dem neutralen Zustand entweder ein Proton aufzunehmen oder abzugeben (Abbildung 54).

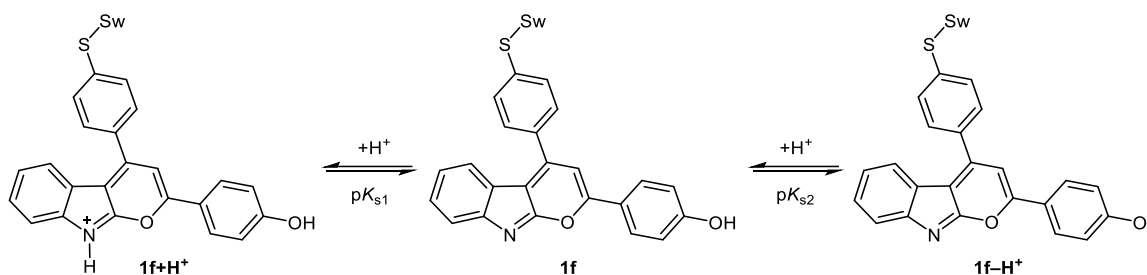


Abbildung 54: Protonierung (links) und Deprotonierung (rechts) des amphiprotischen Pyranoindols **1f**.

Im Folgenden wurden die pK_s -Werte der Verbindung **1f+H⁺** sowie **1f** durch Titration mit Trifluoressigsäure und DBU bestimmt. Hierfür wurden die Änderungen der Absorptionsbanden in Abhängigkeit des pH-Wertes verfolgt. Als Lösungsmittel wurde Propan-2-ol verwendet, da hier die Fluoreszenzquantenausbeute am höchsten ist sowie die Spektren kein Rauschen bzw. keine Streueffekte aufweisen.

Zur Bestimmung des pK_{s1} -Wertes wurde zu einer neutralen Lösung der Verbindung **1f** in Propan-2-ol langsam Trifluoressigsäure zugegeben und Absorptionsspektren bei verschiedenen pH-Werten zwischen 1.3 und 7.0 aufgenommen (Abbildung 55). Die Spektren zeigen isosbestische Punkte, unter anderem bei einer Wellenlänge von ca. 400 nm. Dies lässt auf eine direkte Deprotonierung der Spezies **1f+H⁺** hin zu Pyranoindol **1f** ohne eventuelle Zwischenprodukte schließen.

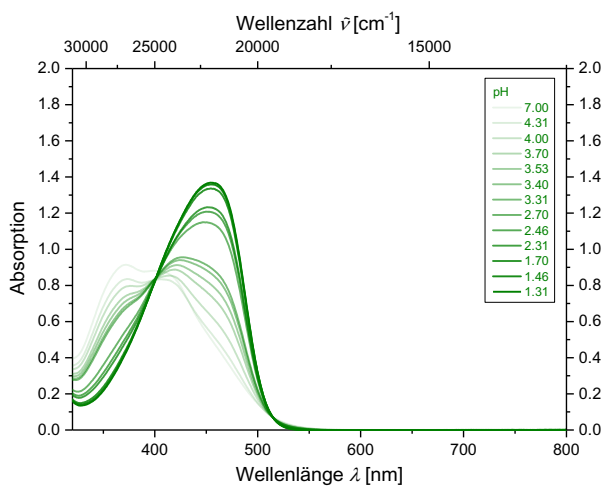


Abbildung 55: Absorptionsspektren der Verbindung **1f** bei verschiedenen Konzentrationen Trifluoressigsäure (aufgenommen in Propan-2-ol, $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K).

Anschließend wurde die Differenz der Absorption, referenziert auf das Spektrum bei einem pH-Wert von 7, gegen die Wellenlänge bei verschiedenen pH-Werten aufgetragen (Abbildung 56). Hierdurch können die Extremwerte bestimmt werden, an welchen eine Änderung der

Absorption am stärksten ausgeprägt ist. Die Extremwerte betragen zum einen $\lambda_{\text{abs,min}} = 357 \text{ nm}$ und $\lambda_{\text{abs,max}} = 465 \text{ nm}$.

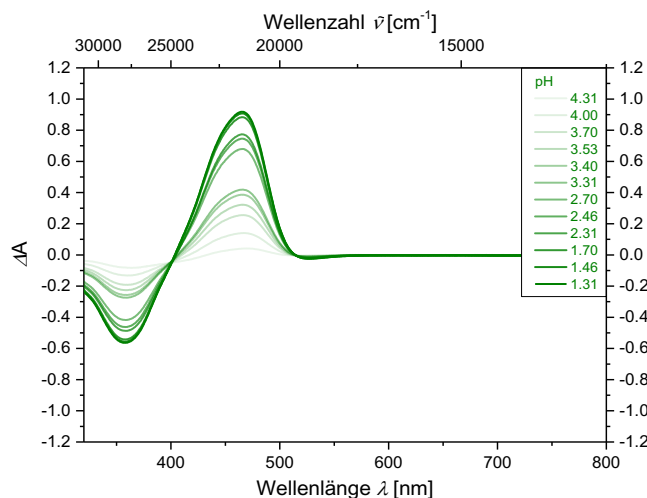


Abbildung 56: Absorptionsdifferenzspektren der Verbindung **1f** bei verschiedenen Konzentrationen Trifluoressigsäure (aufgenommen in Propan-2-ol, $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $T = 293 \text{ K}$).

Zuletzt wurde die Änderung der Absorption bei diesen spezifischen Wellenlängen gegen die korrelierenden pH-Werte aufgetragen (Abbildung 57). Wie bei einer Titration üblich, entsprechen die Wendepunkte beider Graphen dem pK_{s1} -Wert des Indol-Stickstoffatoms. Die Wendepunkte der beiden Graphen liegen im selben Bereich und liefern einen pK_{s1} -Wert von 3.5. Irrtümlicherweise wird der Schnittpunkt beider Graphen als pK_s -Wert angenommen, dieser führt jedoch zu falschen Werten.

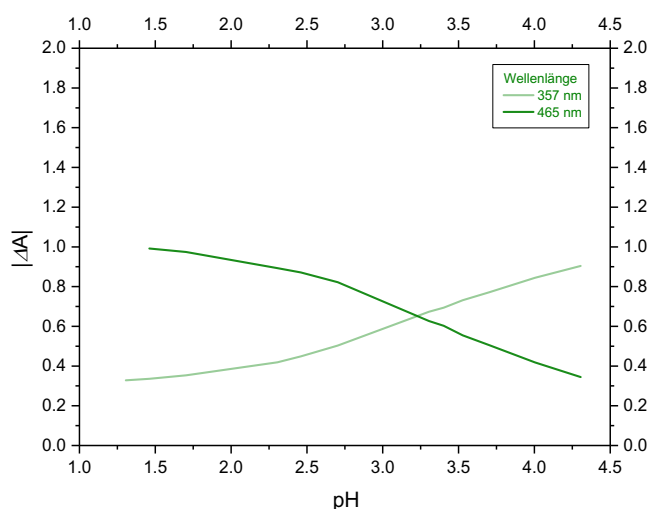


Abbildung 57: Absorptionsdifferenz der Verbindung **1f** aufgetragen gegen den pH-Wert nach Zugabe von Trifluoressigsäure bei 357 nm und 465 nm (aufgenommen in Propan-2-ol, $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $T = 293 \text{ K}$).

Ebenso kann der pK_{s2} -Wert der phenolischen Hydroxygruppe von Verbindung **1f** durch Titration mit DBU als Base determiniert werden (Abbildung 58). Auch hier deuten isosbestische Punkte auf eine direkte Deprotonierung der Hydroxygruppe ohne Intermediat hin. Nach Auftragung der verschiedenen Graphen und Spektren kann ein pK_{s2} -Wert für Verbindung **1f** von 10.5 ermittelt werden (Abbildung 59, Abbildung 60).

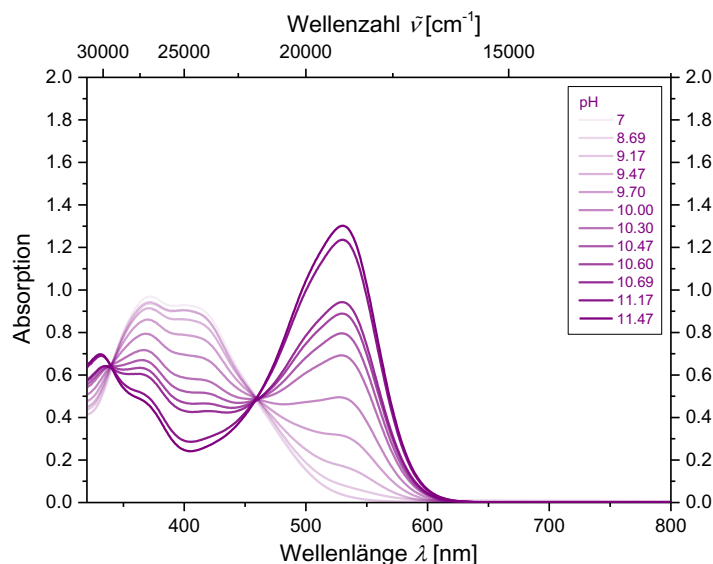


Abbildung 58: Absorptionsspektren der Verbindung **1f** bei verschiedenen Konzentrationen DBU (aufgenommen in Propan-2-ol, $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K).

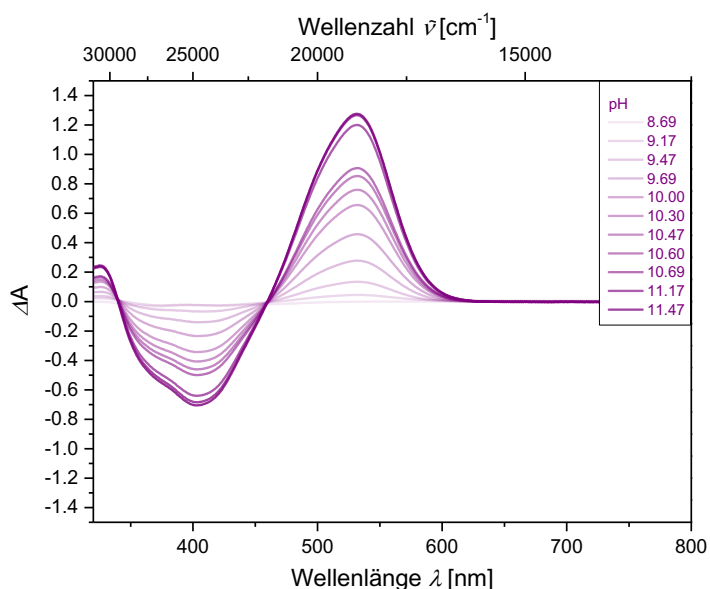


Abbildung 59: Absorptionsdifferenzspektren der Verbindung **1f** bei verschiedenen Konzentrationen DBU (aufgenommen in Propan-2-ol, $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K).

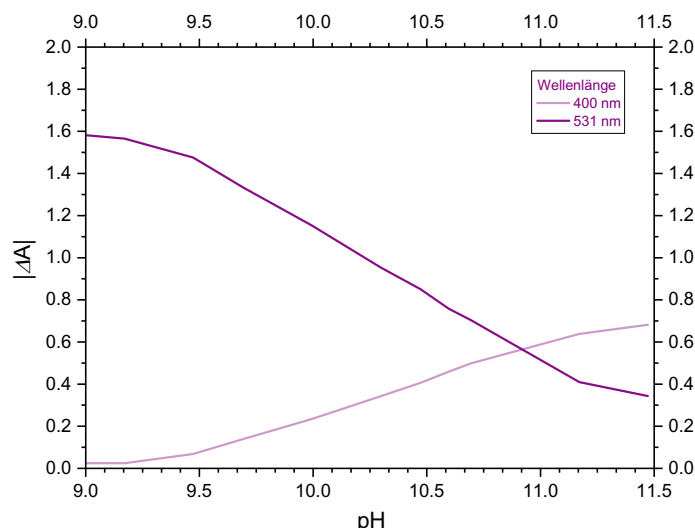


Abbildung 60: Absorptionsdifferenz der Verbindung **1f** aufgetragen gegen den pH-Wert nach Zugabe von Trifluoressigsäure bei 400 nm und 531 nm (aufgenommen in Propan-2-ol, $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M, $T = 293$ K).

Anhand der beiden pK_s -Werte lässt sich im Folgenden der isoelektrische Punkt pH_i des amphoteren Pyranoindols **1f** bestimmen. Nimmt man den Mittelwert der beiden Zahlen, erhält man einen isoelektrischen Punkt von $pH = 7$. Berücksichtigt man, dass an diesem Punkt die Summe der Ladungen im Molekül im statistischen Mittel am niedrigsten ist, lässt sich dadurch die schlechte Löslichkeit der Verbindung bei neutralen pH-Werten in wässrigen Medien ohne Zugabe von Säure oder Base erklären. Grund hierfür ist, dass unter diesen Bedingungen, ähnlich wie bei Aminosäuren, keine stabile Hydrathülle gebildet wird.^[126]

4.1.3.9 Einfluss des pH-Wertes auf die Emissionseigenschaften der Verbindung **1f**

Neben der Veränderung der Absorptionseigenschaften nach Titration hat die Zugabe verschiedener Äquivalente Säure oder Base auch einen Einfluss auf die Emissionseigenschaften des Pyranoindols **1f**. Als ein- und ausschaltbarer Chemosensor spielt vor allem die Nachweisgrenze der Analyten eine wichtige Rolle bei der Anwendung. Durch schrittweise Zugabe von TFA und DBU kann dieses bestimmt werden (Abbildung 61 und Abbildung 62). Im Falle der Zugabe von Säure ist eine Fluoreszenz bei pH-Werten kleiner als 5.31 zu beobachten, während bei der Zugabe von Base eine Fluoreszenz bei pH-Werten größer als 8.70 ersichtlich wird. Dies bedeutet, dass der Chemosensor **1f** in einem breiten pH-Spektrum eingesetzt werden kann, jedoch einen blinden Fleck bei pH-Werten zwischen 5.31 und 8.70 besitzt. Die Nachweisgrenze, ab der ein Fluoreszenzsignal messbar ist, liegt für starke Säuren oder Basen bei $c > 10^{-5}$ M.

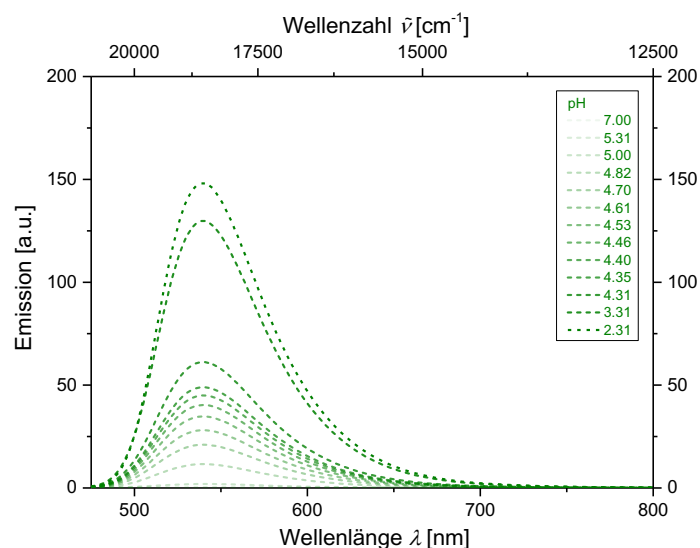


Abbildung 61: Emissionsspektren der Verbindung **1f** bei verschiedenen pH-Werten nach Zugabe von Trifluoressigsäure (aufgenommen in Propan-2-ol, $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $T = 293 \text{ K}$).

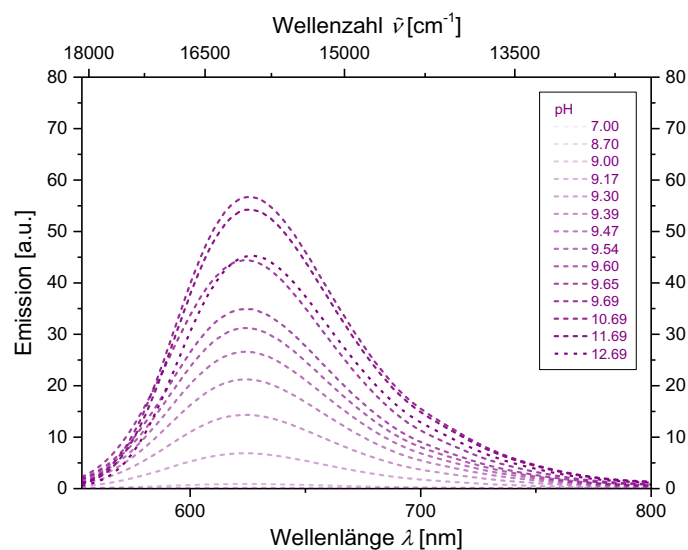


Abbildung 62: Emissionsspektren der Verbindung **1f** bei verschiedenen pH-Werten nach Zugabe von DBU (aufgenommen in Propan-2-ol, $c(\mathbf{1f}) = 5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $T = 293 \text{ K}$).

4.1.3.10 Reversibilität des Chemosensors **1f**

Eine weitere Eigenschaft, welche für eine problemlose Anwendbarkeit des Chemosensors **1f** gegeben sein muss, ist die Reversibilität des Systems nach Bindung des Analyten. Dies bedeutet, dass sich das Molekül problemlos und ohne Einschränkung reversibel in die Formen **1f+H⁺**, **1f** und **1f-H⁺** überführen lässt. Hierfür wurde zu einer Lösung von **1f** in Propan-2-ol abwechselnd eine definierte Menge TFA sowie DBU gegeben und die Änderung der Absorptionseigenschaften beobachtet (Abbildung 63).



Abbildung 63: Beweis der Reversibilität durch Zugabe von DBU zu einer sauren Lösung von Pyranoindol **1f+H⁺** in Propan-2-ol ($c = 1.3 \cdot 10^{-3}$ M).

Innerhalb weniger Sekunden nach Zugabe der Analyten lässt sich ein Farbumschlag beobachten. Wie in Abbildung 64 erkenntlich, kommt es zu keiner großen Veränderung der verschiedenen Absorptionsbanden nach wiederholter, abwechselnder Zugabe von TFA und DBU und dementsprechend zu keiner Beeinträchtigung der Sensoreigenschaften des Pyranoindols **1f**. Insgesamt wurden fünf Cyclen abwechselnder Zugabe von Säure und Base durchlaufen. Als Nebeneffekt der Analytenzugabe lässt sich lediglich ein leichter Verdünnungseffekt und die damit einhergehende Verringerung der Absorptionswerte beobachten.

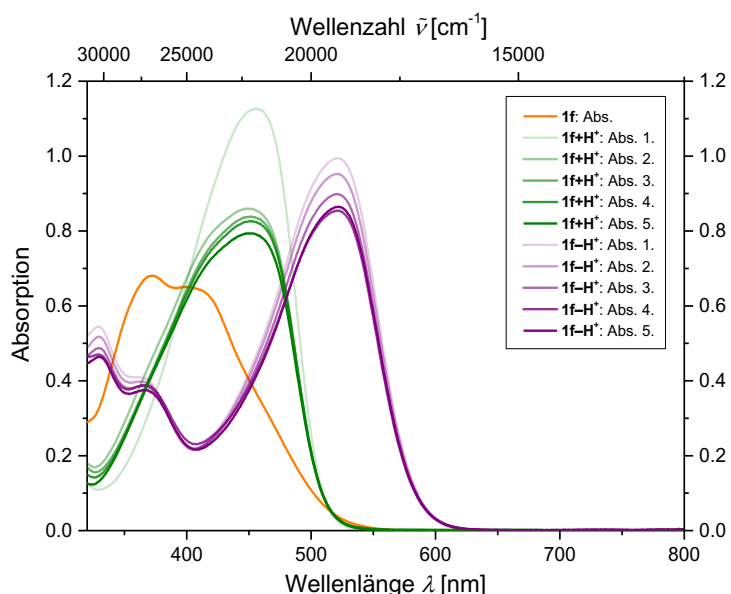


Abbildung 64: UV/Vis-Absorptionsspektren der Verbindung **1f** bei abwechselnder Zugabe von 1000 Äq. TFA und DBU (aufgenommen in Propan-2-ol, $c(\mathbf{1f}) = 3.5 \cdot 10^{-5}$ M, pH = 1.5 – 12.5, $T = 293$ K).

4.1.4 Studien zur Synthese von Pyranoindolen mit erweitertem π -System

In Kooperation mit den Bachelorstudenten *Hendrik Pols*^[127] und *Thomas Merke*^[128] sollte die Erweiterung des konjugierten π -Systems verschiedener Indolon-basierter Chromophore untersucht werden. Grund hierfür ist, dass durch die Veränderung des Systems möglicherweise interessante photophysikalische Eigenschaften erzeugt werden könnten. Dementsprechend war das Ziel die Synthese der in Abbildung 65 gezeigten 2,4,6-Triarylpyrano[2,3-*b*]indole.

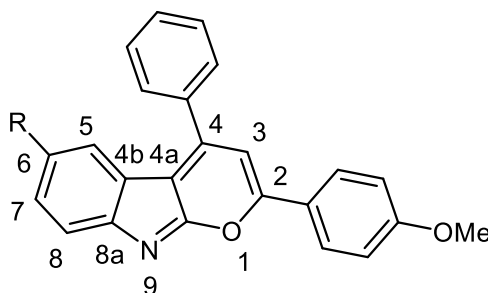
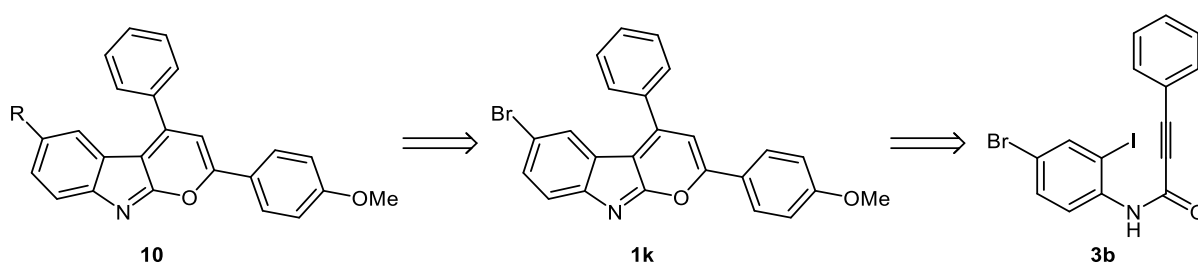


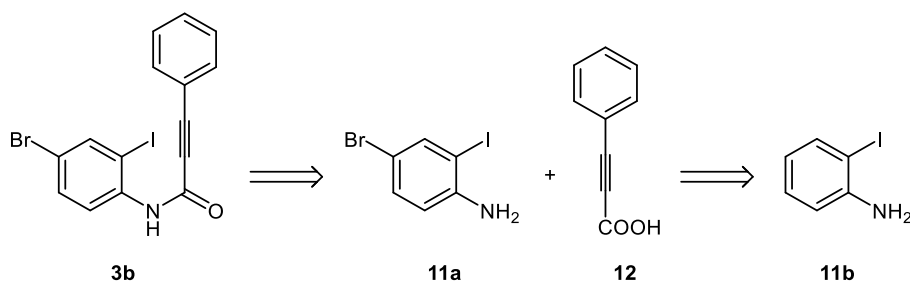
Abbildung 65: 2,4,6-Triarylpyrano[2,3-*b*]indol mit erweitertem π -System.

Die retrosynthetische Analyse des erweiterten Pyranoindolsystems **10** ist in Schema 42 gezeigt. Schlüsselintermediat bildet hierbei das funktionalisierte 6-Brom-2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indol **1k**, welches ausgehend von Alkinylamid **3b** hergestellt werden kann. Da ein weiteres Halogenatom während der Insertions-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungs-Ein-Topf-Sequenz stören könnte, soll dieser Reaktionsschritt im späteren Verlauf optimiert werden. Anschließend kann das Pyranoindol **1k** durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit verschiedenen Arylresten erweitert werden.



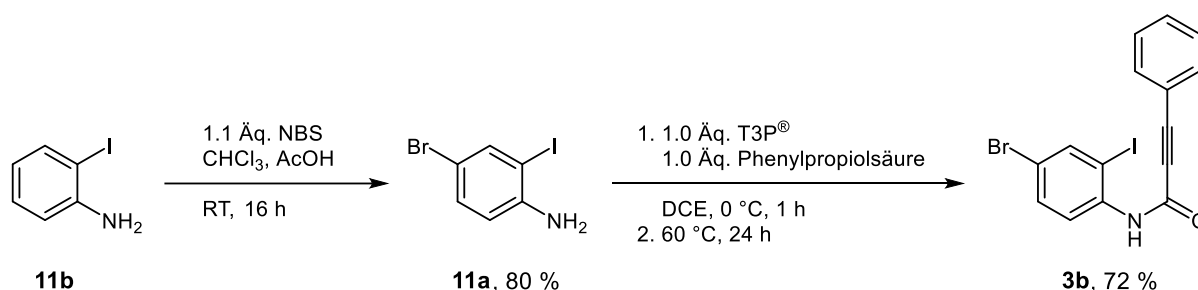
Schema 42: Retrosynthetische Analyse des Pyranoindols **10** mit erweitertem π -System.

Retrosynthetisch betrachtet kann Alkinylamid **3b** ausgehend von dem Edukt 2-Iodanilin (**11b**) synthetisiert werden, welches im ersten Schritt bromiert wird (Schema 43). Im zweiten Schritt folgt eine Amidkupplung mit Phenylpropionsäure (**12**) zum Amid **3b**.



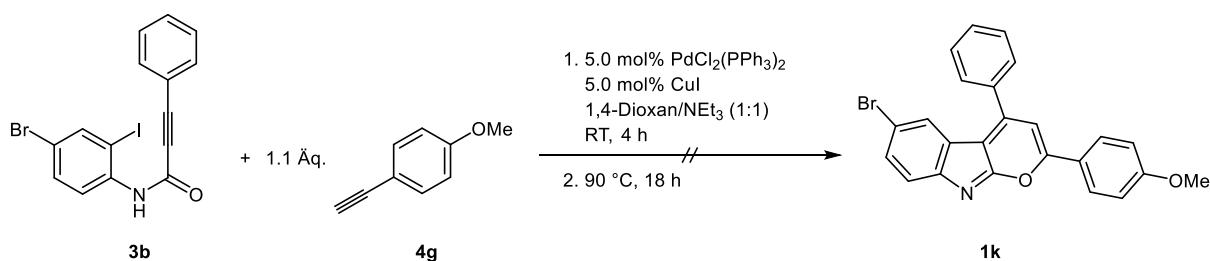
Schema 43: Retrosynthetische Analyse des Alkynylamides **3b** mit erweitertem π -System.

Synthetisch betrachtet sind die beiden Reaktionen in Schema 44 bis zum in 2- und 4-Position halogenierten Amid **3b** robust und bieten gute bis sehr gute Ausbeuten. Die Rohprodukte lassen sich durch Umkristallisation reinigen und sind dadurch auch in größerem Maßstab bis zu 50 mmol durchführbar.



Schema 44: Zweistufige Synthese des Alkynylamids **3b** über Anilin **11a**,^[129] ausgehend von 2-Iodanilin (**11b**).^[127]

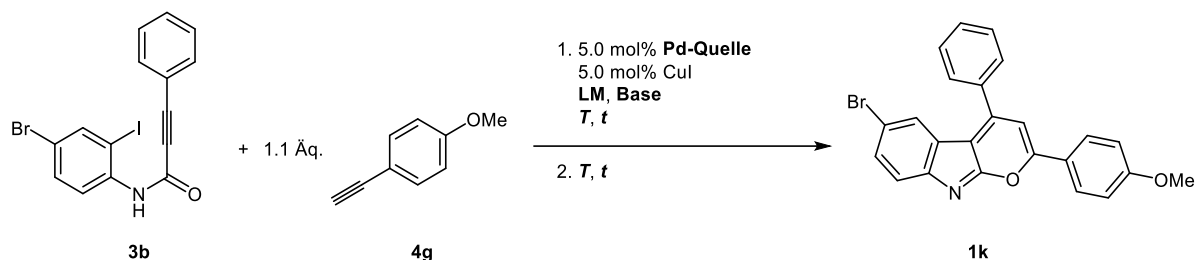
Die Pyranoindolsynthese unter optimierten Standardbedingungen^[2] mit dem dihalogenierten Amid **3b** führte jedoch zu keinem eindeutigen Produkt und vielen Nebenprodukten, vermutlich durch ungewollte Reaktionen in 4-Position des Amides **3b** (Schema 45).



Schema 45: Fehlgeschlagene Pyranoindolsynthese von Zwischenprodukt **1k** nach optimierten Standardbedingungen von *Gleißmann*.^[2]

Aus diesem Grund wurde eine Optimierungsstudie angelegt (Schema 46).^[128] Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 11 dargestellt. Optimiert wurden dabei die Palladiumquelle, das Lösungsmittelgemisch sowie Zeit und Temperatur des ersten und zweiten Reaktionsschrittes. Bei sichtbarer Produktbildung wurde das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mittels

Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Die isolierten Ausbeuten hierzu finden sich ebenfalls in der Tabelle.



Schema 46: Optimierungsstudie zur Synthese von Pyranoindol **1k**.^[128]

Tabelle 11: Optimierungstabelle der Pyranoindolsynthese von **1k**. Eingesetzt wurden jeweils 1.0 Äquivalente des Amids **3b**, 1.1 Äquivalente Alkin **4g** sowie 5 mol% CuI. Von dem Pd-Katalysator wurden jeweils 5 mol% eingesetzt.^[128]

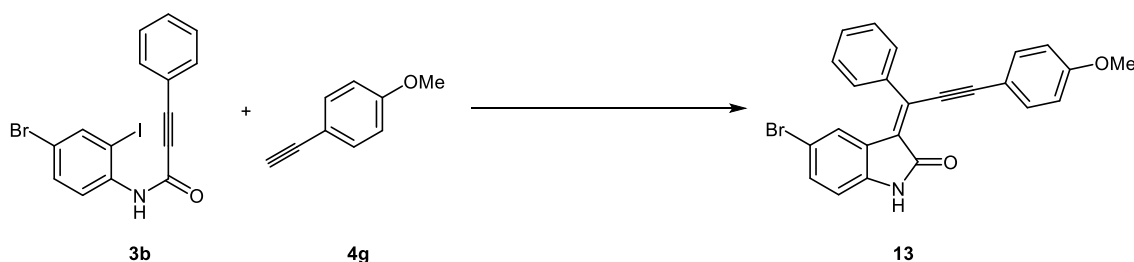
Eintrag	Pd-Quelle	Lösungsmittel	1. Reaktionsschritt	2. Reaktionsschritt	Ausbeute ^[a]
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	90 °C, 18 h	-
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	80 °C, 18 h	-
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	70 °C, 18 h	(5)
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 18 h	(19)
5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 72 h	Mehr NP
6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 16 h	60 °C, 18 h	Mehr NP
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	THF/DIPEA (6:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 18 h	-
8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1,4-Dioxan/NEt ₃ (72:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 18 h	Mehr NP
9	Pd(OAc) ₂	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 18 h	23
10	Pd(OAc) ₂	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	50 °C, 18 h	Mehr NP
11	Pd(PPh ₃) ₄	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 18 h	(32)
12	Pd ₂ (dba) ₃	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 18 h	52
13	Pd ₂ (dba) ₃	1,4-Dioxan/NEt ₃ (72:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 18 h	Mehr NP
14 ^[b]	Pd ₂ (dba) ₃	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 18 h	Mehr NP
15 ^[c]	Pd ₂ (dba) ₃	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 18 h	-
16	PdCl ₂	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 18 h	(37)
17	Pd ⁰ /C (10 %)	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 18 h	Mehr NP
18	PdCl ₂ (C ₆ H ₅ CN) ₂	1,4-Dioxan/NEt ₃ (1:1)	20 °C, 4 h	60 °C, 18 h	-

^[a]Isolierte Ausbeute. ^[b]Zugabe von 1.0 Äq. PPh₃. ^[c]Zugabe von 1.0 Äq. 2-(Di-*tert*-butyl-phosphino)-1-phenyl-1*H*-pyrrol (cataCXium® PtB).

Da eine hohe Temperatur zwar eine schnellere Reaktion bedeutet, jedoch auch zu mehr Nebenprodukten führt, wurde in den ersten vier Versuchen (Eintrag 1–4) die Temperatur des zweiten Reaktionsschrittes bis auf 60 °C gesenkt. Hierdurch konnten weniger Nebenprodukte beobachtet und die Reinigung des Produktes vereinfacht werden.

Eine Verlängerung des ersten oder zweiten Reaktionsschrittes hatte keinen positiven Einfluss auf die Produktbildung (Eintrag 5 und 6) und auch die Verwendung einer sterisch anspruchsvolleren Base wie *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) oder der Einsatz einer geringeren Menge Triethylamin (Eintrag 7 und 8) war nicht zielführend.

Als nächstes wurden verschiedene Palladiumkatalysatoren und Katalysatorsysteme getestet. Durch den Wechsel zu Pd(OAc)₂ konnte das erste Mal analysenreines Produkt mit einer Ausbeute von 32 % isoliert werden (Eintrag 9). Die erneute Senkung der Temperatur des zweiten Reaktionsschrittes auf 50 °C führte hier jedoch nur zu mehr Nebenprodukten und keiner Ausbeute (Eintrag 10). Ein mögliches Nebenprodukt der Reaktion ist in Schema 47 gezeigt. Vor allem bei niedrigeren Reaktionstemperaturen unter 60 °C könnte das hier gezeigte Propinyldenindolon **13** entstehen, da der Reaktion nicht genügend Energie in Form von Wärme zugeführt wird, um die Cycloisomerisierung zum finalen Pyranoindol zu vollziehen.



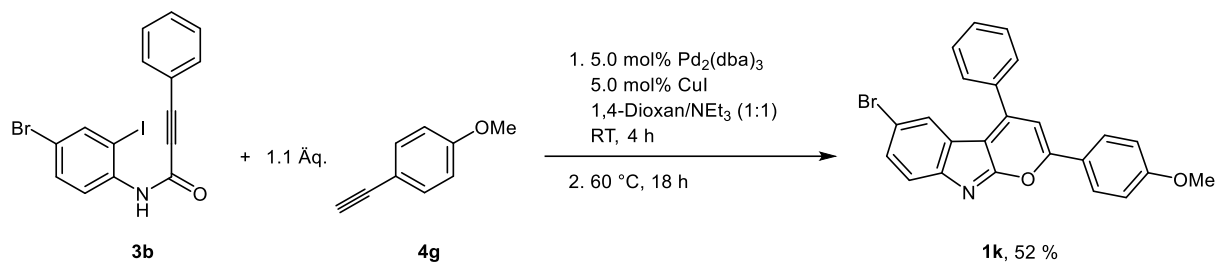
Schema 47: Mögliches Isomer der Pyranoindolsynthese, das Propinyldenindolon **13**.

Andere Katalysatoren, welche getestet wurden, sind Pd(PPh₃)₄, PdCl₂, Pd⁰/C (10 %) und PdCl₂(C₆H₅CN)₂ (Eintrag 11 und 16-18). Jedoch führten diese entweder zu keiner Produktbildung oder zu einer erhöhten Anzahl an Nebenprodukten.

Die höchsten Ausbeuten der Optimierungsstudie konnten mit Pd₂(dba)₃ als Katalysator erhalten werden. Unter den Bedingungen von Eintrag 12 erhält man das analysenreine Pyranoindol **1k** in Ausbeuten von bis zu 52 %. Darüber hinaus wurde die Zugabe von Liganden wie PPh₃ und 2-(Di-*tert*-butyl-phosphano)-1-phenyl-1*H*-pyrrol (CataCXium® PtB) getestet, allerdings ohne Erfolg (Eintrag 14 und 15).

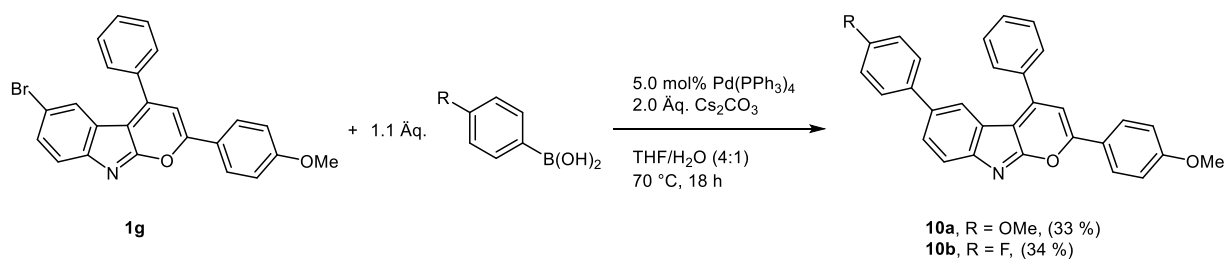
Die finalen, optimierten Reaktionsbedingungen der Synthese des bromierten Pyranoindols **1k** sind in Schema 48 gezeigt und entsprechen Eintrag 12 der Tabelle 11. Durch wässrige Aufarbeitung, Säulenchromatographie an Kieselgel und Umkristallisation in Kieselgel konnte

das Produkt in Form eines dunkelroten Feststoffes mit einer Ausbeute von 52 % isoliert werden. Die Reinheit des Produktes konnte durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, (hochaufgelöster) Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie sowie Elementaranalyse bestätigt werden. Wäre das Propinylidenindol **13** entstanden, ließe sich im IR-Spektrum eine N-H-Valenzschwingung bei einer Wellenzahl von 3300 cm^{-1} finden. Diese ist im Spektrum jedoch nicht zu beobachten.



Schema 48: Optimierte Reaktionsbedingungen der Synthese des bromierten Pyranoindols **1k**.^[128]

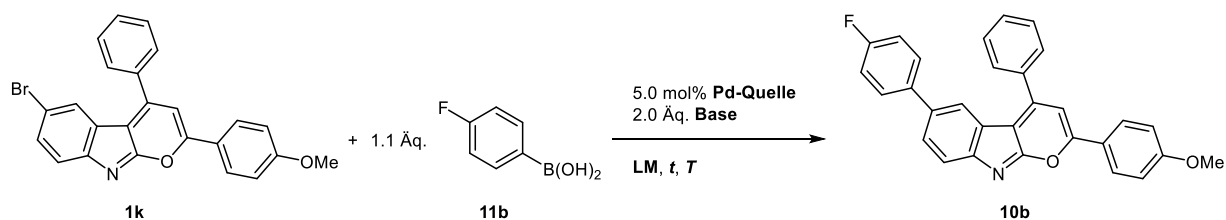
Anschließend wurde das π -System durch *Suzuki*-Kupplung mit zwei verschiedenen Phenylboronsäuren erweitert (Schema 49). Dabei wurde einerseits ein 4-Anisyl- und andererseits ein 4-Fluorphenylrest eingeführt. Nachgewiesen wurden die teilweise verunreinigten Produkte per ESI-Massenspektrometrie sowie ^1H -NMR-Spektroskopie. Leider konnten bei den Synthesen nur niedrige Ausbeuten erzielt werden, sodass nicht genug Substanzmenge für weitere Reinigungsschritte oder Analysen vorhanden war.



Schema 49: Synthese der 2,4,6-Triarylpyrano[2,3-*b*]indole **10a** und **10b** durch *Suzuki*-Kupplung.^[128]

4.1.5 Ausblick Pyranoindole

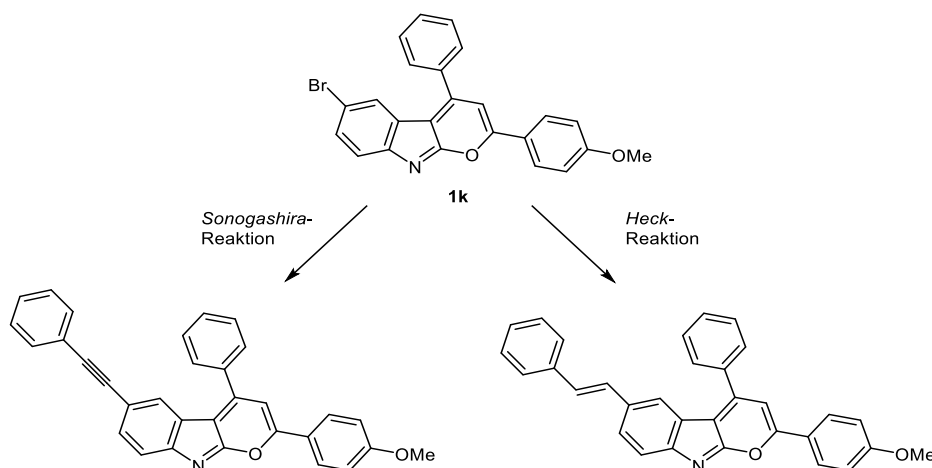
Mit Hinblick auf die ausbaufähigen Ausbeuten der *Suzuki*-Kupplung von Pyranoindol **1k** zu den 2,4,6-Triarylpyrano[2,3-*b*]indolen **10**, könnte eine weitere Optimierung der Reaktion angeschlossen werden. Diese kann am Beispiel des Pyranoindols **10b** durchgeführt werden, da sich die Produktbildung mittels ^{19}F -NMR verfolgen lässt. Durch ^{19}F -NMR-Spektroskopie können Umsätze verfolgt werden und eine Aussage zu den Reaktionsbedingungen getroffen werden, ohne ein Produkt isolieren zu müssen (Schema 50).



Schema 50: Optimierung der 2,4,6-Triarylpyrano[2,3-*b*]indolsynthese von **10b**.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen lassen sich im Anschluss weitere Beispiele synthetisieren und, nicht zuletzt, auch vollständig charakterisieren. Ebenso gehören zur vollständigen Charakterisierung auch die photophysikalischen Eigenschaften der Verbindungen, welche in einen Zusammenhang mit der Struktur der Moleküle gebracht werden können.

Darüber hinaus können auch andere Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen, wie zum Beispiel *Sonogashira*- oder *Heck*-Reaktionen zur Erweiterung des π -Systems der Pyranoindole genutzt werden, um das volle Potenzial des bromierten Pyranoindols **1k** als Zwischenprodukt auszuschöpfen.

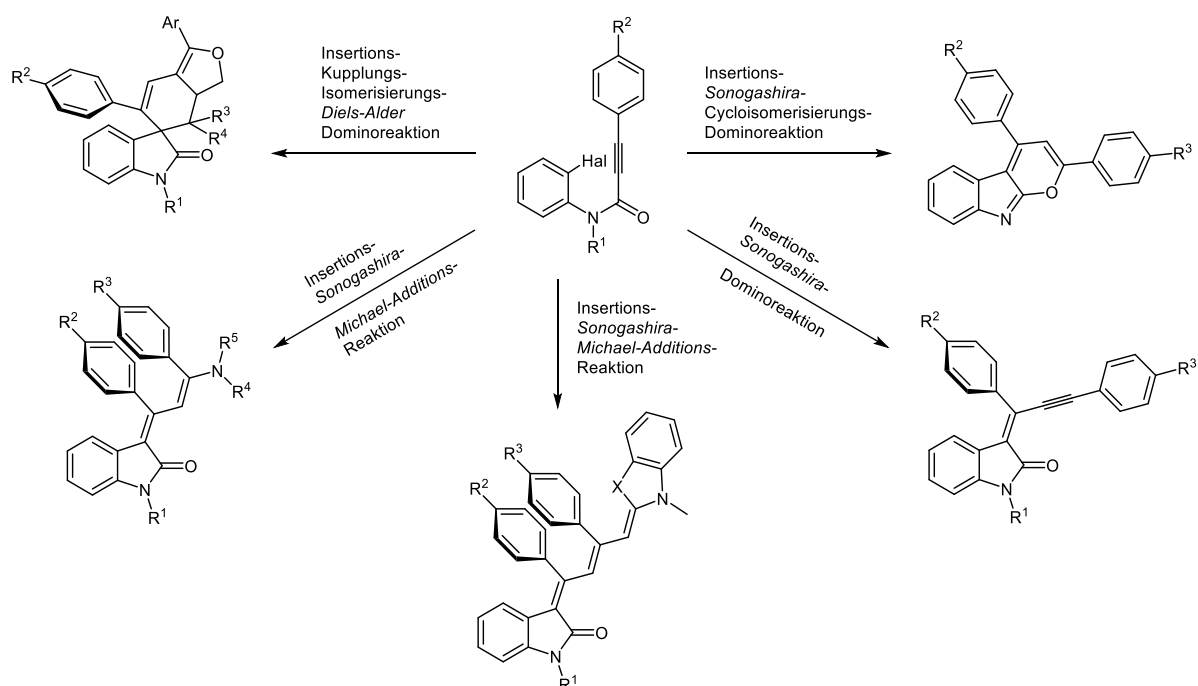


Schema 51: Verschiedene Synthesestrategien für Pyranoindole mit erweitertem π -System.

4.2. Propynylidenindolone mit erweitertem π -System

4.2.1. Literaturübersicht und Vorarbeiten auf dem Gebiet der Propynylidenindolone

Neben den zuvor präsentierten 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indolen (Schema 52, rechts oben) lässt sich eine Vielzahl verschiedener Chromophore, ausgehend von 2-Halogen-substituierten Phenylalkinylamiden (Schema 52, Mitte), synthetisieren. Die Bedingungen der gezeigten Domino- und Multikomponentenreaktionen basieren hierbei auf denen einer *Sonogashira*-Kupplung. Als Katalysatoren werden typischerweise Palladium sowie Kupfer verwendet und die Base bildet Triethylamin oder Diisopropylethylamin (DIPEA).



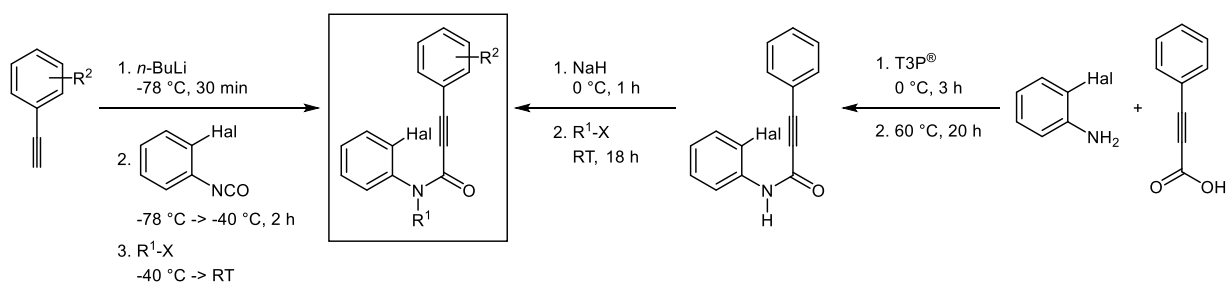
Schema 52: Synthese verschiedener Indolon-basierter Chromophore, ausgehend von 2-Halogen-substituierten Phenylalkinylamiden.^[4,106,130–133]

Durch Variation der Reaktionsparameter sowie Reaktanden kann das Ergebnis der Synthese gezielt beeinflusst werden. Die Zugabe von Propargylallylethern und starkes Erhitzen führt beispielsweise zu Spirodihydroindolonen (Schema 52, links oben),^[4,130] während der Einsatz von terminalen Arylalkinen bei Reaktionstemperaturen unter 50 °C Propynylidenindolone liefert (Schema 52, rechts unten).^[106] Diese können durch anschließende Zugabe von primären und sekundären Aminen^[131,132] oder Fischer-Base^[133] in einer konsekutiven Multikomponentenreaktion weiter zu Bichromophoren und diversen Merocyaninen umgesetzt werden (Schema 52, links unten und Mitte).

Der folgende Abschnitt gibt eine kurze Übersicht über die in Schema 52, unten rechts gezeigten Propinylidenindolone, deren π -System durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen im späteren Verlauf der Arbeit erweitert werden soll.

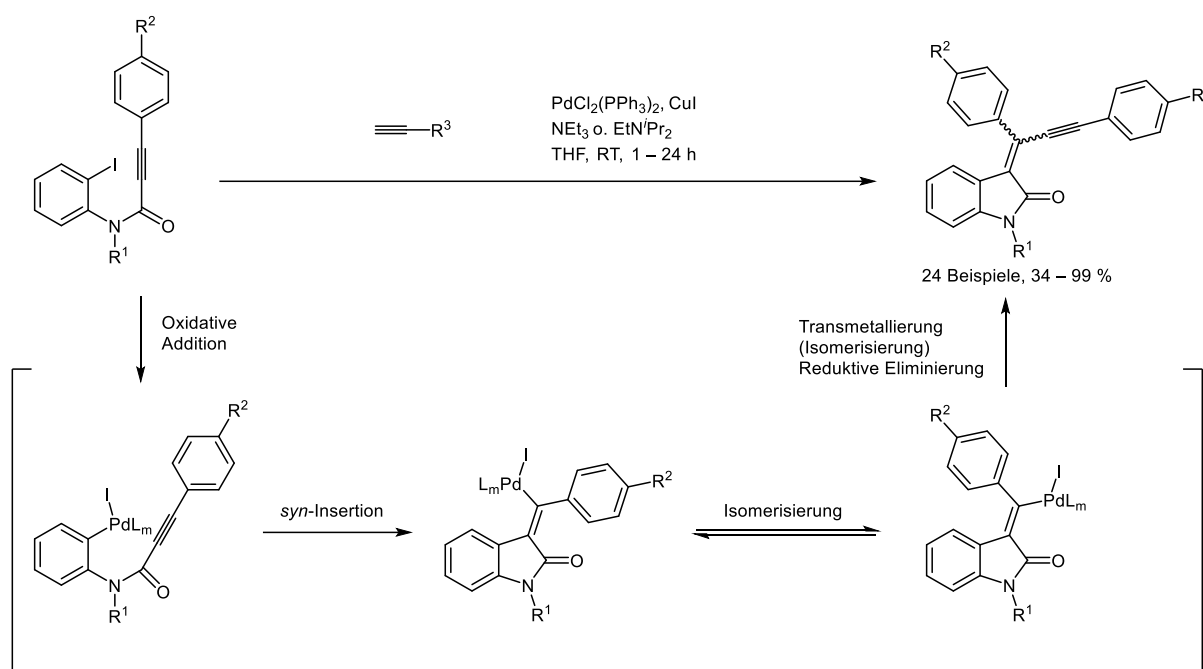
Grundlage für die Synthese aller oben gezeigten Chromophore sind die *N*-Iodphenylalkinylamide, welche von *D'Souza* erstmals 2004 für diese Klasse von Domino-Reaktion eingesetzt wurden (Schema 53).^[4] Die Substrate lassen sich auf zwei Arten erschließen: Zum einen ausgehend von terminalen Arylalkinen, welche mittels *n*-Butyllithium deprotoniert werden können und nach Zugabe von 2-Halogenphenylisocyanat zu den entsprechenden Produkten mit Hilfe eines geeigneten Elektrophils abgefangen werden können (Schema 53, links).^[134] Zum anderen können die Amide nach einer Vorschrift von *Denißen*^[135] durch Kondensation von 2-Halogenanilin und Phenylpropionsäure hergestellt werden. T3P® dient bei dieser Reaktion als Hilfsmittel, welches die Carbonylgruppe der Carbonsäure aktiviert und somit die Bildung der Amidbindung bei mildereren Temperaturen von unter 60 °C ermöglicht.^[135] Anschließend kann das Amid in einem zweiten Reaktionsschritt mit Natriumhydrid deprotoniert und mit dem entsprechenden Elektrophil abgefangen werden (Schema 53, rechts).

Nachteil der zweiten Syntheseroute ist, dass nur wenige substituierte Phenylpropionsäuren käuflich erhältlich sind. Für eine diversitätsorientierte Synthese empfiehlt sich dementsprechend der Weg über terminale Arylalkine in Kombination mit 2-Halogenphenylisocyanaten nach *D'Souza*.



Schema 53: Zwei verschiedene Syntheserouten zu *N*-Iodphenylalkinylamiden nach *D'Souza* und *Denißen*.^[134,135]

Die Synthese der in Schema 54 gezeigten Propinyldenindolone erfolgt über eine Insertions-Sonogashira-Dominoreaktion, welche, ebenso wie die Synthese der Pyranoindole und Spirodihydroindolone, auf der Kupplungs-Isomerisierungs-Reaktion (KIR) nach Müller und Ansorge basiert und eine methodische Weiterentwicklung dieser darstellt.^[136] Im Rahmen seiner Doktorarbeit konnte *D'Souza* zeigen, dass sich ausgehend von *N*-Iodphenylalkinylamiden und terminalen Arylalkinen, Propinyldenindolone in teils exzellenten Ausbeuten unter milden Reaktionsbedingungen herstellen lassen.^[134] Der Mechanismus ist hierbei stark mit dem der später von *Schönhaber* entwickelten Pyranoindolsynthese vergleichbar (Schema 54). Anders als bei dieser Sequenz kommt es im letzten Schritt der Reaktion jedoch nicht zu einer Cycloisomerisierung des Indolons, da für den Ringschluss höhere Temperaturen benötigt werden.



Schema 54: Durch *D'Souza* vorgeschlagener Mechanismus sowie Synthesekonditionen zur Herstellung von Propinyldenindolonen.^[106,134]

Die Ausbeuten der Reaktion sind weitestgehend unabhängig von den eingesetzten Alkinen bzw. deren Substituenten R^3 . Anders verhält es sich mit den Substituenten R^1 der *N*-Iodphenylalkinylamide. Hier lässt sich ein klarer Zusammenhang zwischen der Ausbeute und den Substituenten R^1 erkennen. Bei Verwendung von Alkinen mit $\text{R}^1 = \text{Me}$, Ts oder Ms , lassen sich Ausbeuten von $> 90\%$ erzielen. Bei $\text{R}^1 = \text{Boc}$ oder $\text{R}^1 = \text{H}$ liegen die Ausbeuten eher im moderaten Bereich.^[106]

Die *E/Z*-Isomerenverhältnisse der synthetisierten Propinyldenindolonen hingegen sind unabhängig von dem Substituentenmuster. Die zwei Diastereotope können in Verhältnissen von 0:100 bis 100:0 erhalten werden und lassen sich nicht durch Säulenchromatographie,

jedoch aber durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) voneinander trennen. Eine Isomerisierung der Produkte durch Präsenz von Basen konnte ausgeschlossen werden. Vier der von *D'Souza* und *Schönhaber* synthetisierten Propinylidenindolone sowie deren Isomerenverhältnisse sind beispielhaft in Abbildung 66 dargestellt.^[106]

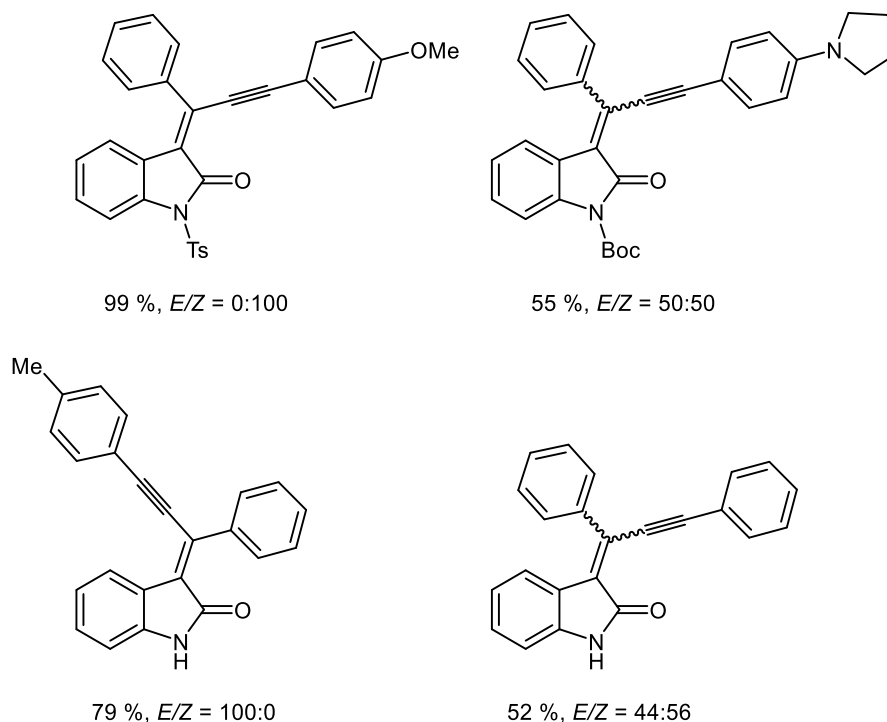


Abbildung 66: Ausgewählte Beispiele der von *Schönhaber* und *D'Souza* synthetisierten Propinylidenindolone sowie deren Isomerenverhältnisse.^[106]

Anhand des charakteristischen Signals des H^1 -Protons des Indolonkernes kann eine klare Unterscheidung zwischen den *E*- und *Z*-Isomeren im 1H -NMR-Spektrum vorgenommen werden. Deren phenylisches H^1 -Signal liegt entweder stark tieffeld- oder hochfeldverschoben. Im Falle des *E*-Isomers hat der Anisotropiekegel der Dreifachbindung einen entschirmenden Effekt auf das, in räumlicher Nähe liegende, H^1 -Proton (Abbildung 67). Dessen Signal befindet sich für diese Verbindungsklasse im Bereich von $\delta = 8.3 - 8.6$ ppm. Bei dem *Z*-Isomer wirkt der naheliegende Phenylring abschirmend auf das Proton H^1 und führt somit zu einer deutlichen Hochfeldverschiebung. Das Signal für H^1 besitzt dementsprechend eine chemische Verschiebung von ca. $\delta = 6.5$ ppm. Zusätzlich lassen sich für dieses Proton des *Z*-Isomers Kreuzpeaks mit den Phenylprotonen des Arylsubstituenten im NOESY-Spektrum erkennen. Das Verhältnis der Diastereomerengemische wurde durch Integration der Methylgruppen des R^1 -Substituenten bestimmt.^[106]

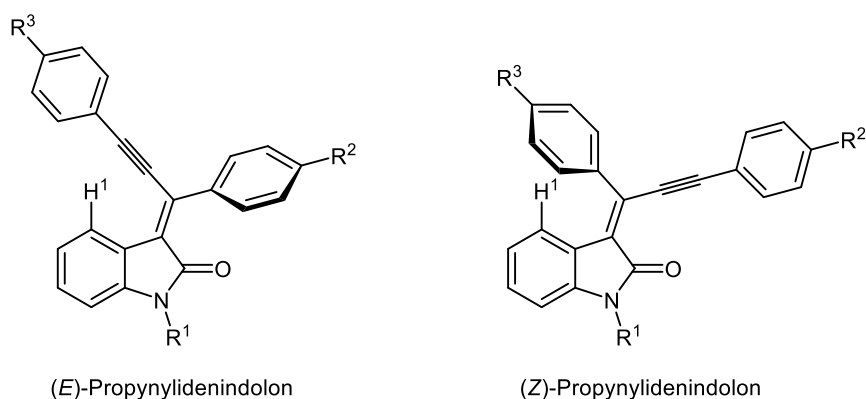


Abbildung 67: Verdeutlichung der räumlichen Nähe des H¹-Protons sowie der Alkynyl- und Arylgruppe für die beiden Isomere der Propynylidenindolone.^[106]

Als Strukturbeweis diente die Röntgenstrukturanalyse eines *tert*-Butyloxycarbonylgeschützten Propynylidenindolon, dargestellt in Abbildung 68.

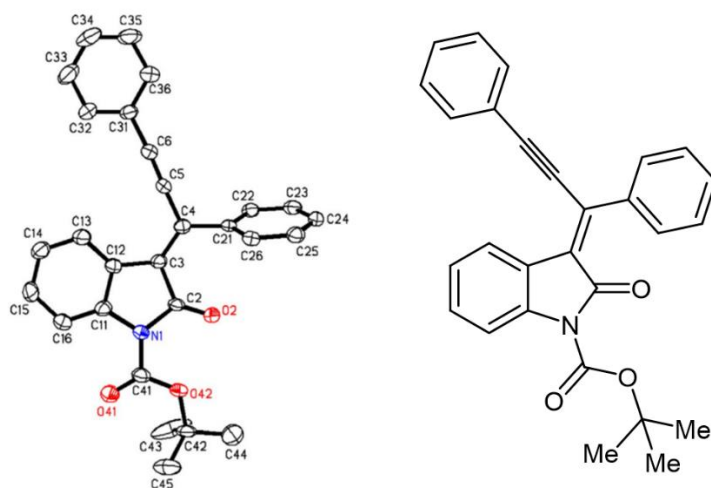


Abbildung 68: ORTEP-Darstellung eines Boc-geschützten Propynylidenindolon nach Schönhaber und D'Souza.^[106]

Propynylidenindolone zeigen intensive Fluoreszenz im Festkörper, jedoch nicht in Lösung. Diese Fluoreszenz lässt sich, ebenso wie die Absorptionseigenschaften, gezielt durch Variation der eingesetzten terminalen Alkine mit R² sowie der Substituenten R¹ und R³ beeinflussen und bietet so Zugang zu neuen maßgeschneiderten Fluorophoren. Elektronenschiebende Substituenten an Stelle von R³ führen bei den dargestellten Propynylidenindolonen zu einer bathochromen Verschiebung des längstwelligen Absorptionsmaximum, während elektronenziehende Substituenten zu einer hypsochromen Verschiebung führen. Eine ähnliche Beobachtung lässt sich für die Variation der Arylsubstituenten R² machen. Hier hat der elektronische Charakter der Substituenten jedoch einen geringeren Einfluss auf die Verschiebung der längstwelligen Absorptionsbanden im

Festkörper. Der Substituent R^1 ist nicht am konjugierten π -Elektronensystem des Moleküls beteiligt, somit fällt sein Einfluss auf die Absorptionsbanden der Verbindung vergleichsweise gering aus.

Die Fluoreszenzeigenschaften hingegen hängen stark vom Substituenten R^1 ab und reichen von keiner detektierbaren Fluoreszenz ($R^1 = H$) bis hin zu augenscheinlich starker Fluoreszenz ($R^1 \neq H$). Vergleicht man die Stereoisomere untereinander lässt sich feststellen, dass *E*-Isomere stärker fluoreszieren als die *Z*-Isomere. Wie auch bei der Absorption, wird die Emission von dem elektronischen Einfluss der Substituenten R^2 und R^3 beeinflusst. Elektronenziehende Substituenten führen zu einem hypsochromen, elektronenschiebende Substituenten zu einer bathochromen Verschiebung der Emissionsbande (Abbildung 69).

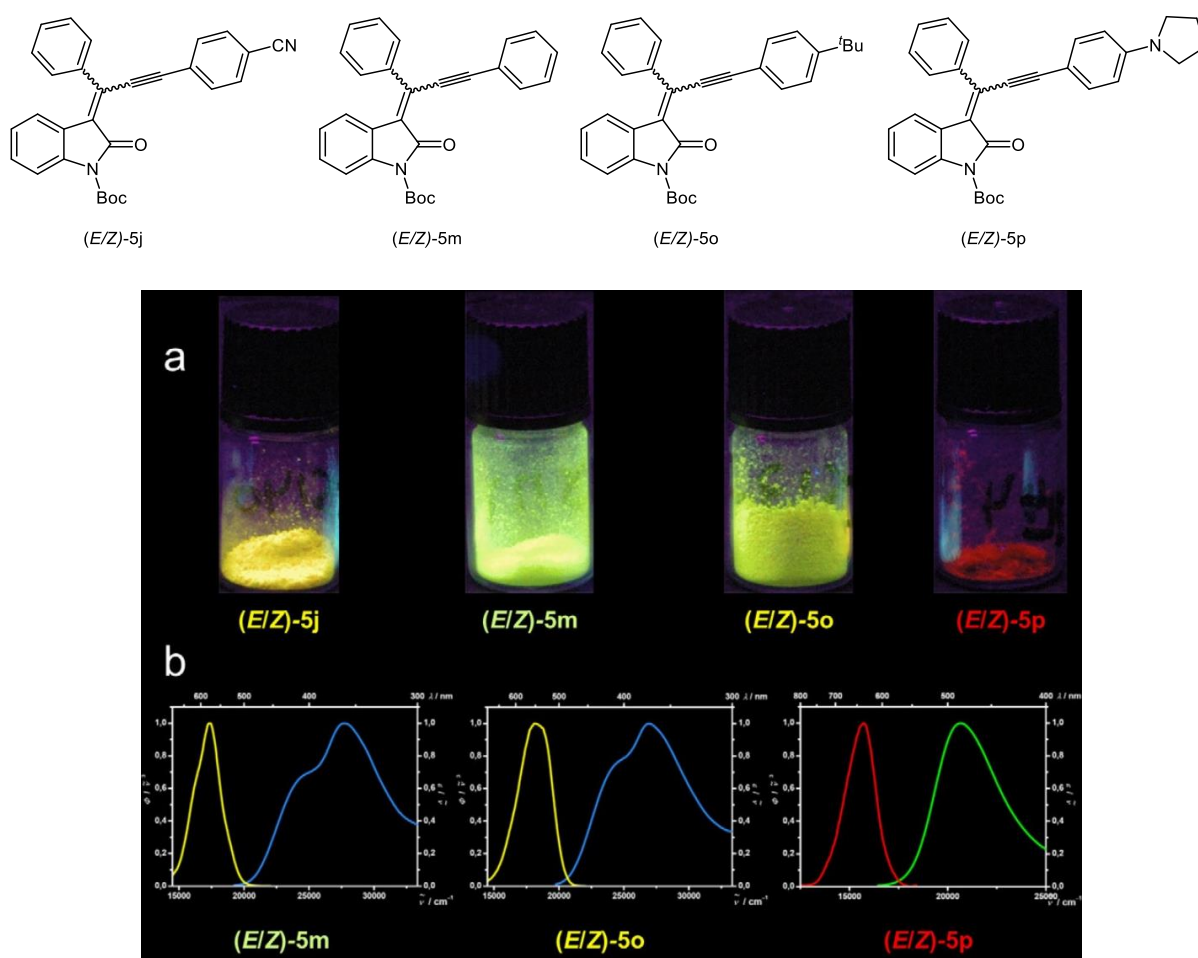
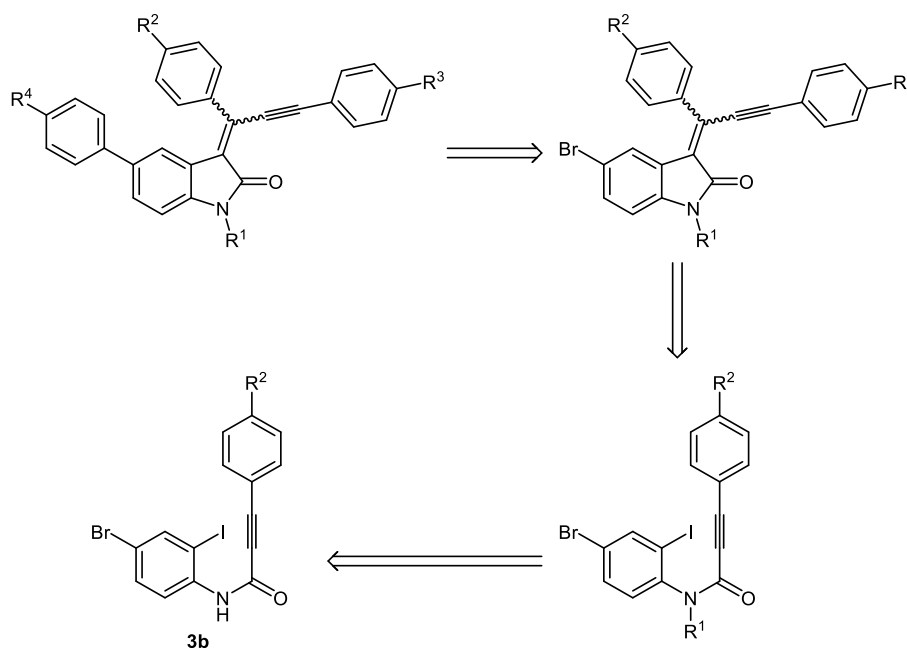


Abbildung 69: a) Festkörperfluoreszenzen der Verbindungen (E/Z)-5j, (E/Z)-5m, (E/Z)-5o und (E/Z)-5p bei $\lambda_{\text{max,exc}} = 365$ nm und b) Absorptions- und Fluoreszenzspektren von „drop-cast“ Filmen der Verbindungen (E/Z)-5m, (E/Z)-5o und (E/Z)-5p bei $T = 293$ K.^[106]

4.2.2. Synthesestrategie für Propinylidenindolone mit erweitertem π -System

Basierend auf der Insertions-*Sonogashira*-Dominoreaktion zur Synthese von Propinylidenindolonen^[106] sollen in dieser Arbeit Indolon-basierte Chromophore mit erweitertem π -System hergestellt und auf ihre photophysikalischen Eigenschaften untersucht werden. Die Erweiterung des π -Systems dient hierbei dem Zweck, individuelle Fluorophore mit maßgeschneiderten Eigenschaften herzustellen und das Konzept der Indolonchromophore, welche zwei räumlich voneinander getrennte π -Systeme enthalten, weiter zu erforschen.

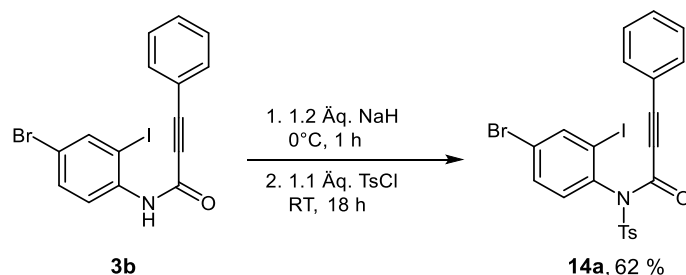
Nach dem Synthesekonzept von *D'Souza*^[134] und *Schönhaber*^[105] soll hierfür zuerst eine Propinylidenindolon-Zwischenstufe angefertigt werden, welche eine weitergehende Funktionalisierung des Chromophors erlaubt (Schema 55). Anschließend soll ähnlich wie bei dem Konzept der 2,4,6-Triarylpyrano[2,3-*b*]indole aus Kapitel 4.1.4 das π -System mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen erweitert werden. Durch die Verwendung geeigneter Pd-Quellen und Reaktionsbedingungen ließe sich zudem eine Multikomponentenreaktion ausgehend vom dihalogenierten tertiären Amid realisieren. Die Herstellung des Amides **3b** erfolgt nach den in Schema 44 gezeigten Synthesen, ausgehend von 2-Iodanilin.



Schema 55: Retrosynthetische Analyse eines Propinylidenindolons mit erweitertem π -System.

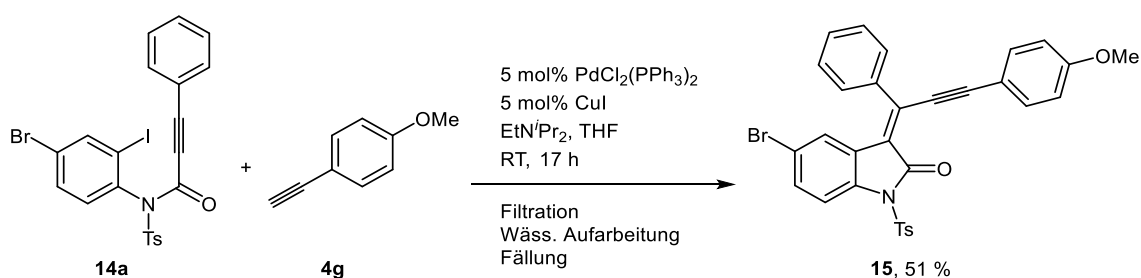
4.2.3. Synthese von Propinylidenindolonen mit erweitertem π -System

Die Herstellung des Ausgangsmaterials **14a**, welches für die Synthese des bromierten Propinylidenindolones benötigt wird, ist in Schema 56 gezeigt und erfolgt nach Bedingungen von *D'Souza*.^[134] Insgesamt lässt sich die Synthese mit moderaten Ausbeuten problemlos im größeren Maßstab von 50 mmol vollziehen. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch wässrige Aufarbeitung sowie anschließendem Waschen des Produktes mit heißem *n*-Hexan, um mögliche Ausgangsstoffe sowie Nebenprodukte zu entfernen.



Schema 56: Tosylierung des Anilides **3a**.

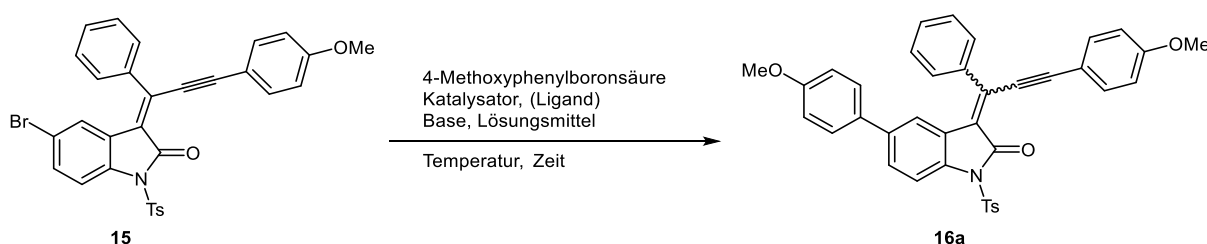
Ausgehend von Anilid **14a** und Alkin **4g** konnte im Anschluss das bromierte Propinylidenindolon **15** in der etablierten Insertions-*Sonogashira*-Dominoreaktion^[106] synthetisiert werden. Auf eine Säulenchromatographie wurde bei der Reinigung des Produktes verzichtet, da sich Propinylidenindolon **15** schlecht eluieren lässt und bei der Reaktion viele, nicht identifizierbare Nebenprodukte mit ähnlichem R_f -Wert entstehen. Das Propinylidenindolon **15**, welches als gelber Feststoff ausfällt, wurde abfiltriert, wässrig aufgearbeitet und zuletzt in *n*-Pentan gefällt, um ein analysenreines Produkt mit einer Ausbeute von 51 % zu erhalten.



Schema 57: Synthese des bromierten Propinylidenindolons **15** nach Bedingungen von *Schönhaber*.^[106]

Für die Erweiterung des π -Elektronensystem der Propinylidenindolone in 5-Position wurde die *Suzuki*-Kupplung^[137] gewählt, da sie eine robuste Methode zur Diversifizierung des Chromophors mit Arylgruppen darstellt (Schema 58). Zusätzlich wäre die *Suzuki*-Kupplung in einer Multikomponentenreaktion kompatibel mit dem Katalysatorsystem bzw. den Reaktionsbedingungen der Insertions-*Sonogashira*-Dominoreaktion zur Bildung des Propinylidenindolons.

Bei einer kurzen Optimierungsstudie wurden verschiedene Reaktionsbedingungen für die *Suzuki*-Kupplung mit 4-Methoxyphenylboronsäure untersucht (Schema 58). Variiert wurden hierfür das Katalysatorsystem, die eingesetzte Base, das Lösungsmittel sowie die Temperatur und Reaktionszeit (Tabelle 12). Das Verhältnis der beiden Substrate wurde für allen Versuchen konstant bei einem leichten Überschuss (1.1 Äq.) der 4-Methoxyphenylboronsäure gehalten. 4-Methoxyphenylboronsäure wurde als Kupplungsreagenz verwendet, da die Protonen der Methoxygruppe in 4-Position im ^1H -NMR-Spektrum gut erkennbar sind und sich das Produkt somit bei erfolgtem Umsatz leicht nachweisen lässt.



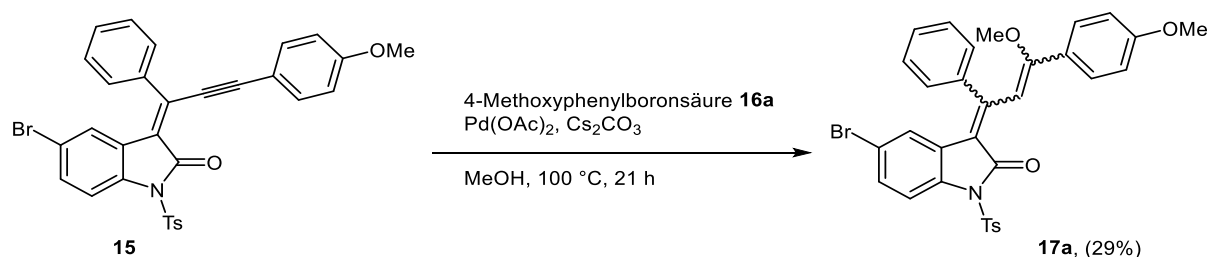
Schema 58: *Suzuki*-Kupplung von Propynylidenindolon **15** mit 4-Methoxyphenylboronsäure.

Tabelle 12: Optimierungstabelle zur Synthese von 5-(4-Methoxyphenyl)propynylidenindolon **16a**. Eingesetzt wurden jeweils 1.0 Äquivalente von 5-Brompropynylidenindolon **15** und 1.1 Äquivalente der 4-Methoxyphenylboronsäure.

Eintrag	Pd-Quelle [%]	Ligand [%]	Base [Äq.]	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Produkt
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.0)	-	KF (3.0)	1,4-Dioxan	50-80 °C	96 h	-
2 ^[138]	Pd_2dba_3 (1.0)	$\text{PCy}_3^{\text{[a]}}$ (2.4)	K_3PO_4 (1.7)	1,4-Dioxan/ H_2O (2:1)	100 °C	14 h	-
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5.0)	-	Cs_2CO_3 (3.0)	MeOH	100 °C	21 h	„[b]“
4	-	-	K_2CO_3 (3.0)	DMF/ H_2O (1:1)	80 °C	18 h	„[b]“
5 ^[139]	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	-	NaHCO_3 (2.5)	1,4-Dioxan/ H_2O / MeOH (2:2:1)	100 °C	21 h	„[b]“
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.0)	-	Cs_2CO_3 (3.0)	1,4-Dioxan	100 °C	2 h	Ja

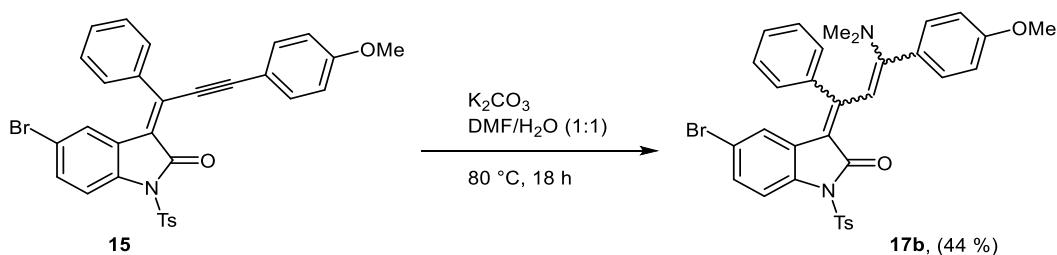
^[a]Tricyclohexylphosphan. ^[b]Reaktion zu ungewünschtem Nebenprodukt.

Bei allen Reaktionen konnte ein Verbrauch der Ausgangsmaterialien beobachtet werden. Jedoch nur bei den Reaktionsbedingungen von Eintrag 3-6 kam es zu einer klaren Produktbildung bei wenigen Nebenprodukten. Eine Isolierung des Produktes von Eintrag 3 zeigte, dass es sich bei dem isolierten Feststoff nicht um das gewünschte 5-(4-Methoxyphenyl)propynylidenindolon **16a** handelte, sondern das *Michael*-Addukt **17a** (Schema 59). Eine *Suzuki*-Kupplung konnte unter diesen Bedingungen^[138] nicht beobachtet werden. Die Identifikation des Produktes erfolgte durch Massenspektrometrie, da kein isomerenreines Produkt isoliert werden konnte.



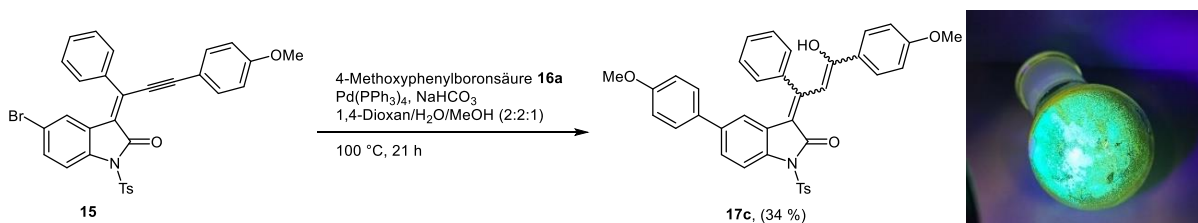
Schema 59: Nebenreaktion beim Versuch der *Suzuki*-Kupplung von 5-Brompropynylidenindolon **15** mit 4-Methoxyphenylboronsäure.

Ein Verzicht auf Palladiumkatalysator sowie Arylboronsäure (Eintrag 4) lieferte Phenylallylidenindolon **17b** (Schema 60). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass es anstelle der Addition eines Hydroxidions zur Addition von Dimethylamin kam, welches als Zerfallsprodukt von Dimethylformamid in der basischen Lösung vorlag. Diese Beobachtung konnte durch Reaktion von 5-Brompropynylidenindolon **15** mit einer wässrigen Dimethylamin-Lösung bestätigt werden. Der orange, feinkristalline Feststoff von **17b** zeigt intensive gelblich-orange Lumineszenz bei Bestrahlung mit UV-Licht.



Schema 60: Nebenreaktion von 5-Brompropynylidenindolon **15** in basischer Lösung mit DMF als Co-Solvens.

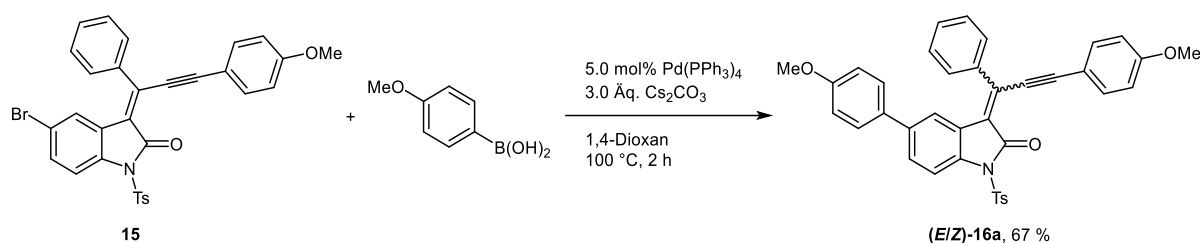
Bei den Reaktionsbedingungen^[139] unter Eintrag 5 fand die gewünschte *Suzuki*-Kupplung mit der 4-Methoxyphenylboronsäure statt. Jedoch kam es zusätzlich zur Addition eines Wassermoleküls an das *Michael*-System (Schema 61). Das resultierende Phenylallylidenindolon **17c** konnte in Form eines leicht verunreinigten gelben Feststoff isoliert werden und zeigt intensive türkise Fluoreszenz im Festkörper.



Schema 61: *Suzuki*-Kupplung von 4-Methoxyphenylboronsäure mit 5-Brompropynylidenindolon **15** sowie ungewünschter *Michael*-Addition.

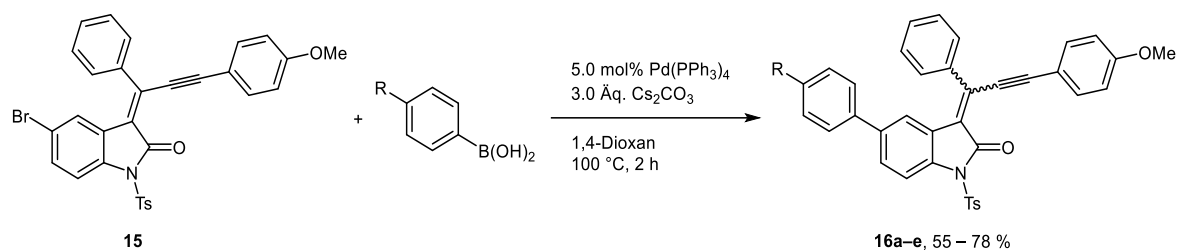
Zwar gibt es in der Literatur bereits verschiedene Quellen, welche einen nucleophilen Angriff auf das *Michael*-System der Propinylidenindolone berichten, die Nutzung von sauerstoffbasierten Nucleophilen wie zum Beispiel Methanol oder Wasser wurde jedoch bisher nicht beschrieben. Ebenfalls unbeschrieben ist die Verwendung von Dimethylamin als Nucleophil und der daraus resultierende, intensiv lumineszierende Chromophor **17b**. Alle drei Produkte **17a–c** zeigen, wie auch die Propinylidenindolone, keine Lumineszenz in Lösung, jedoch im Festkörper. Die in der Literatur bekannten Beispiele von nucleophilen Additionen an Propinylidenindolone umfassen die Reaktion mit Diaminen zu Aminopropenylidenindolonen,^[131] mit substituierten Piperazinen zu Oxindol-Merocyaninen^[132] und mit *Fischers*-Base (1,3,3-Trimethyl-2-methylenindolin) zu Trien-Merocyaninen.^[133] Der Fokus dieser Arbeiten lag vor allem auf der Vergrößerung des π -Elektronensystems oder der Einführung eines zusätzlichen, räumlich getrennten Chromophores.

Um Nebenreaktionen wie eine *Michael*-Addition zu vermeiden, wurde mit den Reaktionsbedingungen unter Eintrag 6 der Tabelle 12 auf nucleophile Lösungsmittel und Basen verzichtet (Schema 62). Als Solvens wurde trockenes 1,4-Dioxan verwendet, da es 5-Brompropinylidenindolon **15** besser als Tetrahydrofuran löst und bisher beobachteten Nebenreaktionen mit diesem Lösungsmittel ausgeschlossen werden können. Durch Säulenchromatographie und anschließender Fällung in *n*-Pentan erhält man das Produkt als *E/Z*-Isomerengemisch (2:1) mit einer Ausbeute von 67 %.



Schema 62: Suzuki-Kupplung von 4-Methoxyphenylboronsäure mit 5-Brompropinylidenindolon **15**.

Analog zu dieser Synthese wurde eine Reihe von 5-Arylpropinylidenindolonen **16a–e** synthetisiert (Schema 63, Tabelle 13). Verwendet wurden hierfür hauptsächlich elektronenreichere Arylboronsäuren. Der Einsatz von elektronenarmen Arylboronsäuren, wie zum Beispiel 4-Cyanophenylboronsäure, führte zu keiner eindeutigen Produktbildung unter den gezeigten Reaktionsbedingungen.



Schema 63: Synthese der 5-Arylpropynylidenindolone **16a–e** durch *Suzuki*-Kupplung mit verschiedenen Arylboronsäuren.

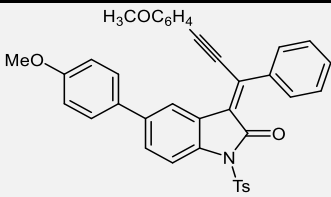
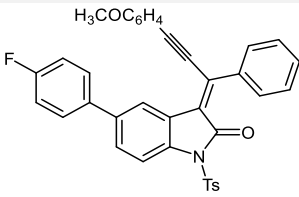
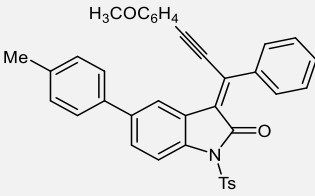
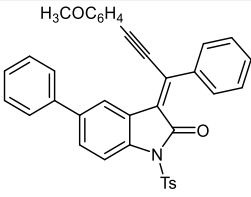
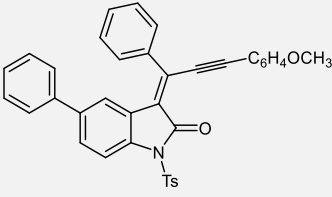
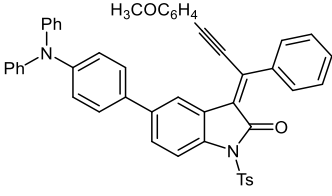
Tabelle 13: Ausbeuten und Isomerenverhältnisse der hergestellten 5-Arylpropynylidenindolone **16a–e**.

Eintrag	Arylboronsäure	5-Arylpropynylidenindolon	Ausbeute	Isomeren- verhältnis (<i>E/Z</i>)
1			67 %	67:33
2			70 %	95:5
3			78 %	89:11
4			55 %	70:30
5			77 %	76:24

Nachteil dieser Synthese ist, dass die Produkte **16a–e** nicht isomerenrein erhalten werden können und es trotz Verwendung des reinen *E*-Isomers (**E**)-**15** als Ausgangsmaterial zu einer

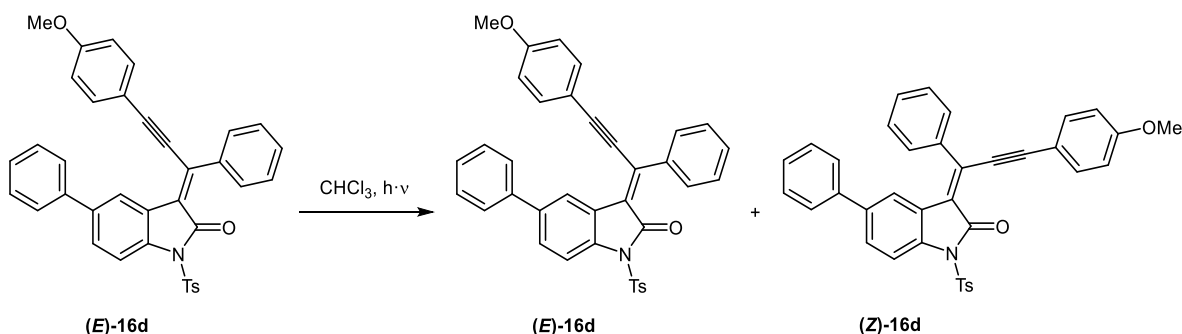
Isomerisierung während der Reaktion kommt. Getrennt werden können die beiden Isomere durch Umkristallisation in *n*-Hexan/Aceton. Hierbei erhält man bevorzugt das *E*-Isomer in feinkristalliner Form, verliert jedoch auch einen erheblichen Anteil an Produkt (Tabelle 14). Im Falle des 5-Arylpropinyldenindolons **16d** konnte nach der Umkristallisation zusätzlich ebenfalls das *Z*-Isomer (**Z**)-**16d** als feiner oranger Feststoff erhalten werden (Tabelle 14, Eintrag 5).

Tabelle 14: Ausbeuten der isomerenreinen 5-Arylpropinyldenindolone (**E**)-**16a–e** und (**Z**)-**16d**. Aus Platzgründen wurde der 4-Methoxyphenylrest mit C₆H₄OCH₃ abgekürzt.

Eintrag	(<i>E</i>)-5-Arylpropinyldenindolon	Ausbeute
1	 (<i>E</i>)-16a	18 %
2	 (<i>E</i>)-16b	21 %
3	 (<i>E</i>)-16c	23 %
4	 (<i>E</i>)-16d	20 %
5	 (<i>Z</i>)-16d	20 %
6	 (<i>E</i>)-16e	19 %

4.2.4. Strukturaufklärung der 5-Arylpropinyldenindolone 16a–e

Die somit gewonnenen Produkte (**E**)-**16a–e** wurden im Anschluss mit Hilfe analytischer Methoden (^1H -, ^{13}C -NMR, ESI-HRMS, IR sowie Schmelzpunktbestimmung) charakterisiert und nachfolgend auf Ihre photophysikalischen Eigenschaften untersucht. Da die Substanzen in Lösung zu *E/Z*-Isomerisierung neigen, wurde bei den Untersuchungen in Lösung streng auf Lichtausschluss geachtet. Teilweise konnte eine Isomerisierung in Lösung bei Tageslicht schon nach wenigen Stunden mittels ^1H -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden.



Schema 64: Isomerisierung des (*E*)-5-Phenylpropinyldenindolons (**E**)-**16d** in Chloroform unter Lichteinwirkung.

Anhand der ^1H -NMR-Spektren lässt sich zudem leicht die Konfiguration der Doppelbindung bestimmen. Wie in der Literatur durch *D'Souza*^[134] und *Denißen*^[135] beschrieben, hat die räumliche Nähe der Dreifachbindung und des Phenylringes in den beiden möglichen Konfigurationen einen unterschiedlichen Effekt auf die chemische Verschiebung der H^1 -Wasserstoffkerne (Abbildung 70) im ^1H -NMR-Spektrum. Grund hierfür ist ein signifikanter Unterschied der magnetischen Suszeptibilität der Kohlenstoff-Kohlenstoff Dreifachbindung sowie des Phenylringes in Richtung des Wasserstoffkernes H^1 . Während Protonen, welche sich orthogonal zur Dreifachbindung befinden, eine vergleichsweise geringe Abschirmung erfahren, sind Protonen in der Nähe des Phenylringes durch dessen Anisotropiekegel stark abgeschirmt. Grund hierfür ist der induzierte Ringstrom und das daraus resultierende Magnetfeld orthogonal zur Ringebene, welches durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes während der Kernspinresonanzspektroskopie zustande kommt (Abbildung 71).^[135] Der H^1 -Wasserstoffkern des *E*-Isomers ist somit durch die entschirmende Wirkung der nahegelegenen Dreifachbindung weiter tieffeldverschoben mit einer chemischen Verschiebung von $\delta_{\text{H}^1} = 8.91$ ppm (Abbildung 72), wohingegen der H^1 -Wasserstoffkern des *Z*-Isomers abgeschirmt wird und sich weiter hochfeldverschoben bei einer chemischen Verschiebung von $\delta_{\text{H}^1} = 6.66$ ppm befindet (Abbildung 73).

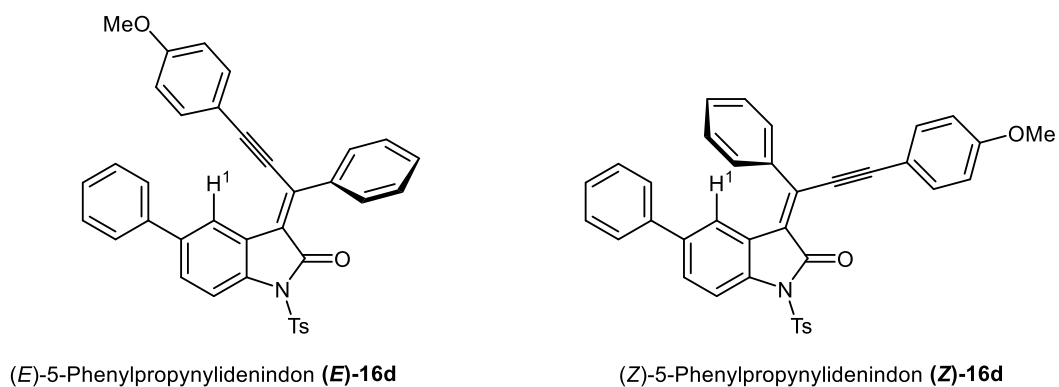


Abbildung 70: E- und Z-Isomer mit H¹-Wasserstoffkern des 5-Phenylpropynylidenindols **16d**.

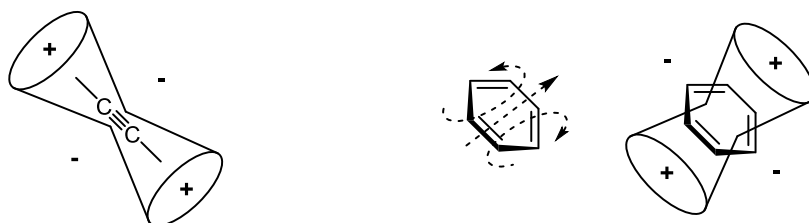


Abbildung 71: Magnetische Suszeptibilität der Dreifachbindung sowie des Phenylringes inklusive deren Anisotropiekegel.

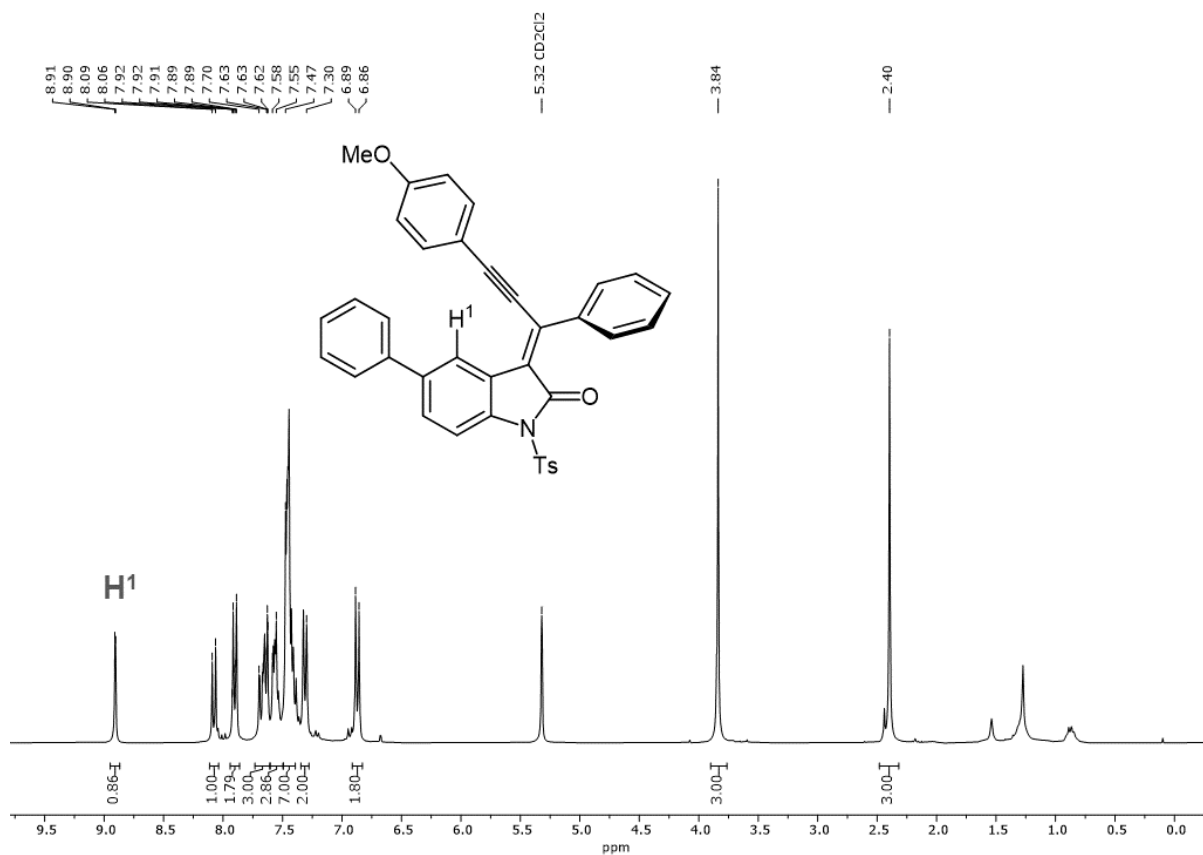


Abbildung 72: ¹H-NMR-Spektrum des (E)-5-Phenylpropynylidenindolons (**E**)-16d.

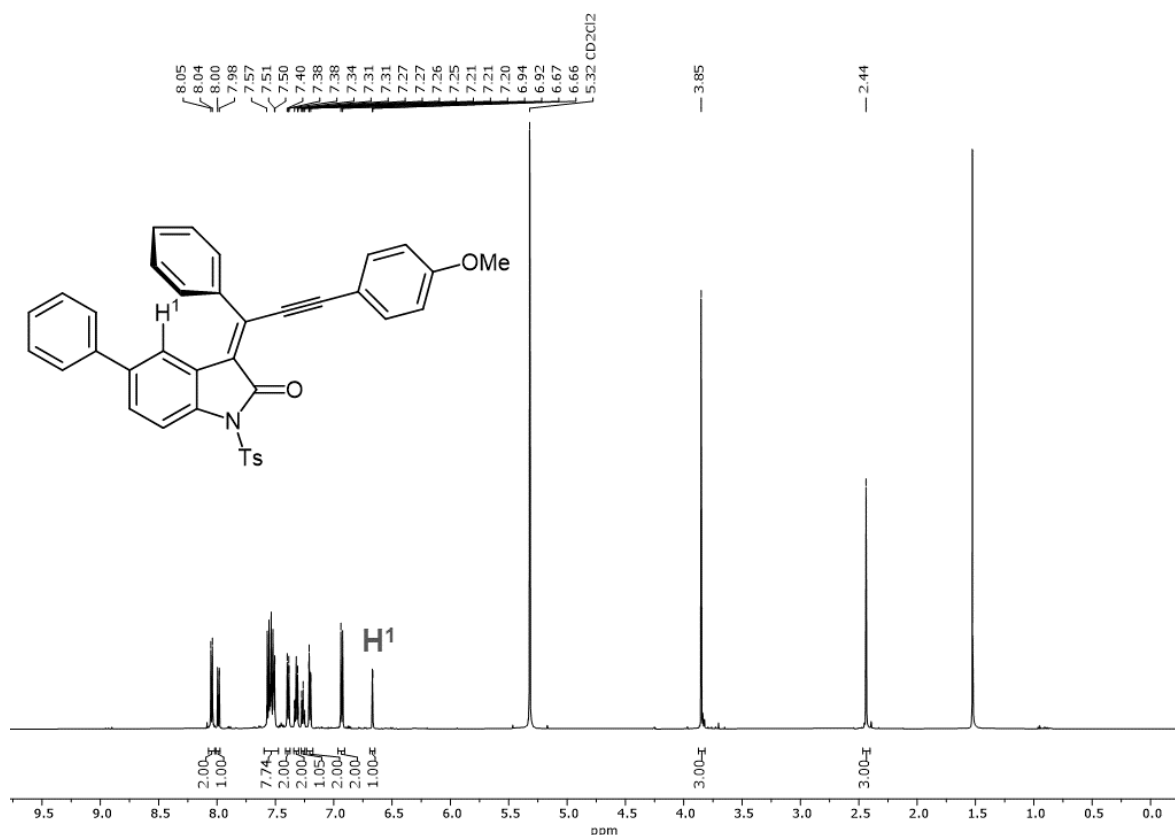


Abbildung 73: ^1H -NMR-Spektrum des (Z)-5-Phenylpropynylidenindolons (**Z**)-**16d**.

Für das (*E*)-5-Phenylpropynylidenindolon (**E**)-**16d** konnte diese räumliche Nähe der Dreifachbindung zu dem Wasserstoffatom H^1 zusätzlich durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 74). In der ORTEP-Darstellung lässt sich der vergleichsweise kurze Abstand zwischen dem Kohlenstoffatom C^4 bzw. dessen Wasserstoffatom H^1 und der Dreifachbindung zwischen C^{22} und C^{23} gut erkennen. Insgesamt kristallisieren *E*-Isomere der 5-Arylpropynylidenindole **16a–e** schneller und einfacher aus als deren *Z*-Isomere, weshalb alle genannten Verbindungen spektroskopisch in der *E*-Konfiguration analysiert wurden.

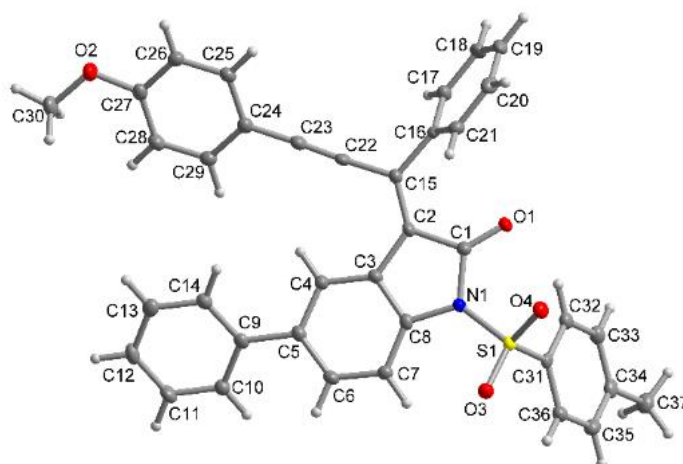


Abbildung 74: ORTEP-Darstellung des (*E*)-5-Phenylpropynylidenindolons (**E**)-**16d**.

4.2.5. Photophysikalische Eigenschaften der 5-Arylpropinyldenindolone **16a–e**

Propinyldenindolone ohne Arylsubstituenten in 5-Position zeigen intensive Festkörperemission von gelblich-oranger Farbe, welche sich laut Literatur durch Variation des Substitutionsmusters leicht beeinflussen lässt.^[106] Um dieses Phänomen weitergehend zu erforschen, wurden neben der Struktur der in dieser Arbeit synthetisierten 5-Arylpropinyldenindolone **16a–e** ebenfalls deren photophysikalische Eigenschaften untersucht. Da die *Z*-Isomere grundsätzlich nur schwer zu isolieren sind, wurden hauptsächlich die *E*-Isomere der 5-Arylpropinyldenindolone **16a–e** betrachtet. Im Falle von der Verbindung **16d** konnte dennoch das *Z*-Isomer (**Z**)-**16d** analysenrein erhalten, untersucht und mit dem korrespondierenden *E*-Isomer (**E**)-**16d** verglichen werden. Bei der Präparation aller Proben wurde auf Lichtausschluss geachtet, um der zuvor beobachteten Isomerisierung der Substanzen an Tageslicht vorzubeugen.

Zuerst wurden die Absorptionsspektren der Verbindungen (**E**)-**16a–e** sowie (**Z**)-**16d** in Dichlormethan aufgenommen (Abbildung 75). Allen Verbindungen gemein ist ein längstwelliges Absorptionsmaximum im Bereich von 400 – 410 nm sowie eine weitere Absorptionsbande im ultravioletten Bereich von rund 250 nm. Diese zweite Absorptionsbande ist bei der Verbindung (**E**)-**16e** stark bathochrom verschoben und erscheint bei einer Wellenlänge von 338 nm mit vergleichsweise hoher Intensität. Grund hierfür ist vermutlich das durch den 4-(Diphenylamino)phenylrest stark vergrößerte π -Elektronensystem des Indolonchromophors, welches in der Lage ist, längerwelliges Licht zu absorbieren. Beim direkten Vergleich der beiden Isomere (**E**)-**16d** und (**Z**)-**16d** lässt sich eine leichte bathochrome Verschiebung der Absorptionsbanden des *Z*-Isomers erkennen. Zusätzlich tritt ein hypochromer Effekt bei dem längstwelligen Absorptionsbande des *Z*-Isomers (**Z**)-**16d** auf. Die molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten ε der längstwelligen Absorptionsbanden der Verbindungen **16a–e** liegen in einem Bereich, welcher mit 12000 – 43200 L·cm⁻¹·mol⁻¹ für Propinyldenindolone typisch ist.^[106] Den größten molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten ε besitzt die Verbindung **16b** mit 43200 L·cm⁻¹·mol⁻¹.

Ebenfalls in Abbildung 75 dargestellt sind die Emissionsspektren der 5-Arylpropinyldenindolone **16a–d**, aufgenommen im Festkörper. Die klaren Emissionsbanden der Verbindungen liegen im Bereich von 570 – 607 nm. Daraus resultieren für die 5-Arylpropinyldenindolone **16a–d** vergleichsweise hohe Stokes-Verschiebungen von bis zu 8300 cm⁻¹, welche auch schon bei der ersten Generation der Propinyldenindolone von *Schönhaber* und *D'Souza* beobachtet worden sind.^[106] Die größten Stokes-Verschiebungen zeigen die beiden Isomere der Verbindung **16d** mit 8300 cm⁻¹ und 8100 cm⁻¹ für das *Z*- bzw. das *E*-Isomer.

Die großen Stokes-Verschiebungen der 5-Arylpropinylidenindolone **16a–d** lassen hierbei auf eine signifikante Änderung des Dipolmomentes durch Ladungstransfer beim Wechsel vom Grundzustand in den angeregten Zustand schließen.^[106] Von (**E**)-**16e** konnte kein Emissionsspektrum aufgenommen werden, da die Fluoreszenz der Verbindung wenig bis kaum messbar ist. Grund hierfür können die zusätzlichen Freiheitsgrade des Moleküls durch den 4-(Diphenylamino)phenylsubstituenten sein, welcher zu einer größeren Anzahl potenzieller strahlungsloser Desaktivierungspfade aus dem angeregten in den Grundzustand führt.

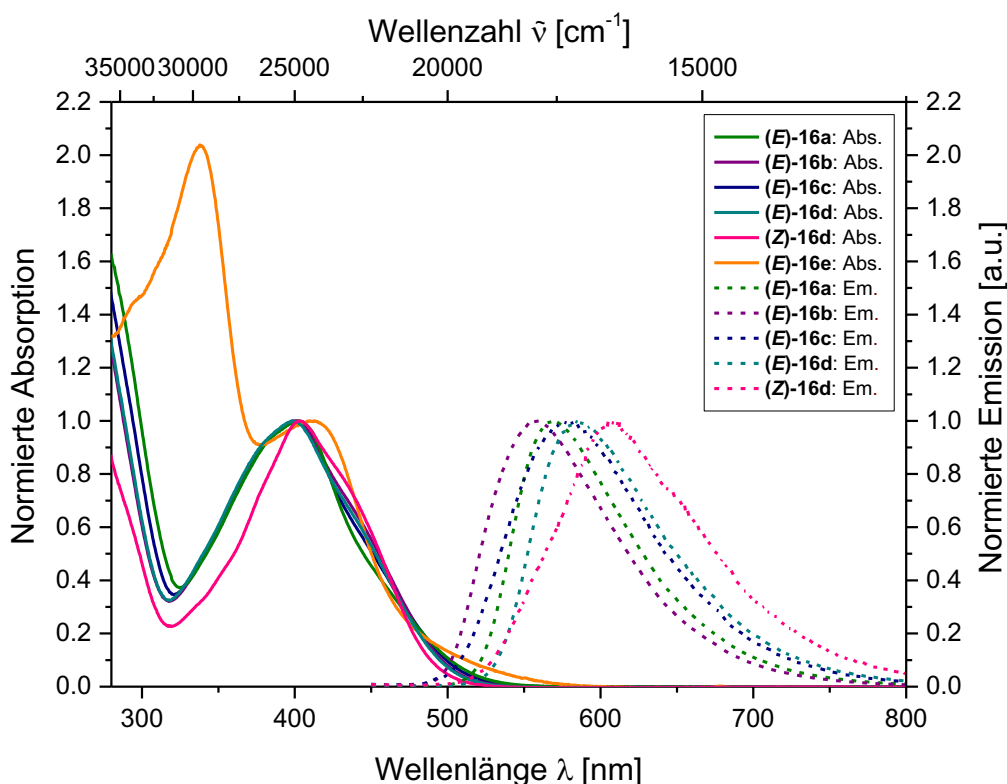


Abbildung 75: Normierte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindungen **16a–e**. UV/Vis-Absorptionsspektren aufgenommen in Dichlormethan bei $c = 10^{-5}$ M und $T = 293$ K. Emissionsspektren aufgenommen im Festkörper bei $T = 293$ K mit $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max,abs.}}$.

Die Absorptions- und Emissionsmaxima sowie die absoluten Fluoreszenzquantenausbeuten der 5-Arylpropinylidenindolone **16a–e** sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Die gemessenen absoluten Fluoreszenzquantenausbeuten Φ_f sind teilweise sehr hoch und befinden sich im Bereich von 3 – 19 %. Die höchste Fluoreszenzquantenausbeute zeigt dabei das elektronenreiche 5-(4-Methoxyphenyl)propinylidenindolon **16a**. Nennenswert ist zusätzlich der Unterschied der Fluoreszenzquantenausbeuten der beiden Isomere (**E**)-**16d** und (**Z**)-**16d**. Letzteres zeigt dabei eine um insgesamt 5 % höhere Fluoreszenzquantenausbeute als das *E*-Isomer mit einem Gesamtwert von 10 %.

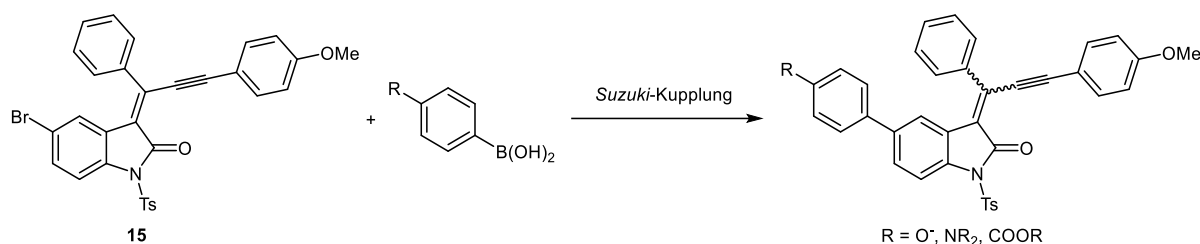
Tabelle 15: Photophysikalische Daten der 5-Arylpropinylidenindolone **16a–e**.

Verbindung	$\lambda_{\text{max,abs}}$ [nm] ^[a] (ϵ) [L·cm ⁻¹ ·mol ⁻¹]	$\lambda_{\text{max,em}}$ [nm] ^[b]	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ ^[c] [cm ⁻¹]	Fluoreszenz- quantenausbeute Φ_{F} ^[d] [%]
(E)-16a	264 (42200) 402 (22400)	570	7300	19
(E)-16b	242 (22900) 398 (43200)	559	7200	18
(E)-16c	259 (44200) 401 (23300)	582	7800	3
(E)-16d	243 (37000) 398 (19500)	586	8100	5
(Z)-16d	260 (29200) 404 (22500)	607	8300	10
(E)-16e	338 (24500) 413 (12000)	–	–	< 0.5

^[a]Absorption in Lösung, aufgenommen in Dichlormethan bei $c = 10^{-5}$ M und $T = 293$ K. ^[b]Emission im Festkörper. ^[c] $\Delta\tilde{\nu}$ bestimmt mittels $\lambda_{\text{max,abs}}$ und $\lambda_{\text{max,em}}$. ^[d]Absolute Quantenausbeute.

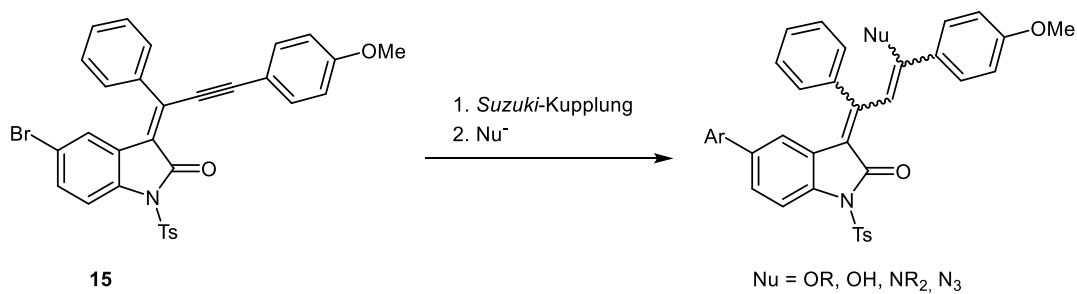
4.2.6 Ausblick 5-Arylpropinyldenindolone

Durch den direkten Vergleich der photophysikalischen Eigenschaften der synthetisierten 5-Arylpropinyldenindolone mit anderen indolbasierten Fluorophoren wie zum Beispiel den Pyranindolen, lassen sich vergleichsweise hohe Fluoreszenzquantenausbeuten und hohen Stokes-Verschiebungen feststellen. Um diese Eigenschaften näher zu untersuchen und letztendlich zu optimieren, können weitere Arylreste mittels der gezeigten Vorgehensweise an den Indolonchromophor in 5-Position geknüpft werden (Schema 65). Insbesondere elektronenreiche Substituenten führen zu hohen Fluoreszenzquantenausbeuten und bedürfen einer fortführenden Untersuchung.



Schema 65: Mögliche Synthese elektronenreicher 5-Arylpropinyldenindolone.

Ebenso untersucht werden können die Synthesen und Eigenschaften weiterer Arylallylidenindolonen mittels *Suzuki-Kupplung* und anschließender *Michael-Addition*. Die augenscheinlich intensive Lumineszenz der Produkte **17a–c** sowie deren einfache Realisierbarkeit spricht für eine tiefergehende Betrachtung dieser Substanzklasse. Vor allem einfache Sauerstoff- und Stickstoffnucleophile wie beispielsweise Alkoholate oder sekundäre Amine könnten im Anschluss leicht in eine Multikomponentenreaktion integriert werden (Schema 66).



Schema 66: Potenzielle Synthese von Arylallylidenindolonen durch eine Multikomponentenreaktion.

Neben der Erweiterung des π -Elektronensystems *via Suzuki-Kupplung*, könnten auch andere Palladium-katalysierte Kreuzkupplung wie beispielsweise *Sonogashira*- oder *Heck*-Kupplung eingesetzt werden, um eine Änderung der photophysikalischen Eigenschaften der Chromophore zu erzielen (Abbildung 76).

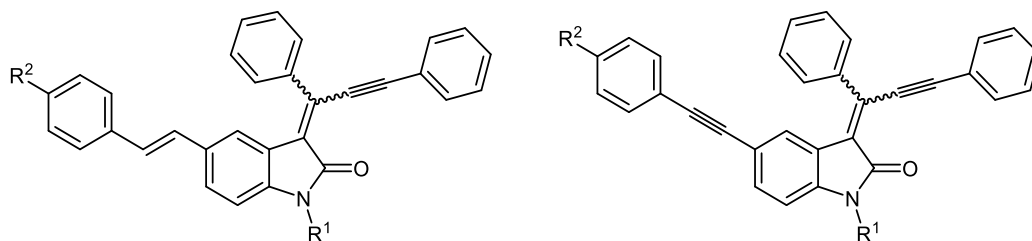


Abbildung 76: Durch *Sonogashira*- und *Heck*-Kupplung erweiterte, mögliche Propynylidenindolone.

5. Experimenteller Teil

5.1 Angaben zu allgemeinen Versuchsbedingungen und Analytik

Reaktionen, welche unter Luftausschluss mittels Schlenktechnik durchgeführt wurden, sind als solche gekennzeichnet. Reaktionen unterhalb der Raumtemperatur wurden entweder durch Kühlbäder mit einer Mischung aus Eis und Wasser (0 °C) oder mit einer Mischung aus Aceton und Trockeneis (-78 °C) gekühlt. Konventionelles Heizen erfolgte mittels Silikonölbädern. Technische Lösungsmittel für die Säulenchromatographie wurden vor dem Gebrauch destilliert. Trockene Lösungsmittel wurden mit Hilfe der Lösungsmitteltrocknungsanlage *MB-SPS 800* der Firma *M. Braun* getrocknet. Kommerziell verfügbare Substanzen wurden bei den Firmen *abcr*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Carbolution*, *Fluorochem*, *Sigma-Aldrich* und *TCI* erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Der Reaktionsfortschritt wurde qualitativ mittels Dünnschichtchromatographie an Kieselgel-beschichteten Aluminiumplatten mit Fluoreszenzindikator (254 nm) der Firma *MACHEREY-NAGEL* oder *Merck Serono KGaA* verfolgt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe der Wellenlängen 254 und 365 nm oder durch Anfärbung mit wässriger Kaliumpermanganat-Lösung.

Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie bei ca. 2 bar an Kieselgel 60 (Korngröße 0.04 – 0.063 mm) der Firma *MACHEREY-NAGEL* oder *VWR*. Hierfür wurden die Rohprodukte zuvor auf Celite 545® der Firma *Carl Roth GmbH* adsorbiert oder in organischem Lösungsmittel gelöst und mit einer Schicht Seesand direkt aufgetragen. Als Eluent wurden verschiedene Mischungen aus *n*-Hexan/Ethylacetat, Dichlormethan/Methanol oder Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol verwendet.

NMR-Spektren (¹H, ¹³C, DEPT-135) wurden auf den Geräten *Bruker Avance III 600* oder *Bruker Avance III 300* aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde CDCl₃ und CD₂Cl₂ verwendet, welche gleichzeitig den Standard bildeten (CDCl₃: δ 7.26 für ¹H-NMR und δ 77.2 für ¹³C-NMR; CD₂Cl₂: δ 5.33 für ¹H-NMR und δ 54.2 für ¹³C-NMR). Spinmultiplizitäten wurden folgendermaßen abgekürzt: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, dd: Dublett vom Dublett, m: Multiplett. Die Zuordnung der Kohlenstoffkerne erfolgte mit Hilfe der DEPT-135 Spektren. Primäre Kohlenstoffkerne wurden mit CH₃, sekundäre mit CH₂, tertiäre mit CH und quartäre mit C_{quart.} bezeichnet.

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte auf den Geräten *Finnigan MAT 8200* und *Bruker Daltronics UHR-QTOF maXis 4G* im CeMSA@HHU (Center for Molecular and Structural Analytics) an der *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*. Als Ionisationsmethoden wurden EI (Elektronenstoß-Ionisation), MALDI-TOF (Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation)

und ESI (Elektrospray-Ionisation) verwendet. Signale mit $> 10\%$ des Basissignals, Molekülsignals und charakteristische Fragmentensignale mit einer Intensität $< 10\%$ wurden angegeben.

IR-Spektren wurden mit dem Gerät *IRAffinity-1* der Firma *Shimadzu* mit ATR-Technik aufgenommen. Die Einteilung der Absorptionsbanden erfolgte in s (stark), m (mittel) und w (schwach).

Alle Schmelzpunkte wurden mittels eines *Büchi Melting Point B540* bestimmt.

Die Messung der Elementaranalysen erfolgten am *Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie* der *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* mit einem *Elementar vario MICRO cube*.

UV/Vis-Spektren wurden auf einem *UV/Vis/NIR Lambda 19 Spektrometer* der Firma *Perkin Elmer* bei einer Konzentration von ca. 10^{-5} mol/L aufgenommen. Die molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten ε wurden durch Absorptionsmessungen bei fünf verschiedenen Konzentrationen bestimmt. Emissionsspektren in Lösung und im Festkörper wurden entweder mit einem *F-7000 Spektrometer* der Firma *Perkin Elmer* oder einem *Spectrofluorometer FS5* der Firma *Edinburgh Instruments* aufgenommen. Die Konzentration der gelösten Proben betrug dabei $10^{-5} - 10^{-7}$ mol/L.

Experimente mit dynamischer Lichtstreuung wurde mit einem *3D-LS-Spektrometer* der Firma *LS Instruments* im 2D-Modus durchgeführt. Als Lichtquelle diente ein HeNe-Laser, während die Detektion des gestreuten Lichtes durch zwei Avalanche-Photodioden im Kreuzkorrelationsmodus erfolgte. Zu Beginn wurden die Proben in ein mit Decalin gefülltes Bad zur Anpassung des Brechungsindex gegeben. Dabei wurde die Temperatur mit einem *CF31 Kryo-Kompakt-Thermostat* der Firma *JULABO GmbH* inklusive *PT100 Temperaturfühler* kontrolliert und auf $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ angepasst. Die Proben wurden in *Fisherbrand*-Kulturröhrchen mit einem Außendurchmesser von 1 cm präpariert und anschließend über einen Streuwinkelbereich von 30° bis 140° in 10° -Schritten im Spektrometer vermessen. Für jeden Winkel wurden drei Messungen bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Aufnahmezeiten zwischen 10 und 60 s, je nach Streuintensität der Probe, durchgeführt. Im Anschluss wurden die Daten mit dem CONTIN-Algorithmus^[114] aus dem Computerprogramm *AfterALV v. 1.0e* analysiert.

5.2 Literaturbekannte Synthesen

Nachfolgende Substanzen wurden nach Vorschriften aus der Literatur synthetisiert:

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ^[140]

4-(4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-yl)thio)phenyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyrano[2,3-*b*]indol (**1c**)^[3]

Kalium-3-((4-(2-(4-methoxyphenyl)pyrano[2,3-*b*]indol-4-yl)phenyl)thio)propan-1-sulfonat (**1d**)^[2]

3-(2-(4-Methoxyphenyl)-4-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)pyrano[2,3-*b*]indol-9-ium-9-yl)propan-1-sulfonat (**1e**)^[3]

2-(4-Methoxyphenyl)-4-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)pyrano[2,3-*b*]indol (**2b**)^[2]

N-(2-Iodphenyl)-3-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)propiolamid (**3a**)^[2]

4-Ethynylphenylacetat (**4c**)^[124,125]

2-(4-Ethynylphenoxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**4e**)^[122,123]

4-Methoxyphenylacetylen (**4g**)^[141]

2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-yl-4-methylbenzosulfonat (**7a**)^[109,110]

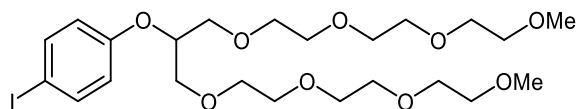
2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-ol (**7b**)^[109,110]

11-(Bromomethyl)tricosan (**8a**)^[142]

4-Brom-2-iodanilin (**11a**)^[129]

5.3 Synthesevorschriften

5.3.1 13-(4-Iodphenoxy)-2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan (5a)



5a

$C_{23}H_{39}IO_9$

[586.46]

TW094

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 2.96 g (5.50 mmol) Swallowtail-Tosylat **7a** und 30.0 mL 2-Butanon vorgelegt und 5 Minuten lang durch Einleiten von Stickstoff entgast. Danach wurden 1.10 g (5.00 mmol) 4-Iodphenol und 2.07 g (15.0 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und der Ansatz 6 d lang bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wurde die Suspension mit 50 mL Dichlormethan versetzt, über ein Celite®-Pad filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde der Rückstand auf Celite® adsorbiert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.6)).

Ausbeute: 2.61 g (4.45 mmol, 89 %) farbloses Öl.

R_f (Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.6)): 0.30.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.34 – 3.39 (m, 6H), 3.51 – 3.55 (m, 4H), 3.59 – 3.73 (m, 24H), 4.46 – 4.51 (m, 1H), 6.77 (d, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, 2H).

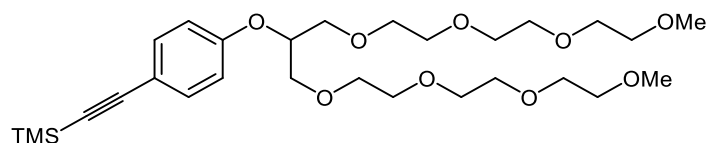
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 59.2 (CH₃), 70.6 (CH₂), 70.8 (CH₂), 70.7 (CH₂), 71.2 (CH₂), 72.1 (CH₂), 83.5 (C_{quart.}), 119.9 (CH), 138.3 (CH), 158.4 (C_{quart.}).

EI-MS (m/z (%)): 586 ([M]⁺, 4), 203 ([C₆H₆I]⁺, 27), 147 (100), 103 (45), 59 (52).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2870 (w), 2729 (w), 1653 (w), 1584 (w), 1483 (m), 1452 (w), 1400 (w), 1350 (w), 1327 (w), 1279 (w), 1240 (m), 1198 (w), 1179 (w), 1099 (s), 1042 (w), 1030 (m), 999 (m), 943 (m), 876 (w), 849 (m), 824 (m), 667 (w), 631 (w).

EA ber. für C₂₃H₃₉IO₉ [586.5]: C 47.11, H 6.70; Gef.: C 47.33, H 6.61.

5.3.2 ((4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-yl)oxy)phenyl)ethynyl)-trimethylsilan (**4b**)

**4b**C₂₈H₄₈O₉Si

[556.77]

TW096

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 3.60 g (6.13 mmol) **5a**, 43.0 mL Triethylamin, 0.086 g (0.123 mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ und 0.023 g (0.123 mmol) Kupfer(I)-Iodid vorgelegt. Anschließend wurden 0.726 g (7.36 mmol) TMSA zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h lang bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen des Ansatzes auf Raumtemperatur wurden 80 mL dest. Wasser zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (5 x 80 mL). Die organischen Phasen wurden vereint und mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen (1 x 80 mL). Danach wurde die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Rohprodukt auf Celite® adsorbiert. Es folgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel. (Eluent: Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.6)).

Ausbeute: 3.17 g (5.68 mmol, 93 %) blassgelbes Öl.

R_f (Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.6)): 0.32.

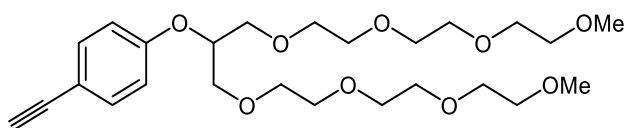
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.23 (s, 9H), 3.37 (s, 5H), 3.50 – 3.55 (m, 4H), 3.60 – 3.74 (m, 24H), 6.89 (d, ³J_{H-H} = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, 2H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 59.18 (CH₃), 70.55 (CH₂), 70.67 (CH₂), 70.75 (CH₂), 71.21 (CH₂), 72.07 (CH₂), 77.0 (CH), 92.7 (C_{quart.}), 105.3 (C_{quart.}), 115.9 (C_{quart.}), 116.2 (CH), 133.5 (CH), 158.6 (C_{quart.}).

EI-MS (m/z (%)): 556 ([M]⁺, 5), 203 ([C₆H₆I]⁺, 16), 175 (10), 147 (100), 103 (46), 59 (66).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2870 (w), 2820 (w), 2725 (w), 2361 (w), 2154 (w), 1603 (w), 1504 (m), 1452 (w), 1350 (w), 1325 (w), 1283 (w), 1246 (s), 1200 (w), 1175 (w), 1105 (s), 1043 (m), 1030 (m), 997 (w), 943 (m), 862 (s), 839 (s), 759 (m), 721 (w), 698 (w), 638 (w).

EA ber. für C₂₈H₄₈O₉Si [556.8]: C 60.40, H 8.69; Gef.: C 60.13, H 8.83.

5.3.3 13-(4-Ethynylphenoxy)-2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan (**4a**)**4a** $C_{25}H_{40}O_9$

[484.57]

TW097

In einem Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 3.11 g (5.59 mmol) **4b** und 22.0 ml Methanol vorgelegt und nach Zugabe von 3.3 mL 5 M Natronlauge für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden der Reaktionsmischung 80 mL dest. Wasser zugefügt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (4 x 80 ml). Die organischen Phasen wurden vereint und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen (1 x 80 mL). Danach wurde die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Rohprodukt auf Celite® adsorbiert. Es folgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel. (Eluent: Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.6)).

Ausbeute: 2.42 g (5.00 mmol, 89 %) farbloses Öl.

R_f (Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.6)): 0.36.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 2.98 (s, 1H), 3.36 (s, 6H), 3.50 – 3.56 (m, 4H), 3.57 – 3.75 (m, 24H), 4.51 – 4.62 (m, 1H), 6.92 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.7 Hz, 2H).

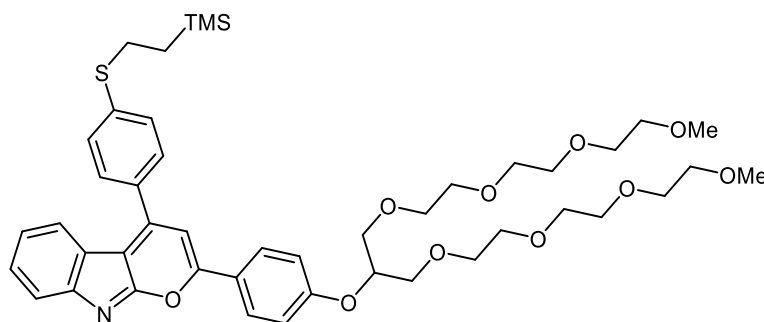
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 59.2 (CH₃), 70.6 (CH₂), 70.7 (CH₂), 70.8 (CH₂), 71.2 (CH₂), 72.1 (CH₂), 76.0 (C_{quart.}), 77.0 (CH), 83.74 (CH), 114.7 (C_{quart.}), 116.3 (CH), 133.7 (CH), 158.8 (C_{quart.}).

EI-MS (m/z (%)): 484 ([M]⁺, 5), 277 (14), 203 (16), 147 (100), 103 (46), 59 (65), 45 (10).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3242 (w), 2870 (m), 2723 (w), 2104 (w), 1786 (w), 1602 (m), 1504 (m), 1452 (w), 1350 (w), 1329 (w), 1285 (m), 1244 (s), 1200 (w), 1173 (m), 1101 (s), 1040 (m), 1030 (m), 997 (w), 943 (m), 870 (w), 837 (m), 721 (w), 696 (w), 665 (w), 644 (w).

EA ber. für C₂₅H₄₀O₉ [484.6]: C 61.97, H 8.32; Gef.: C 61.71, H 8.56.

5.3.4 2-(4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-yl)oxy)phenyl)-4-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)pyrano[2,3-*b*]indol (2a)

**2a**C₄₅H₆₁NO₁₀SSi

[836.13]

TW106

In einem ausgeheizten und sekurierten Schlenkrohr wurden 0.479 g (1.00 mmol) **3a** in 5.0 mL Triethylamin und ebenso viel 1,4-Dioxan gelöst. Danach wurden 0.035 g (0.050 mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ und 0.010 g (0.050 mmol) Kupfer(I)-Iodid zugegeben und die Lösung 5 min lang durch Einleiten von Stickstoff entgast. Zuletzt erfolgte die Zugabe von 0.073 g (0.55 mmol) **4a**, bevor die Reaktionsmischung 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt wurde. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf 90 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 21 h lang gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung zuerst mit 30 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und anschließend mit Ethylacetat extrahiert (4 x 100 mL). Anschließend wurden die vereinten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen (200 mL) und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Rohprodukt auf Celite® adsorbiert. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Eluent: Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.6)).

Ausbeute: 0.44 g (0.53 mmol, 53 %) viskoses rotes Öl.

R_f (Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.6)): 0.30.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.10 (s, 9H), 1.00 – 1.07 (m, 2H), 3.07 – 3.13 (m, 2H), 3.35 (s, 6H), 3.51 – 3.53 (m, 4H), 3.61 – 3.64 (m, 20H), 3.72 – 3.78 (m, 4H), 4.65 – 4.70 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.08 – 7.13 (m, 3H), 7.43 – 7.49 (m, 4H), 7.70 – 7.75 (m, 3H), 7.97 – 8.01 (m, 2H).

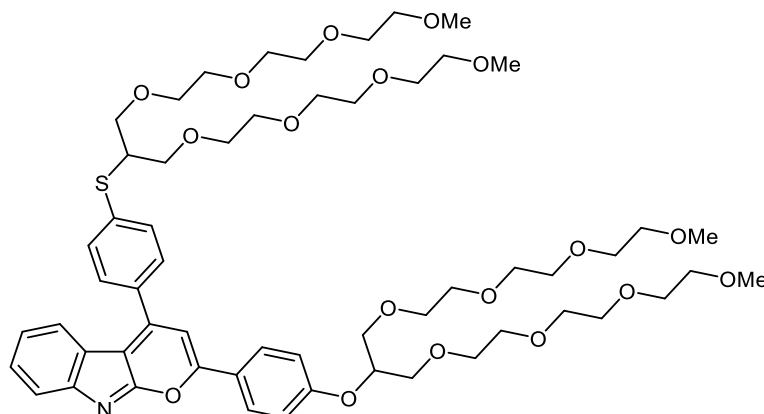
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ -1.6 (CH₃), 16.7 (CH₂), 28.8 (CH₂), 59.2 (CH₃), 70.8 – 70.5 (CH₂), 71.3 – 71.2 (CH₂), 72.1 (CH₂), 103.4 (CH), 116.7 (CH), 117.9 (C_{quart.}), 119.4 (CH), 121.4 (CH), 122.2 (CH), 122.8 (C_{quart.}), 124.6 (C_{quart.}), 127.9 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0

(CH), 132.3 (CH), 133.3 (C_{quart.}), 141.4 (C_{quart.}), 146.7 (C_{quart.}), 152.1 (C_{quart.}), 156.4 (C_{quart.}), 160.9 (C_{quart.}), 165.5 (C_{quart.}).

HRMS (ESI) (m/z) ber. für [C₄₅H₆₁NO₁₀SSi+H]⁺: 836.3864; Gef.: 836.3867.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3057 (w), 2947 (w), 2872 (w), 2723 (w), 1730 (w), 1676 (w), 1631 (w), 1603 (w), 1591 (w), 1574 (w), 1526 (m), 1503 (s), 1470 (m), 1437 (m), 1422 (m), 1395 (w), 1371 (w), 1350 (w), 1283 (w), 1246 (s), 1182 (m), 1098 (s), 1043 (m), 1028 (m), 1015 (m), 976 (w), 951 (m), 835 (s), 758 (m), 721 (m), 696 (m), 660 (w), 642 (w), 617 (w).

5.3.5 2-(4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-yl)oxy)phenyl)-4-((2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yl)thio)phenylpyrano[2,3-*b*]indol (1a)

**1a**C₅₇H₈₃NO₁₈S

[1102.34]

TW108

In einem ausgeheizten und sekurierten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 0.42 g (0.50 mmol) **2a**, 7.5 mL trockenes DMF und zehn Körnchen Molekularsieb (3 Å) vorgelegt. Anschließend wurden 0.29 g (5.0 mmol) Kaliumfluorid zugegeben, die Reaktionsmischung auf 100 °C erwärmt und 16 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 0.19 g (0.35 mmol) Swallowtail-Tosylat **7a** im Stickstoffgegenstrom zugegeben und der Ansatz 23 h lang bei 90 °C gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 50 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (4 x 100 mL). Die organischen Phasen wurden vereint, mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen (1 x 50 mL) und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Trocknungsmittel abfiltriert und das Rohprodukt auf Celite® adsorbiert. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Eluent: Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.6)).

Ausbeute: 0.21 g (0.19 mmol, 55 %) viskoses, rotes Öl.

R_f (Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.6)): 0.23.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.35 – 3.36 (m, 12H), 3.52 – 3.54 (m, 8H), 3.63 – 3.68 (m, 41H), 3.75 – 3.83 (m, 8H), 4.67 – 4.70 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.08 – 7.14 (m, 3H), 7.45 – 7.48 (m, 1H), 7.62 – 7.65 (m, 2H), 7.71 – 7.75 (m, 4H), 7.98 – 8.02 (m, 2H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 47.7 (CH), 59.1 – 59.2 (CH₃), 70.5 – 71.3 (CH₂), 72.0 (CH₂), 103.4 (CH), 115.7 (CH), 116.7 (CH), 118.0 (C_{quart.}), 119.4 (CH), 121.5 (CH), 122.2 (CH), 122.7

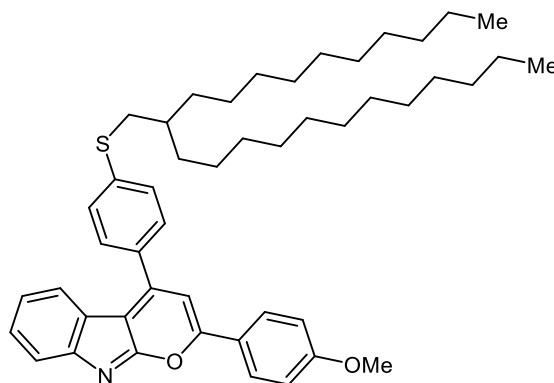
(C_{quart.}), 124.6 (C_{quart.}), 127.8 (CH), 129.1 (CH), 130.4 (CH), 131.2 (CH), 132.2 (CH), 134.5 (C_{quart.}), 139.1 (C_{quart.}), 146.6 (C_{quart.}), 152.0 (C_{quart.}), 156.5 (C_{quart.}), 160.9 (C_{quart.}), 165.4 (C_{quart.}).

HRMS (ESI) (m/z) ber. für [C₅₇H₈₃NO₁₈S+H]⁺: 1102.541; Gef.: 1102.5395.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3049 (w), 2870 (w), 2741 (w), 1701 (w), 1682 (w), 1634 (w), 1597 (w), 1574 (w), 1526 (w), 1504 (m), 1468 (w), 1454 (w), 1439 (w), 1422 (w), 1371 (w), 1350 (w), 1294 (w), 1285 (w), 1246 (m), 1184 (m), 1098 (s), 1040 (m), 1030 (m), 993 (m), 976 (w), 951 (m), 843 (m), 777 (w), 760 (m), 737 (w), 702 (w), 673 (w), 662 (w), 644 (w), 611 (w).

EA ber. für C₅₇H₈₃NO₁₈S [1102.3]: C 62.22, H 7.59, N 1.27, S 2.91; Gef.: C 62.42, H 7.68, N 1.22, S 2.72.

5.3.6 4-(4-((2-Decyltetradecyl)thio)phenyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyrano[2,3-b]indol (1b)

**1b**C₄₈H₆₅NO₂S

[720.11]

TW112

In einem ausgeheizten und sekurierten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 0.121 g (0.250 mmol) **2b**, 3.8 mL trockenes DMF und zehn Körnchen Molekularsieb (3 Å) vorgelegt. Anschließend wurden 0.145 g (2.50 mmol) Kaliumfluorid zugegeben, die Reaktionsmischung auf 100 °C erwärmt und 16 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 0.115 g (0.250 mmol) 11-(Bromomethyl)tricosan (**8a**) im Stickstoffgegenstrom zugegeben und der Ansatz 23 h lang bei 90 °C gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 40 mL dest. Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (4 x 100 mL). Die organischen Phasen wurden vereint, mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen (1 x 100 mL) und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Trocknungsmittel abfiltriert und das Rohprodukt auf Celite® adsorbiert. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat (4:1)).

Ausbeute: 0.103 g (0.143 mmol, 57 %) amorpher, roter Feststoff.

R_f ((*n*-Hexan/Ethylacetat (4:1)): 0.14.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.86 – 0.88 (m, 6H), 1.24 – 1.31 (m, 36H), 1.40 – 1.52 (m, 4H), 1.71 – 1.78 (m, 1H), 3.04 (d, ³J_{H-H} = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.01 – 7.05 (m, 3H), 7.08 – 7.12 (m, 1H), 7.44 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.52 (m, 2H), 7.70 – 7.74 (m, 3H), 7.75 – 7.78 (m, 1H), 7.99 – 8.04 (m, 2H).

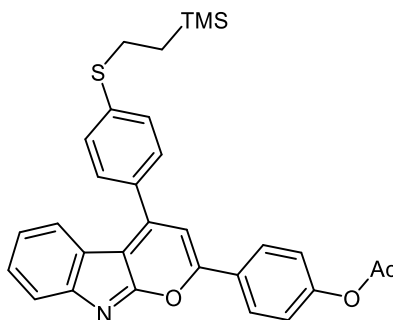
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 14.3 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.7 – 29.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 32.1 (CH₂), 37.65 (CH), 37.68 (CH₂), 55.7 (CH), 103.4 (CH), 114.8 (CH),

117.9 (C_{quart.}), 119.4 (CH), 121.4 (CH), 122.2 (CH), 122.8 (C_{quart.}), 124.4 (C_{quart.}), 127.9 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 133.2 (C_{quart.}), 141.9 (C_{quart.}), 146.8 (C_{quart.}), 152.1 (C_{quart.}), 156.5 (C_{quart.}), 162.1 (C_{quart.}), 165.5 (C_{quart.}).

HRMS (ESI) (m/z) ber. für [C₄₈H₆₅NO₂S+H]⁺: 720.4814; Gef.: 720.4816.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3001 (w), 2953 (w), 2922 (s), 2851 (m), 2733 (w), 1694 (w), 1632 (m), 1605 (m), 1597 (m), 1574 (w), 1526 (m), 1504 (s), 1468 (m), 1437 (m), 1420 (s), 1402 (w), 1371 (m), 1298 (m), 1283 (w), 1260 (m), 1246 (m), 1179 (s), 1152 (w), 1123 (m), 1111 (w), 1098 (m), 1086 (m), 1074 (w), 1030 (m), 1015 (m), 991 (w), 975 (w), 951 (w), 934 (w), 818 (m), 775 (m), 758 (s), 733 (m), 719 (m), 696 (m), 671 (w), 658 (w), 644 (w).

5.3.7 4-(4-(4-((2-(Trimethylsilyl)ethyl)thio)phenyl)pyrano[2,3-*b*]indol-2-yl)-phenylacetat (**2c**)

**2c**

[511.71]

C₃₀H₂₉NO₃SSi

AP15

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom zunächst 1.38 g (2.88 mmol) **3a** in Triethylamin (14 mL) und 1,4-Dioxan (14 mL) gelöst. Der Ansatz wurde danach 5 min mit Stickstoff entgast. Als nächstes wurde 0.101 g (0.144 mmol) PdCl₂(PPh₃)₂, 0.027 g (0.14 mmol) CuI und schließlich 0.508 g (3.17 mmol) **4c** zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei Raumtemperatur, dann 18 h bei 90 °C erhitzt und gerührt. Anschließend wurde nach Abkühlen der Lösung Ethylacetat (50 mL) und dest. Wasser (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden des Weiteren mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (2 x 100 mL) gewaschen und danach mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat (1:1)). Das Produkt wurde durch Umkristallisation in *n*-Hexan:Ethylacetat (3:1) erhalten.

Ausbeute: 0.815 g (1.59 mmol, 54 %) dunkelroter Feststoff.

R_f (*n*-Hexan/Ethylacetat (1:1)): 0.30.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.11 (s, 9 H), 1.01 – 1.07 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 3.08 – 3.14 (m, 2 H), 7.11 – 7.16 (m, 2 H), 7.29 (d, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, 2 H), 7.47 – 7.52 (m, 3 H), 7.73 – 7.81 (m, 4 H), 8.10 (d, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ -1.6 (CH₃), 16.7 (CH₂), 21.3 (CH₃), 28.7 (CH₂), 104.8 (CH), 118.7 (C_{quart}), 119.3 (CH), 121.8 (CH), 122.4 (CH), 122.5 (C_{quart}), 122.6 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 129.3 (C_{quart}), 132.9 (C_{quart}), 141.9 (C_{quart}), 146.6 (C_{quart}), 151.6 (C_{quart}), 152.9 (C_{quart}), 155.4 (C_{quart}), 165.1 (C_{quart}), 169.1 (C_{quart}).

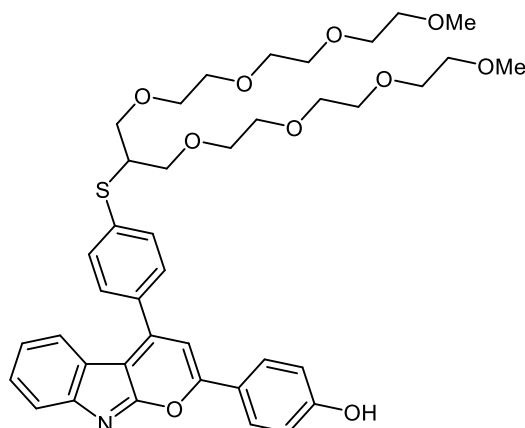
HRMS (ESI) (m/z) ber. für $[\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{SSi}+\text{H}]^+$: 512.1637; Gef.: 512.1719.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2951 (w), 1755 (m), 1636 (m), 1593 (w), 1541 (m), 1522 (s), 1503 (s), 1472 (m), 1437 (m), 1414 (m), 1368 (m), 1321 (w), 1302 (w), 1281 (w), 1256 (w), 1246 (m), 1188 (s), 1165 (s), 1125 (m), 1109 (m), 1098 (m), 1086 (m), 1070 (m), 1043 (w), 1013 (m), 976 (m), 951 (w), 910 (m), 883 (w), 837 (s), 818 (s), 799 (m), 775 (m), 756 (s), 731 (s), 718 (m), 704 (m), 692 (m), 673 (m), 656 (m), 604 (m).

EA ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{SSi}$ [511.7]: C 70.42, H 5.71, N 2.74, S 6.27; Gef.: C 70.22, H 5.79, N 2.70, S 6.20.

Smp.: 90 °C.

5.3.8 4-(4-(4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-yl)thio)phenyl)-pyrano[2,3-*b*]indol-2-yl)phenol (**1f**)

**1f**

[735.89]

 $C_{40}H_{49}NO_{10}S$

AP22

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr mit ca. 15 Körnchen aktiviertem Molekularsieb (3 Å) wurden im Stickstoffgegenstrom 0.760 g (1.49 mmol) **2b** in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (19 mL) gelöst und anschließend 0.720 g (12.4 mmol) Kaliumfluorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde danach 19 h bei 100 °C gerührt und erhitzt bevor 0.667 g, (1.24 mmol) Swallowtail-Tosylat **7a** bei Raumtemperatur zugegeben wurde. Der Ansatz wurde dann 23 h bei 90 °C gerührt und erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit folgte die Zugabe von dest. Wasser (30 mL), wobei die Lösung danach filtriert wurde. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Ethylacetat (3 x 150 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 150 mL) gewaschen. Die organischen Phasen wurden danach mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Schließlich wurde das Rohprodukt auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.3, dann 5:3:1:0.9)).

Ausbeute: 0.270 g (0.367 mmol, 30 %) rotes Öl.

R_f (Dichlormethan/Methanol (20:1)): 0.45.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.08 (s, 1 H), 3.36 (s, 6H), 3.52 – 3.55 (m, 4H), 3.65 – 3.69 (m, 21H), 3.79 – 3.81 (m, 4H), 7.18 (t, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (d, ³J_{H-H} = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (t, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.76 – 7.80 (m, 2H), 7.90 (d, ³J_{H-H} = 8.6 Hz, 2H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 1.2 (CH_2), 29.8 (CH_3), 47.6 (CH_2), 59.2 (CH_2), 70.6 (CH), 70.7 (CH), 70.8 (CH), 70.8 (CH), 70.9 (CH), 71.0 (CH), 72.1 (CH), 103.8 (CH_2), 116.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 117.4 (CH_2), 118.3 (CH_2), 121.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 122.0 (CH), 122.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 122.3 (CH), 128.7 (CH_2), 128.9 (CH), 129.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 130.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 134.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 139.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 149.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 158.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 161.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

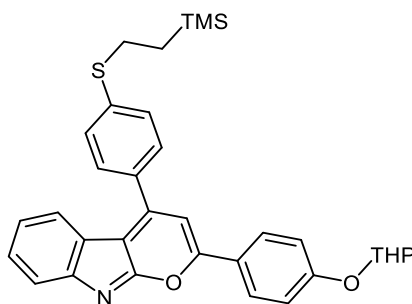
ESI-MS (m/z (%)): 736.7 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI) (m/z) ber. für $[\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{NO}_{10}\text{S}+\text{H}]^+$: 736.3150; Gef.: 736.3152.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3138 (w), 3076 (w), 2871 (m), 2814 (w), 2683 (w), 2598 (w), 2490 (w), 2423 (w), 1632 (m), 1605 (m), 1589 (m), 1574 (w), 1526 (m), 1506 (m), 1468 (m), 1441 (m), 1429 (m), 1379 (m), 1352 (w), 1327 (w), 1288 (m), 1242 (m), 1211 (w), 1196 (m), 1177 (s), 1099 (s), 1086 (s), 1028 (m), 1015 (m), 978 (m), 957 (m), 934 (w), 864 (w), 820 (m), 775 (m), 756 (m), 741 (w), 719 (w), 704 (m), 675 (w), 660 (w), 642 (w), 629 (w).

EA ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{NO}_{10}\text{S}$ [735.9]: C 65.29, H 6.71, N 1.90, S 4.36; Gef.: C 65.01, H 6.31, N 1.87, S 3.98.

5.3.9 2-(4-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-4-(4-((2-(trimethylsilyl)ethyl)-thio)phenyl)pyrano[2,3-*b*]indol (**2d**)

**2d**

[553.79]

 $C_{33}H_{35}NO_3SSi$

AP13

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom zuerst 0.24 g (0.50 mmol) **3a** in Triethylamin (2.5 mL) und 1,4-Dioxan (2.5 mL) gelöst und die Lösung danach für 5 min mit Stickstoff entgast. Als Nächstes folgte die Zugabe von 0.018 g (0.025 mmol) $PdCl_2(PPh_3)_2$, 0.0048 g (0.025 mmol) CuI und schließlich 0.111 g (0.550 mmol) **4e**. Der Ansatz wurde anschließend für 4 h bei Raumtemperatur und 18 h bei 90 °C gerührt. Danach wurde zu der Lösung Ethylacetat (50 mL) und dest. Wasser (50 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinten organischen Phasen mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (2 x 100 mL) gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach Adsorption auf Celite® wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat (1:1)). Schließlich wurde das Produkt durch Umkristallisation in *n*-Hexan/Ethylacetat (3:1) erhalten.

Ausbeute: 0.201 g (0.363 mmol, 73 %) oranger Feststoff.

R_f (*n*-Hexan/Ethylacetat (1:1)): 0.36.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.11 (s, 9H), 1.01 – 1.07 (m, 2H), 1.60 – 1.79 (m, 3H), 1.88 – 1.95 (m, 2H), 1.97 – 2.08 (m, 1H), 3.08 – 3.13 (m, 2H), 3.62 – 3.69 (m, 1H), 3.85 – 3.94 (m, 1H), 5.53 (t, 1H), 7.07 – 7.14 (m, 2H), 7.17 – 7.20 (m, 2H), 7.44 – 7.50 (m, 3H), 7.72 – 7.78 (m, 4H), 8.02 (d, $^3J_{H-H} = 8.7$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ -1.5 (CH_3), 16.9 ($C_{quart.}$), 18.8 (CH_2), 25.3 (CH_2), 29.0 (CH_2), 30.0 (CH_2), 62.3 (CH_2), 80.0 (CH), 97.0 ($C_{quart.}$), 103.7 (CH_2), 117.2 (CH), 119.3 (CH), 121.6 (CH), 122.3 (CH), 122.6 (CH), 123.0 ($C_{quart.}$), 125.0 (CH), 127.9 (CH), 128.1 ($C_{quart.}$), 129.0 (CH),

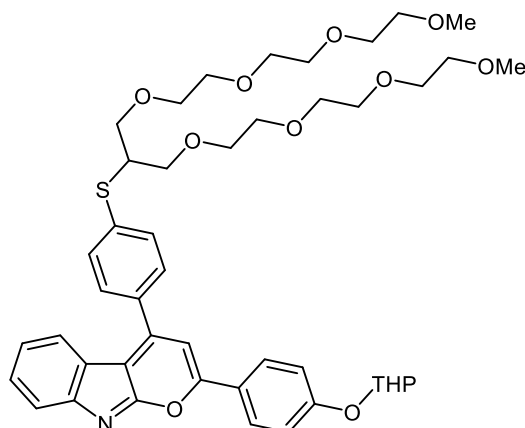
129.1 (CH), 133.4 (C_{quart.}), 141.7 (C_{quart.}), 156.8 (C_{quart.}), 159.9 (C_{quart.}), 170.9 (C_{quart.}), 173.3 (C_{quart.}).

HRMS (ESI) (m/z) ber. für [C₃₃H₃₅NO₃SSi+H]⁺: 554.2107; Gef.: 554.2180.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3046 (w), 2941 (w), 2922 (w), 2852 (w), 1632 (m), 1607 (w), 1593 (m), 1522 (s), 1504 (s), 1468 (m), 1441 (s), 1422 (s), 1379 (m), 1346 (w), 1327 (w), 1285 (w), 1240 (s), 1196 (m), 1177 (m), 1146 (w), 1128 (w), 1101 (m), 1072 (m), 1063 (m), 1032 (s), 1007 (m), 957 (w), 939 (w), 920 (w), 905 (w), 876 (m), 858 (m), 820 (s), 806 (m), 777 (m), 760 (s), 750 (m), 721 (m), 706 (m), 694 (m), 677 (w), 640 (w), 613 (m).

EA ber. für C₃₃H₃₅NO₃SSi [553.8]: C 71.57, H 6.37, N 2.53, S 5.79; Gef.: C 71.65, H 6.39, N 2.58, S 5.84.

Smp.: 135 °C.

5.3.10 4-(4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxapentacosan-13-yl)thio)phenyl)-2-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)pyrano[2,3-b]indol (1h)
**1h**

[819.37]

C₄₅H₅₇NO₁₁S

AP27

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr mit ca. 15 Körnchen aktiviertem Molekularsieb (3 Å) wurden im Stickstoffgegenstrom 0.614 g (1.20 mmol) **2d** in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (15 mL) gelöst und anschließend 0.581 g (10.0 mmol) Kaliumfluorid zugegeben. Der Ansatz wurde danach 19 h bei 100 °C gerührt, bevor zu der Lösung 0.539 g (1.00 mmol) Swallowtail-Tosylat **7a** bei Raumtemperatur hinzugefügt wurde. Darauf folgend wurde die Reaktionsmischung für weitere 23 h bei 90 °C gerührt und erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde dest. Wasser (30 mL) zugegeben und die überständigen Reste abfiltriert. Die wässrige Phase wurde als Nächstes mit Ethylacetat (3 x 150 mL) extrahiert und die organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 150 mL) gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.3, dann 5:3:1:0.9)).

Ausbeute: 0.645 g (0.786 mmol, 79 %) rotes, viskoses Öl.

R_f (Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.3)): 0.48.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.66 – 1.74 (m, 3H), 1.88 – 1.92 (m, 2H), 2.00 – 2.04 (m, 1H), 3.37 (s, 6 H), 3.52 – 3.54 (m, 4H), 3.62 – 3.68 (m, 21H), 3.78 – 3.82 (m, 4H), 3.84 – 3.87 (m, 1H), 3.88 – 3.90 (m, 1H), 5.54 (t, ³J_{H-H} = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (t, ³J_{H-H} = 6.0 Hz, 1H), 7.19 (d, ³J_{H-H} = 9.4 Hz, 1H), 7.32 (d, ³J_{H-H} = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, ³J_{H-H} = 8.5 Hz, 2H), 7.73 – 7.76 (m, 2H), 7.81 (d, ³J_{H-H} = 8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, ³J_{H-H} = 8.9 Hz, 2H).

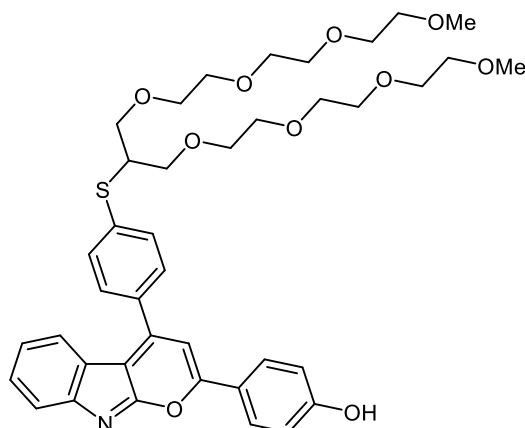
ESI-MS (m/z (%)): 820.4 ($[M+H]^+$, 50).

HRMS (ESI) (m/z) ber. für $[C_{45}H_{57}NO_{11}S+H]^+$: 820.3725; Gef.: 820.3726.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3049 (w), 2938 (w), 2868 (w), 1697 (w), 1634 (m), 1603 (m), 1541 (m), 1526 (m), 1504 (s), 1468 (m), 1439 (m), 1422 (m), 1371 (m), 1356 (m), 1323 (w), 1283 (m), 1240 (s), 1194 (m), 1177 (s), 1098 (s), 1049 (m), 1036 (s), 1022 (m), 955 (s), 916 (s), 872 (m), 820 (s), 777 (m), 758 (m), 735 (m), 704 (m), 640 (m).

EA ber. für $C_{45}H_{57}NO_{11}S$ [819.4]: C 65.91, H 7.01, N 1.71, S 3.91; Gef.: C 66.06, H 6.53, N 1.79, S 4.22.

5.3.11 Alternative Synthese von 4-(4-((2,5,8,11,15,18,21,24-Octaoxa-pentacosan-13-yl)thio)phenyl)pyrano[2,3-*b*]indol-2-yl)phenol (**1f**)

**1f**

[735.89]

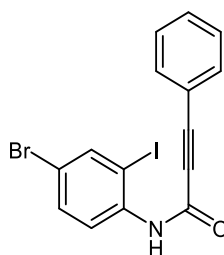
C₄₀H₄₉NO₁₀S

TW235

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr wurden 0.840 g (1.02 mmol) **1h** und 0.019 g (1.02 mmol) 4-Toluolsulfonsäure Monohydrat in Methanol (1.5 mL) und Wasser (2.0 mL) gelöst und bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsmischung Dichlormethan (50 mL) beigelegt und die organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden daraufhin vereint und mit Dichlormethan (2 x 100 mL) extrahiert, bevor die organischen Phasen vereint, mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet wurden. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt zweifach säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.3, dann 5:3:1:0.9)).

Ausbeute: 0.136 g (0.186 mmol, 18 %) rotes Öl.

Analytische Daten siehe Kapitel 5.3.8.

5.3.12 N-(2-Iod-4-bromphenyl)-3-phenylpropiolamid (3b)**3b**

[426.05]

 $C_{15}H_9BrINO$

HP66

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 11.9 g (40.0 mmol) **11a** und 23.1 g (36.4 mmol) T3P® vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Vorsichtig wurden 5.31 g (36.4 mmol) Phenylpropionsäure zugegeben, 1 h bei 0 °C und dann 18 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde Dichlormethan (50 mL) zugegeben. Die Lösung wurde mit 1 M HCl (2 x 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (1 x 100 mL) extrahiert; die vereinten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch Waschen mit heißem *n*-Hexan (4 x 50 mL) erhalten.

Ausbeute: 12.1 g (28.5 mmol, 72 %) farbloser Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (t, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.62 (d, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.17 (d, ³J_{H-H} = 8.8 Hz, 1H).

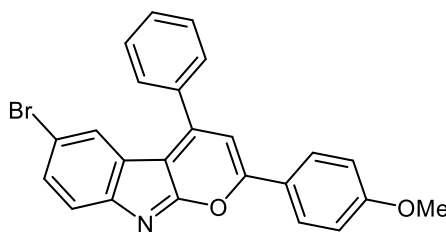
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 83.14 (C_{quart.}), 87.03 (C_{quart.}), 89.77 (C_{quart.}), 119.73 (C_{quart.}), 123.1 (CH), 128.8 (CH), 130.8 (CH), 132.5 (CH), 132.9 (CH), 137.2 (C_{quart.}), 140.8 (CH), 151.0 (C_{quart.}).

ESI-MS (*m/z* (%)): 428 ([M]⁺(⁸¹Br), 100).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3223 (w), 2210 (w), 1624 (m), 1501 (s), 1456 (m), 1368 (m), 1300 (m), 1236 (m), 1186 (m), 1086 (w), 1067 (w), 974 (m), 914 (w), 860 (m), 820 (m), 779 (m), 754 (s), 685 (s).

EA ber. für C₁₅H₉BrINO [426.1]: C 42.29, H 2.13, N 3.29; Gef.: C 42.26, H 2.05, N 3.14.

Smp.: 168 °C.

5.3.13 6-Brom-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenylpyrano[2,3-*b*]indol (1k)**1k**

[430.30]

 $C_{24}H_{16}BrNO_2$

TM11, TM16, TM43

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom zunächst 0.213 g (0.50 mmol) **3b** in Triethylamin (2.5 mL) und 1,4-Dioxan (2.5 mL) gelöst und anschließend mit einem schwachen Stickstoffgegenstrom für 15 min entgast. Daraufhin wurde 0.073 g (0.55 mmol) **4g** und ein Katalysatorgemisch von 0.012 g (0.025 mmol) $Pd_2(dba)_3$ und 0.005 g (0.05 mmol) CuI hinzugegeben. Weiter wurde der Reaktionsansatz für 4 h bei RT, dann 18 h bei 60 °C erhitzt und gerührt. Im Anschluss wurde ges. Natriumchlorid-Lösung (50 mL) und Dichlormethan (50 mL) zugeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung (2 x 50 mL) gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Danach wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.4)). Nach Umkristallisation in Ethylacetat (20 mL) konnte das Produkt in reiner Form isoliert werden.

Ausbeute: 0.112 g (0.26 mmol, 52 %) roter Feststoff.

R_f (Petrolether/Ethylacetat/Dichlormethan/Methanol (5:3:1:0.4)): 0.63.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.87 (s, 3H), 6.70 (d, $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz, 1H), 6.94 – 6.97 (m, 2H), 7.37 (dd, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz, $^4J_{H-H} = 2.0$ Hz, 1H), 7.43 – 7.45 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.58 – 7.61 (m, 2H), 7.64 – 7.67 (m, 2H), 8.69 (d, $^4J_{H-H} = 2.0$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 55.6 (CH₃), 91.0 (C_{quart.}), 107.9 (C_{quart.}), 110.6 (CH), 110.6 (C_{quart.}), 114.1 (CH), 114.6 (CH), 114.7 (C_{quart.}), 126.3 (C_{quart.}), 127.0 (CH), 128.1 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 131.9 (CH), 134.2 (CH), 134.8 (C_{quart.}), 136.4 (C_{quart.}), 139.2 (C_{quart.}), 161.4 (C_{quart.}).

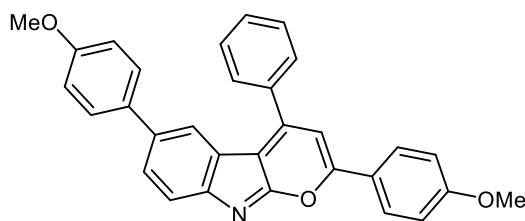
ESI-MS (m/z (%)): 432.2 ([M+H]⁺(⁸¹Br), 100), 430.3 [M+H]⁺(⁷⁹Br), 97).

HRMS (ESI) (m/z) ber. für $[C_{24}H_{16}^{79}BrNO_2+H]^+$: 430.0437; Gef.: 430.0434.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3156 (w), 2955 (w), 2926 (w), 2832 (w), 2363 (w), 2180 (w), 1688 (s), 1614 (m), 1603 (w), 1553 (m), 1508 (s), 1493 (w), 1462 (m), 1439 (m), 1414 (w), 1379 (w), 1287 (m), 1263 (m), 1246 (s), 1209 (s), 1169 (s), 1121 (w), 1105 (m), 1078 (w), 1063 (m), 1051 (m), 1036 (m), 989 (w), 899 (w), 858 (m), 829 (s), 797 (s), 764 (s), 727 (m), 694 (s), 683 (m), 635 (s), 615 (m).

EA ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ [430.3]: C 66.99, H 3.75, N 3.26; Gef.: C 66.75, H 3.86, N 3.13.

Smp.: 173 °C.

5.3.14 2,6-Bis(4-methoxyphenyl)-4-phenylpyrano[2,3-*b*]indol (10a)**10a**

[457.53]

 $C_{31}H_{23}NO_3$

TM50

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 0.129 g (0.300 mmol) **5** in Tetrahydrofuran (4.8 mL) und dest. Wasser (1.2 mL) gelöst, 0.195 g (0.600 mmol) Cs_2CO_3 hinzugegeben und das Gemisch durch Einleiten von Argon mithilfe einer Spritzenkanüle 10 min entgast. Anschließend wurden unter Argongegenstrom 0.017 g (0.015 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ und 0.050 g (0.33 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure eingesetzt und 18 h bei 70 °C gerührt. Nach verstrichener Reaktionszeit wurde der Ansatz mit dest. Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Mithilfe von ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) wurden die zuvor vereinten organischen Phasen gewaschen. Die wässrige Phase wurde erneut mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert und sämtliche organische Phasen nochmals vereinigt. Danach wurde das Rohprodukt mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach der anschließenden Filtration wurde die Lösung auf Celite® adsorbiert und eine säulenchromatographische Reinigung durchgeführt. Als Eluent wurde hierbei ein Gemisch von *n*-Hexan/Aceton (3:1) verwendet. Der Feststoff wurde anschließend mit *n*-Pentan versetzt und im Ultraschallbad homogenisiert. Daraufhin wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das Produkt analysenrein erhalten.

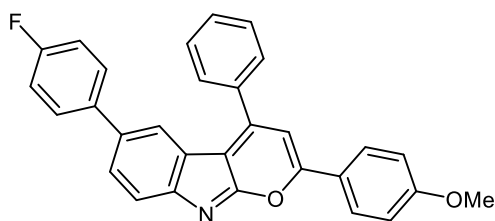
Ausbeute: 0.045 g (0.099 mmol, 33 %) dunkelroter Feststoff.

R_f (*n*-Hexan/Aceton (3:1)): 0.30.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.95 (d, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz, 2H), 7.02 – 7.07 (m, 3H), 7.43 (d, $^3J_{H-H} = 8.4$ Hz, 2H), 7.61 – 7.68 (m, 4H), 7.76 (d, $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 – 7.88 (m, 3H), 8.03 (d, $^3J_{H-H} = 8.6$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 55.5 (CH₃), 55.7 (CH₃), 103.6 (CH), 114.2 (CH), 114.3 (CH), 114.8 (CH), 118.4 (C_{quart.}), 119.4 (CH), 120.4 (CH), 123.3 (C_{quart.}), 124.3 (C_{quart.}), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 130.5 (CH), 134.4 (C_{quart.}), 134.6 (C_{quart.}), 136.8 (C_{quart.}), 147.5 (C_{quart.}), 151.1 (C_{quart.}), 156.7 (C_{quart.}), 158.8 (C_{quart.}), 162.2 (C_{quart.}), 165.7 (C_{quart.}).

ESI-MS (m/z (%)): 457 ($[M]^+$, 100).

5.3.15 6-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenylpyrano[2,3-*b*]indol (10b)**10b**

[445.49]

 $C_{30}H_{20}FNO_2$

TM49

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 0.129 g (0.300 mmol) **5** in Tetrahydrofuran (4.8 mL) und dest. Wasser (1.2 mL) gelöst, 0.195 g (0.600 mmol) Cs_2CO_3 hinzugegeben und durch Einleiten von Argon mithilfe einer Spritzenkanüle 10 min entgast. Anschließend wurden unter Argongegenstrom 0.017 g (0.015 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ und 0.046 g (0.33 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure eingesetzt und 18 h bei 70 °C gerührt. Nach verstrichener Reaktionszeit wurde der Ansatz mit dest. Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Mithilfe von ges. Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) wurden die zuvor vereinten organischen Phasen gewaschen. Die wässrige Phase wurde erneut mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert und sämtliche organische Phasen nochmals vereinigt. Danach wurde das Rohprodukt mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach der anschließenden Filtration wurde die Lösung auf Celite® adsorbiert und eine säulenchromatographische Reinigung durchgeführt. Als Eluent wurde hierbei ein Gemisch von *n*-Hexan/Aceton (3:1) verwendet. Der Feststoff wurde anschließend mit *n*-Pentan versetzt und im Ultraschallbad homogenisiert. Daraufhin wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das Produkt analysenrein erhalten.

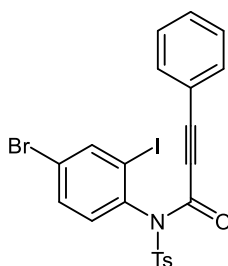
Ausbeute: 0.046 g (0.103 mmol, 34 %) dunkelroter Feststoff.

R_f (*n*-Hexan/Aceton (3:1)): 0.32.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.91 (s, 3H), 7.03 – 7.13 (m, 6H), 7.42 – 7.47 (m, 2H), 7.63 – 7.68 (m, 3H), 7.82 – 7.88 (m, 3H), 8.04 – 8.07 (m, 2H), 8.10 – 8.15 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 55.7 (CH₃), 104.2 (CH), 114.6 (CH), 114.9 (CH), 115.6 (CH), 115.9 (C_{quart.}), 119.4 (C_{quart.}), 120.6 (CH), 122.9 (C_{quart.}), 123.9 (C_{quart.}), 128.2 (CH), 128.3 (C_{quart.}), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 130.8 (CH), 132.2 (C_{quart.}), 134.1 (C_{quart.}), 136.5 (C_{quart.}), 137.9 (C_{quart.}), 137.9 (C_{quart.}), 157.4 (C_{quart.}), 162.5 (C_{quart.}).

ESI-MS (*m/z* (%)): 445 ($[M]^+$, 100).

5.3.16 *N*-(2-Iod-4-Bromphenyl)-3-phenyl-*N*-tosylpropiolamid (**14a**)**14a**

[580.23]

 $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrINO}_3\text{S}$

HP44

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 5.88 g (13.8 mmol) **3b** in THF (70 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Langsam wurden 0.66 g (16.6 mmol) Natriumhydrid zugegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde 2.90 g (15.2 mmol) Tosylchlorid zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde dann mit destilliertem Wasser (100 mL) versetzt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung (2 x 100 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch Waschen mit heißem *n*-Hexan (4 x 50 mL) erhalten.

Ausbeute: 6.83 g (11.8 mmol, 85 %) beiger Feststoff.

R_f (*n*-Hexan/Ethylacetat (5:1)): 0.52.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 2.44 (s, 3H), 7.09 – 7.10 (m, 2H), 7.23 – 7.27 (m, 3H), 7.34 – 7.38 (m, 3H), 7.58 – 7.60 (m, 1H), 8.03 – 8.05 (m, 2H), 8.14 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.2$ Hz, 1H).

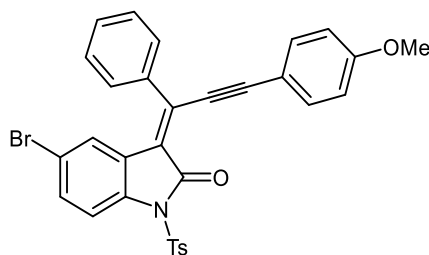
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 21.9 (CH₃), 81.9 (C_{quart.}), 93.9 (C_{quart.}), 103.5 (C_{quart.}), 119.0 (C_{quart.}), 124.7 (C_{quart.}), 128.8 (CH), 129.6 (CH), 130.1 (CH), 131.3 (CH), 132.5 (CH), 132.7 (CH), 133.0 (CH), 135.5 (C_{quart.}), 138.9 (C_{quart.}), 142.5 (CH), 146.0 (C_{quart.}), 151.7 (C_{quart.}).

ESI-MS (*m/z* (%)): 582 ([M+H]⁺(⁸¹Br), 100).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3765 (w), 2199 (w), 1680 (m), 1593 (w), 1456 (m), 1366 (m), 1275 (m), 1173 (s), 1153 (s), 1082 (m), 1042 (m), 970 (m), 908 (w), 876 (w), 806 (m), 766 (s), 741 (s), 716 (s), 702 (s), 691 (s), 664 (s), 652 (m).

EA ber. für C₂₂H₁₅BrINO₃S [580.2]: C 45.54, H 2.61, N 2.41, S 5.53; Gef.: C 45.72, H 2.47, N 2.42, S 5.80.

Smp.: 185 °C.

5.3.17 (Z)-5-Brom-3-(3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-yn-1-yliden)-1-tosylindolin-2-on (15)**15**

[583.05]

C₃₁H₂₂BrNO₄S

TW170

In einem ausgeheiztem und sekurierten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 2.90 g (5.00 mmol) **14a**, 6.46 g (50.0 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin, trockenes THF (50 mL) und 0.661 g (5.00 mmol) **4g** vorgelegt. Mittels einer Kanüle wurde die Lösung 5 min. lang durch Einleitung von Stickstoff entgast. Anschließend wurden 0.175 g (0.25 mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ und 0.048 g (0.25 mmol) CuI zugegeben und die Reaktion 17 h bei RT gerührt. Nach Beenden der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdekantiert und der verbleibende, gelbe Feststoff mit THF (20 mL) resuspendiert. Nach einmaliger Wiederholung des Vorganges wurde der Feststoff in Dichlormethan gelöst (50 mL), mit dest. Wasser (3 x 100 mL) sowie ges. Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Dichlormethan aufgenommen und das Produkt durch Fällung in *n*-Pentan erhalten.

Ausbeute: 1.46 g (2.49 mmol, 50 %) gelber Feststoff.

R_f (*n*-Hexan/Ethylacetat (1:1)): 0.49.

¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): δ 2.44 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.54 (d, ⁴J_{H-H} = 2.1 Hz, 1H), 6.90 – 6.96 (m, 2H), 7.34 – 7.41 (m, 3H), 7.43 – 7.49 (m, 2H), 7.50 – 7.59 (m, 5H), 7.84 (d, ³J_{H-H} = 8.8 Hz, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 2H).

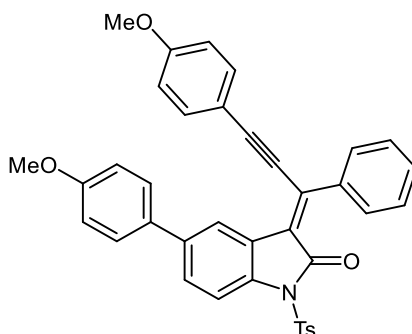
¹³C-NMR (151 MHz, CD₂Cl₂): δ 22.1 (CH₃), 56.0 (CH₃), 91.7 (C_{quart.}), 111.0 (C_{quart.}), 114.8 (CH), 114.9 (CH), 115.3 (CH), 117.3 (C_{quart.}), 125.4 (C_{quart.}), 126.3 (C_{quart.}), 126.5 (C_{quart.}), 128.35 (CH), 128.4 (CH), 130.0 (CH), 130.4 (CH), 130.5 (CH), 132.8 (CH), 135.1 (CH), 136.0 (C_{quart.}), 136.5 (C_{quart.}), 137.1 (C_{quart.}), 137.8 (C_{quart.}), 146.6 (C_{quart.}), 162.1 (C_{quart.}), 164.2 (C_{quart.}).

EI-MS (*m/z* (%)): 583 ([M]⁺, 1), 349 (12), 278 (15), 277 (12), 167 (16), 149 (69).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2976 (w), 2166 (m), 1732 (m), 1603 (m), 1562 (m), 1508 (m), 1491 (w), 1454 (m), 1439 (m), 1418 (w), 1379 (m), 1339 (w), 1306 (m), 1296 (m), 1277 (m), 1254 (m), 1240 (m), 1171 (s), 1148 (m), 1111 (m), 1092 (m), 1060 (s), 1028 (m), 980 (m), 953 (m), 928 (m), 918 (m), 841 (m), 810 (s), 800 (m), 772 (m), 758 (m), 704 (s), 662 (s).

EA ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4\text{S}$ [583.1]: C 63.70, H 3.79, N 2.40, S 5.49; gef.: C 63.44, H 3.70, N 2.28, S 5.40.

Smp.: Zersetzung ab 180 °C.

5.3.18 (*E*)-5-(4-Methoxyphenyl)-3-(3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-yn-1-ylidene)-1-tosylindolin-2-on ((*E*)-16a)**16a**

[611.71]

 $C_{38}H_{29}NO_5S$

TW243

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 0.146 g (0.250 mmol) **15**, 0.015 g (0.013 mmol) $Pd(PPh_3)_4$, 0.244 g (0.750 mmol) Cs_2CO_3 sowie 0.042 g (0.28 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure vorgelegt und anschließend trockenes 1,4-Dioxan (2.0 mL) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung für 2 h bei 100 °C gerührt und nach abkühlen auf Raumtemperatur mit 50 mL 1,4-Dioxan versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss wurde das Rohprodukt in wenig Dichlormethan gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Dichlormethan). Das erhaltene, rohe *E/Z*-Produktgemisch wurde zuletzt in *n*-Hexan/Aceton umkristallisiert, abfiltriert, in Dichlormethan aufgenommen und in *n*-Pentan gefällt um das reine *E*-Isomer als orangen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 0.028 g (0.046 mmol, 18 %) oranger Feststoff.

R_f (Dichlormethan): 0.85.

¹H-NMR (600 MHz, CD_2Cl_2): δ 2.39 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.88 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 2H), 7.31 (d, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 – 7.49 (m, 5H), 7.52 – 7.60 (m, 4H), 7.63 (dd, $^4J_{HH} = 2.0$, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H), 7.86 – 7.92 (m, 2H), 8.04 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H), 8.85 (d, $^4J_{HH} = 2.0$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ 21.8 (CH₃), 55.61 (CH₃), 55.66 (CH₃), 91.5 (C_{quart}), 109.6 (C_{quart}), 113.6 (CH), 114.0 (C_{quart}), 114.4 (CH), 114.5 (CH), 121.8 (CH), 124.7 (C_{quart}), 125.0 (C_{quart}), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 133.3 (C_{quart}), 134.2 (CH), 135.1 (C_{quart}), 135.7 (C_{quart}), 136.7 (C_{quart}), 137.2 (C_{quart}), 137.2 (C_{quart}), 145.4 (C_{quart}), 159.4 (C_{quart}), 161.4 (C_{quart}), 164.4 (C_{quart}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 611 ($[M]^+$, 13), 548 (20), 547 (61), 532 (17), 458 (21), 457 ($[M-Ts]^+$, 76), 456 (35), 442 (32), 441 (13), 429 ($[M-C_{13}H_{10}O]^+$, 10), 428 (32), 414 (13), 413 (10), 342 (10), 341 (14), 278 (33), 228 (18), 207 (20), 176 (17), 171 (17), 155 (31), 139 (100), 135 (19), 123 (39), 111 (21), 97 (22), 95 (15), 92 (22), 91 (91), 85 (14), 83 (14), 79 (13), 77 (21), 71 (21), 69 (17), 65 (31), 65 (31), 64 (27), 57 (28), 55 (13), 48 (14).

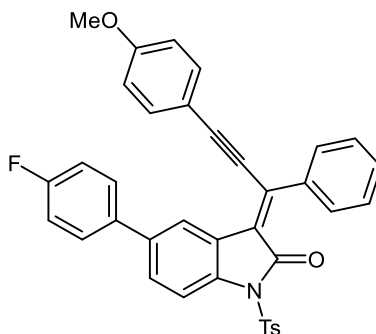
HRMS (ESI) (m/z) ber. für $[C_{38}H_{29}NO_5S+H]^+$: 612.1839; Gef.: 612.1832.

HPLC (Wasser/Acetonitril): 99 % (8.1 min).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2922 (m), 2853 (w), 2170 (w), 1732 (m), 1603 (m), 1564 (m), 1558 (m), 1516 (m), 1495 (w), 1464 (m), 1441 (m), 1366 (m), 1323 (w), 1292 (w), 1271 (w), 1242 (s), 1169 (s), 1142 (m), 1109 (m), 1090 (s), 1001 (m), 964 (m), 885 (w), 822 (m), 800 (s), 760 (m), 733 (m), 706 (m), 694 (m), 667 (s), 631 (w).

EA ber. für $C_{38}H_{29}NO_5S$ [611.7]: C 74.61, H 4.78, N 2.29, S 5.24; Gef.: C 74.47, H 5.08, N 2.09, S 4.97.

Smp.: Zersetzung ab 201 °C.

5.3.19 (*E*)-5-(4-Fluorphenyl)-3-(3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-yliden)-1-tosylindolin-2-on ((*E*)-16b)
**16b**

[599.68]

C₃₇H₂₆FNO₄S

TW259

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 0.292 g (0.500 mmol) **15**, 0.030 g (0.025 mmol) Pd(PPh₃)₄, 0.488 g (1.50 mmol) Cs₂CO₃ sowie 0.077 g (0.55 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure vorgelegt und anschließend trockenes 1,4-Dioxan (4.0 mL) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung für 2 h bei 100 °C gerührt und nach abkühlen auf Raumtemperatur mit 50 mL 1,4-Dioxan versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss wurde das Rohprodukt in wenig Dichlormethan gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Dichlormethan). Das erhaltene, rohe *E/Z*-Produktgemisch wurde zuletzt in *n*-Hexan/Aceton umkristallisiert, abfiltriert, in Dichlormethan aufgenommen und in *n*-Pentan gefällt um das *E*-Isomer als gelben Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 0.063 g (0.11 mmol, 21 %) gelber Feststoff.

R_f (Dichlormethan): 0.84.

¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): δ 2.40 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.86 – 6.90 (m, 2H), 7.14 (t, ³J_{H-H} = 8.6 Hz, 2H), 7.29 – 7.33 (m, 2H), 7.41 – 7.47 (m, 4H), 7.53 – 7.65 (m, 6H), 7.89 (d, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (d, ³J_{H-H} = 8.5 Hz, 1H), 8.85 (d, ⁴J_{H-H} = 2.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₂Cl₂): δ 21.8 (CH₃), 55.9 (CH₃), 91.5 (C_{quart.}), 110.2 (C_{quart.}), 113.8 (CH), 113.9 (C_{quart.}), 114.9 (CH), 116.0 (CH, d, ²J_{C-F} = 21.5 Hz), 122.3 (CH), 125.0 (C_{quart.}), 125.2 (C_{quart.}), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH, d, ³J_{C-F} = 8.0 Hz), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (CH), 130.1 (CH), 134.3 (CH), 135.3 (C_{quart.}), 135.8 (C_{quart.}), 136.8 (C_{quart.}), 137.16 (C_{quart.}), 137.18 (C_{quart.}), 137.9 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 162.0 (C_{quart.}), 163.0 (C_{quart.}, d, ¹J_{C-F} = 245.9 Hz), 164.7 (C_{quart.}).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CD₂Cl₂): δ -116.30 (Z-Isomer), -116.07 (E-Isomer).

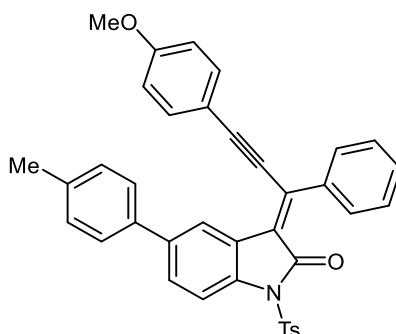
EI-MS (70 eV, m/z (%)): 599 ([M]⁺, 45), 536 (35), 535 ([M-CH₃O₂F]⁺, 100), 446 (23), 445 ([M-Ts+H]⁺, 85), 444 ([M-Ts]⁺, 83), 430 (11), 429 (18), 428 (19), 417 (22), 416 (87), 402 (12), 401 (21), 400 (21), 385 (22), 384 (11), 373 (25), 372 (60), 370 (20), 313 (10), 278 (22), 222 (19), 208 (13), 207 (18), 179 (11), 178 (12), 155 (26), 139 (26), 135 (12), 92 (17), 91 (94), 77 (11), 65 (34).

HRMS (ESI) (m/z) ber. für [C₃₇H₂₆FNO₄S+H]⁺: 600.1639; Gef.: 600.1635.

HPLC (Wasser/Acetonitril): 99 % (8.2 min).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2172 (w), 1746 (m), 1603 (w), 1566 (m), 1508 (m), 1491 (w), 1464 (m), 1443 (w), 1400 (w), 1379 (s), 1319 (w), 1288 (m), 1248 (s), 1229 (m), 1171 (s), 1148 (m), 1111 (m), 1088 (m), 1055 (w), 1038 (m), 1020 (m), 1007 (w), 961 (w), 887 (w), 849 (w), 814 (s), 781 (w), 766 (m), 733 (w), 700 (s), 667 (s), 635 (w).

Smp.: Zersetzung ab 215 °C.

5.3.20 (*E*)-3-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-ylidene)-5-(*p*-tolyl)-1-tosylindolin-2-on ((*E*)-16c)
**16c**

[595.71]

 $C_{38}H_{29}NO_4S$

TW262

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 0.292 g (0.500 mmol) **15**, 0.030 g (0.025 mmol) $Pd(PPh_3)_4$, 0.488 g (1.50 mmol) Cs_2CO_3 sowie 0.075 g (0.55 mmol) 4-Methylphenylboronsäure vorgelegt und anschließend trockenes 1,4-Dioxan (4.0 mL) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung für 2 h bei 100 °C gerührt und nach abkühlen auf Raumtemperatur mit 50 mL 1,4-Dioxan versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss wurde das Rohprodukt in wenig Dichlormethan gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Dichlormethan). Das erhaltene, rohe *E/Z*-Produktgemisch wurde zuletzt in *n*-Hexan/Aceton umkristallisiert, abfiltriert, in Dichlormethan aufgenommen und in *n*-Pentan gefällt um das *E*-Isomer als gelben Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 0.069 g (0.115 mmol, 23 %) gelber Feststoff.

R_f (Dichlormethan): 0.95.

¹H-NMR (600 MHz, CD_2Cl_2): δ 2.39 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.86 – 6.91 (m, 2H), 7.25 (d, $^3J_{H-H} = 7.9$ Hz, 2H), 7.30 (d, $^3J_{H-H} = 8.1$ Hz, 2H), 7.41 – 7.49 (m, 5H), 7.51 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.58 (m, 2H), 7.66 (dd, $^3J_{H-H} = 8.5$, $^4J_{H-H} = 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $^3J_{H-H} = 8.5$ Hz, 2H), 8.05 (d, $^3J_{H-H} = 8.5$ Hz, 1H), 8.88 (d, $^4J_{H-H} = 1.9$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD_2Cl_2): δ 21.2 (CH₃), 21.8 (CH₃), 55.9 (CH₃), 91.5 (C_{quart.}), 110.1 (C_{quart.}), 113.8 (CH), 114.0 (C_{quart.}), 114.8 (CH), 122.1 (CH), 124.9 (C_{quart.}), 125.4 (C_{quart.}), 127.1 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 130.1 (CH), 134.4 (CH), 135.1 (C_{quart.}), 135.8 (C_{quart.}), 137.3 (C_{quart.}), 137.7 (C_{quart.}), 137.7 (C_{quart.}), 137.9 (C_{quart.}), 137.9 (C_{quart.}), 146.1 (C_{quart.}), 161.9 (C_{quart.}), 164.8 (C_{quart.}).

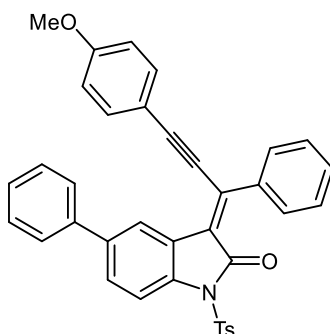
EI-MS (70 eV, m/z (%)): 595 ($[M]^+$, 32), 532 (23), 531 (62), 442 (15), 441 (54), 440 ($[M-Ts]^+$, 70), 425 (27), 424 (11), 413 ($[M-(C_4H_6CH_3)_2]^+$, 21), 412 (79), 398 (13), 397 (20), 396 (15), 382 ($[M-(C_4H_6CH_3)_2-OCH_3]^+$, 12), 381 (17), 380 (12), 369 (19), 368 (58), 366 ($[M-(C_4H_6CH_3)_2-OCH_3-O]^+$, 14), 365 (10), 354 (10), 353 (14), 352 (20), 339 (11), 278 (21), 222 (13), 207 (11), 178 (12), 176 (12), 155 (20), 139 (17), 92 (19), 91 ($[C_6H_4CH_3]^+$, 100), 77 (10), 65 (29).

HRMS (ESI) (m/z) ber. für $[C_{49}H_{36}N_2O_4S+H]^+$: 596.1890; Gef.: 596.1886.

HPLC (Wasser/Acetonitril): 99 % (8.4 min).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3022 (w), 2922 (w), 2835 (w), 2536 (w), 2174 (w), 1886 (w), 1742 (m), 1602 (m), 1566 (m), 1508 (m), 1492 (w), 1468 (m), 1443 (w), 1400 (w), 1379 (m), 1323 (w), 1292 (m), 1248 (s), 1171 (s), 1146 (m), 1105 (m), 1088 (s), 1055 (m), 1020 (m), 999 (m), 959 (w), 887 (w), 827 (w), 810 (s), 777 (w), 760 (m), 733 (m), 719 (w), 696 (m), 667 (s), 627 (w).

Smp.: Zersetzung ab 212 °C.

5.3.21 (E)-3-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-yliden)-5-phenyl-1-tosyl-indolin-2-on ((E)-16d)**(E)-16d**

[581.69]

 $C_{37}H_{27}NO_4S$

TW251, TW264

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 0.292 g (0.500 mmol) **15**, 0.030 g (0.025 mmol) $Pd(PPh_3)_4$, 0.488 g (1.50 mmol) Cs_2CO_3 sowie 0.067 g (0.550 mmol) Phenylboronsäure vorgelegt und anschließend trockenes 1,4-Dioxan (4.0 mL) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung für 2 h bei 100 °C gerührt und nach abkühlen auf Raumtemperatur mit 100 mL 1,4-Dioxan versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss wurde das Rohprodukt in wenig Dichlormethan gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Dichlormethan). Die erhaltenen Produkte wurden zuletzt in Dichlormethan aufgenommen und in *n*-Pentan gefällt um das *E*- und *Z*-Isomer als orangen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 0.058 g (0.10 mmol, 20 %) oranger, feinkristalliner Feststoff.

R_f (Dichlormethan): 0.88.

¹H-NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 2.40 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.84 – 6.90 (m, 2H), 7.26 – 7.51 (m, 10H), 7.52 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.72 (m, 3H), 7.90 (d, $^3J_{H-H} = 8.4$ Hz, 2H), 8.08 (d, $^3J_{H-H} = 8.5$ Hz, 1H), 8.91 (d, $^4J_{H-H} = 2.0$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.8 (CH₃), 55.6 (CH₃), 91.6 (C_{quart.}), 109.7 (C_{quart.}), 113.7 (CH), 114.0 (C_{quart.}), 114.6 (CH), 122.3 (CH), 124.8 (C_{quart.}), 125.0 (C_{quart.}), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 134.2 (CH), 135.2 (C_{quart.}), 135.9 (C_{quart.}), 136.8 (C_{quart.}), 137.6 (C_{quart.}), 137.7 (C_{quart.}), 140.8 (C_{quart.}), 145.4 (C_{quart.}), 161.5 (C_{quart.}), 164.4 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 581 ([M]⁺, 23), 518 (33), 517 (98), 428 (31), 427 ([M-Ts+H]⁺, 100), 426 ([M-Ts]⁺, 64), 412 (10), 411 (16), 410 (12), 399 (18), 398 (61), 384 (17), 383 (17), 382 (16),

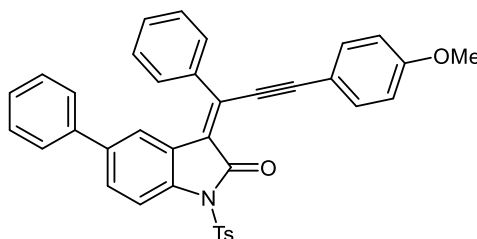
367 (18), 355 (20), 354 (40), 353 (11), 352 (17), 325 (12), 295 (10), 278 (39), 222 (21), 208 (10), 207 (17), 178 (10), 176 (13), 155 ([Ts]⁺, 22), 139 (72), 135 (16), 123 (22), 92 (19), 91 (74), 77 (20), 65 (27), 64 (20), 48 (12).

HRMS (ESI) (m/z) ber. für [C₃₇H₂₇NO₄S+H]⁺: 582.1734; Gef.: 582.1732.

HPLC (Wasser/Acetonitril): 99 % (8.2 min).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3038 (w), 2957 (w), 2926 (w), 2363 (w), 2174 (w), 1730 (m), 1605 (w), 1564 (w), 1466 (w), 1366 (m), 1244 (m), 1223 (w), 1171 (s), 1148 (w), 1103 (m), 1088 (m), 999 (w), 957 (w), 820 (m), 694 (m), 667 (s).

Smp.: 203 °C.

5.3.22 (Z)-3-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-yliden)-5-phenyl-1-tosyl-indolin-2-on ((Z)-16d)**(Z)-16d**

[581.69]

 $C_{37}H_{27}NO_4S$

TW251, TW264

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 0.292 g (0.500 mmol) **15**, 0.030 g (0.025 mmol) $Pd(PPh_3)_4$, 0.488 g (1.50 mmol) Cs_2CO_3 sowie 0.067 g (0.550 mmol) Phenylboronsäure vorgelegt und anschließend trockenes 1,4-Dioxan (4.0 mL) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung für 2 h bei 100 °C gerührt und nach abkühlen auf Raumtemperatur mit 100 mL 1,4-Dioxan versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss wurde das Rohprodukt in wenig Dichlormethan gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Dichlormethan). Die erhaltenen Produkte wurden zuletzt in Dichlormethan aufgenommen und in *n*-Pentan gefällt um das *E*- und *Z*-Isomer als orangen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 0.058 g (0.10 mmol, 20 %) feiner oranger Feststoff.

R_f (Dichlormethan): 0.86.

¹H-NMR (600 MHz, CD_2Cl_2): δ 2.44 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.67 (d, $^4J_{H-H} = 2.6$ Hz, 1H), 6.91 – 6.95 (m, 2H), 7.18 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.29 (m, 1H), 7.29 – 7.35 (m, 2H), 7.37 – 7.42 (m, 2H), 7.48 – 7.60 (m, 8H), 7.99 (d, $^3J_{H-H} = 9.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $^3J_{H-H} = 8.5$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.9 (CH₃), 55.8 (CH₃), 91.4 (C_{quart.}), 109.5 (C_{quart.}), 113.9 (CH), 114.7 (CH), 114.8 (C_{quart.}), 122.3 (CH), 123.9 (C_{quart.}), 126.7 (CH), 127.5 (C_{quart.}), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (CH), 130.2 (CH), 134.78 (CH), 134.80 (C_{quart.}), 136.0 (C_{quart.}), 136.9 (C_{quart.}), 137.4 (C_{quart.}), 138.3 (C_{quart.}), 140.2 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 161.7 (C_{quart.}), 164.6 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 581 ([M]⁺, 42), 518 (20), 517 (61), 505 ([M-C₆H₅+H]⁺, 11), 504 ([M-C₆H₅]⁺, 32), 428 (29), 427 ([M-Ts+H]⁺, 64), 426 ([M-Ts]⁺, 80), 411 (18), 410 (15), 399 (23), 398 (91), 384 (13), 383 (24), 382 (22), 368 (10), 367 (26), 366 (11), 365 (10), 356 (12), 355 (30), 354 (59), 353 (18), 352 (32), 339 (10), 278 (19), 277 (12), 250 (10), 222 (14), 207 (10), 176

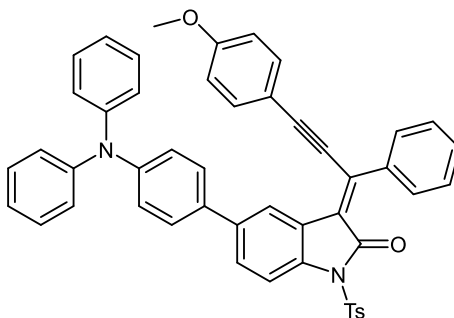
(11), 155 ($[\text{Ts}]^+$, 21), 139 (14), 135 (19), 92 ($[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3+\text{H}]^+$, 16), 91 ($[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3]^+$, 100), 77 ($[\text{Ph}]^+$, 16), 65 (28).

HRMS (ESI) (m/z) ber. für $[\text{C}_{37}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$: 582.1734; Gef.: 582.1734.

HPLC (Wasser/Acetonitril): 99 % (8.0 min).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3036 (w), 2837 (w), 2176 (w), 1724 (w), 1603 (w), 1562 (w), 1508 (m), 1464 (m), 1367 (m), 1292 (w), 1248 (s), 1171 (s), 1153 (m), 1121 (m), 1092 (w), 1063 (s), 1028 (m), 961 (w), 912 (w), 831 (m), 816 (w), 775 (w), 762 (s), 698 (s), 667 (s).

Smp.: 160 °C.

5.3.23 (*E*)-5-(4-(Diphenylamino)phenyl)-3-(3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-yliden)-1-tosylindolin-2-on ((*E*)-16e)
**16e**

[748.24]

C₄₉H₃₆N₂O₄S

TW252

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden im Stickstoffgegenstrom 0.146 g (0.250 mmol) **15**, 0.015 g (0.013 mmol) Pd(PPh₃)₄, 0.244 g (0.750 mmol) Cs₂CO₃, 0.080 g (0.28 mmol) 4-(Diphenylamino)-phenylboronsäure vorgelegt und anschließend trockenes 1,4-Dioxan (2.0 mL) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung für 2 h bei 100 °C gerührt und nach abkühlen auf Raumtemperatur mit 20 mL 1,4-Dioxan versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss wurde das Rohprodukt in wenig Dichlormethan gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Dichlormethan). Das erhaltene, rohe *E/Z*-Produktgemisch wurde zuletzt in *n*-Hexan/Aceton (26 mL, 5:8) umkristallisiert, abfiltriert, in Dichlormethan aufgenommen und in *n*-Pentan gefällt um das *E*-Isomer als orangen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 0.036 g (0.048 mmol, 19 %) oranger Feststoff.

R_f (Dichlormethan): 0.85.

¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): δ 2.39 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.80 (d, ³J_{H-H} = 8.8 Hz, 2H), 7.03 – 7.08 (m, 2H), 7.09 – 7.17 (m, 6H), 7.27 – 7.34 (m, 6H), 7.41 – 7.57 (m, 9H), 7.64 (dd, ⁴J_{H-H} = 2.0, ³J_{H-H} = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, ³J_{H-H} = 8.5 Hz, 1H), 8.88 (d, ⁴J_{H-H} = 2.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 21.8 (CH₃), 55.6 (CH₃), 91.6 (C_{quart.}), 109.6 (C_{quart.}), 113.7 (CH), 114.0 (C_{quart.}), 114.6 (CH), 121.9 (CH), 123.2 (CH), 124.2 (CH), 124.6 (CH), 124.8 (C_{quart.}), 125.1 (C_{quart.}), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 129.48 (CH), 129.50 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 134.2 (CH), 134.8 (C_{quart.}), 135.1 (C_{quart.}), 136.0 (C_{quart.}), 136.8 (C_{quart.}).

137.1 (C_{quart.}), 137.4 (C_{quart.}), 145.3 (C_{quart.}), 147.6 (C_{quart.}), 147.9 (C_{quart.}), 161.5 (C_{quart.}), 164.4 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 748 ([M]⁺, 1), 594 ([M-Ts+H]⁺, 3), 593 ([M-Ts]⁺, 2), 488 (10), 430 (11), 428 (10), 425 ([M-Ts-N(Ph)₂]⁺, 1), 402 (13), 400 (15), 349 ([M-Ts-N(Ph)₂-Ph-OMe]⁺, 27), 334 (11), 306 (12), 279 (11), 278 (47), 277 (21), 239 (19), 156 (11), 155 (41), 140 (14), 139 (92), 123 (24), 111 (13), 97 (12), 92 (27), 91 (100), 83 (10), 79 (11), 77 (19), 71 (10), 69 (13), 65 (32), 64 (66), 63 (10), 57 (17), 55 (15), 48 (35).

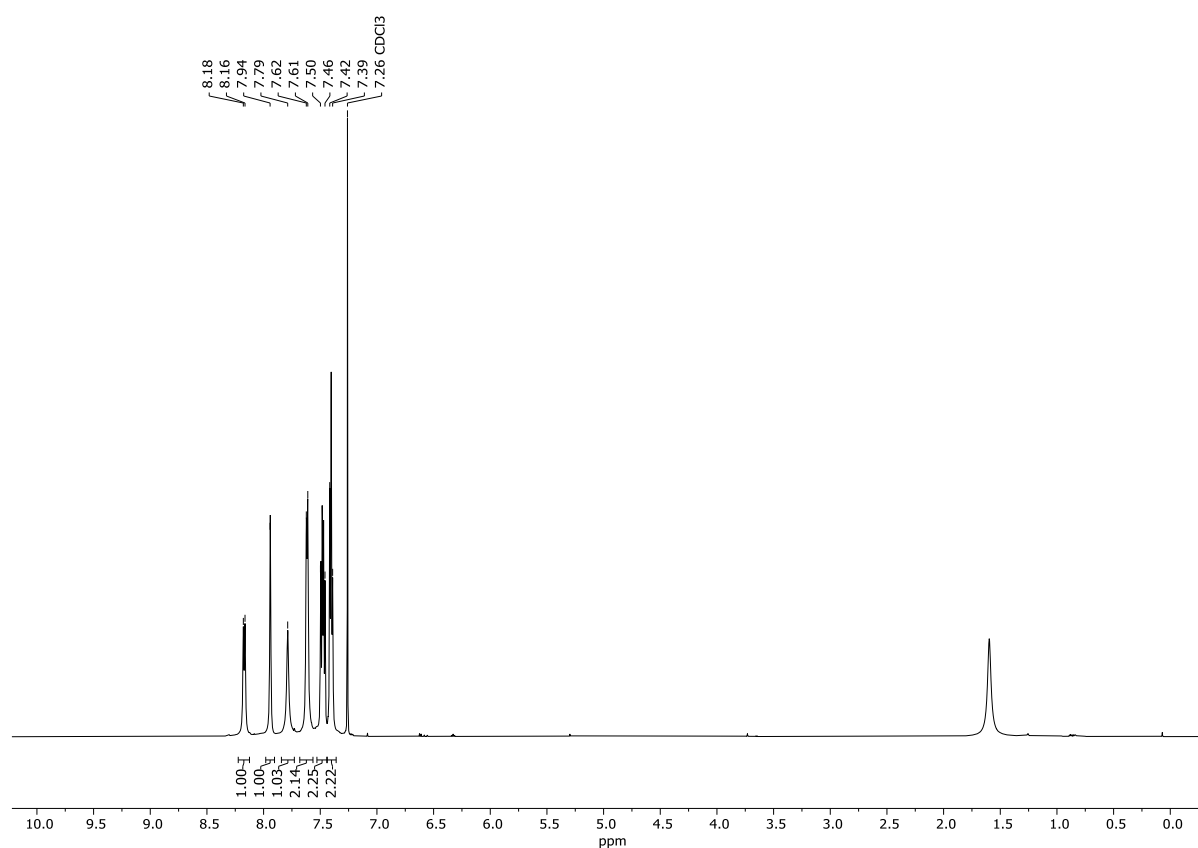
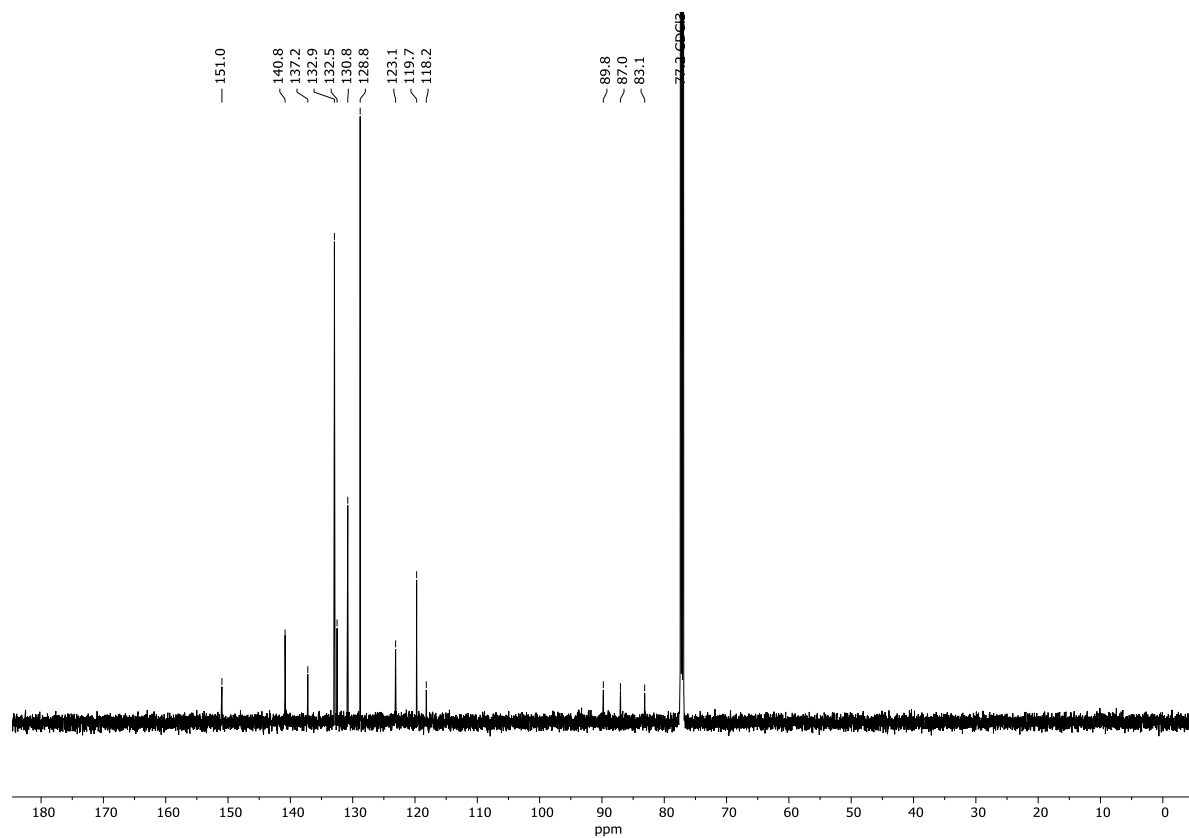
HRMS (ESI) (m/z) ber. für [C₄₉H₃₆N₂O₄S+H]⁺: 749.2469; Gef.: 749.2469.

HPLC (Wasser/Acetonitril): 99 % (9.4 min).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2170 (w), 1746 (m), 1591 (w), 1557 (w), 1508 (m), 1489 (m), 1466 (m), 1379 (m), 1327 (w), 1309 (w), 1288 (m), 1273 (m), 1246 (s), 1171 (s), 1144 (m), 1103 (m), 1088 (s), 1055 (w), 1042 (w), 1020 (m), 999 (w), 961 (w), 887 (w), 818 (s), 756 (s), 726 (w), 694 (s), 665 (s), 638 (w), 610 (w).

Smp.: Zersetzung ab 206 °C.

5.4 NMR-Spektren der unveröffentlichten Verbindungen

Abbildung 77: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz, 293 K) der Verbindung **3b**.Abbildung 78: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz, 293 K) der Verbindung **3b**.

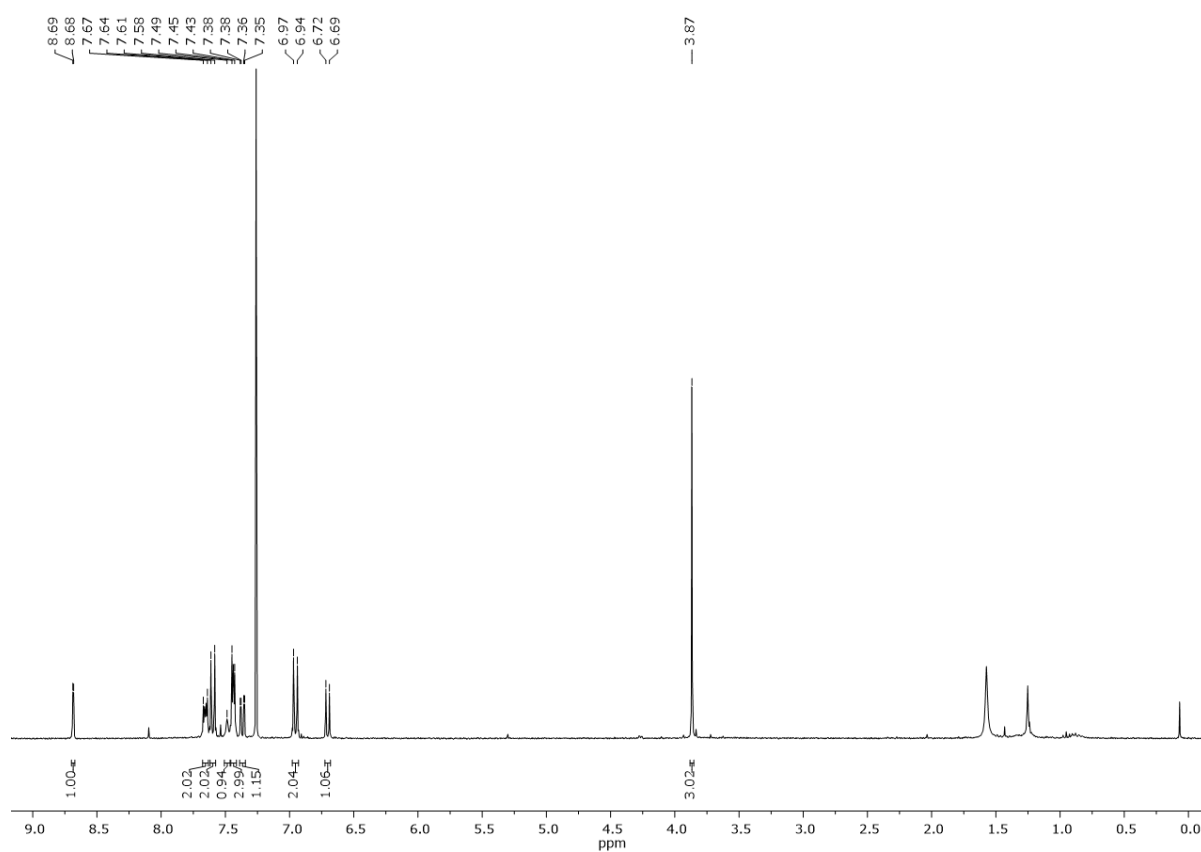


Abbildung 79: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz, 298 K) der Verbindung **1k**.

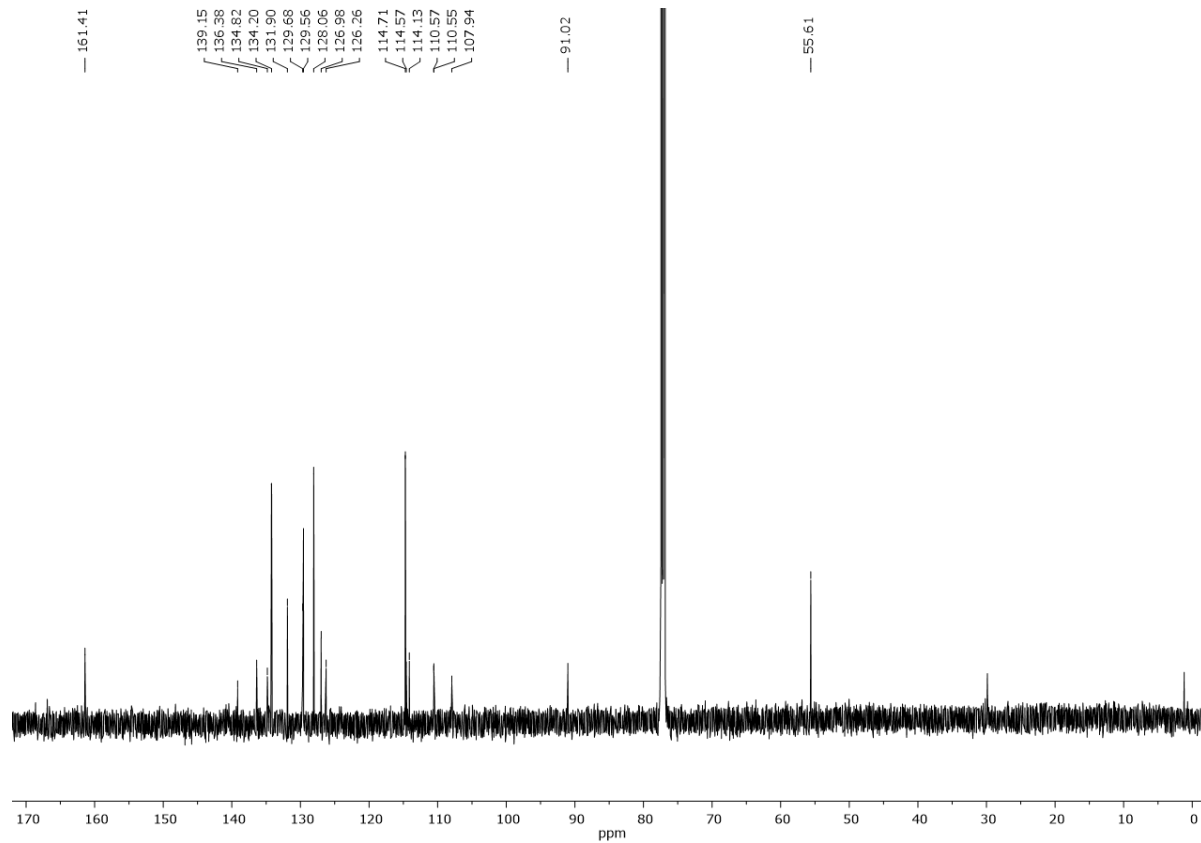


Abbildung 80: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz, 298 K) der Verbindung **1k**.

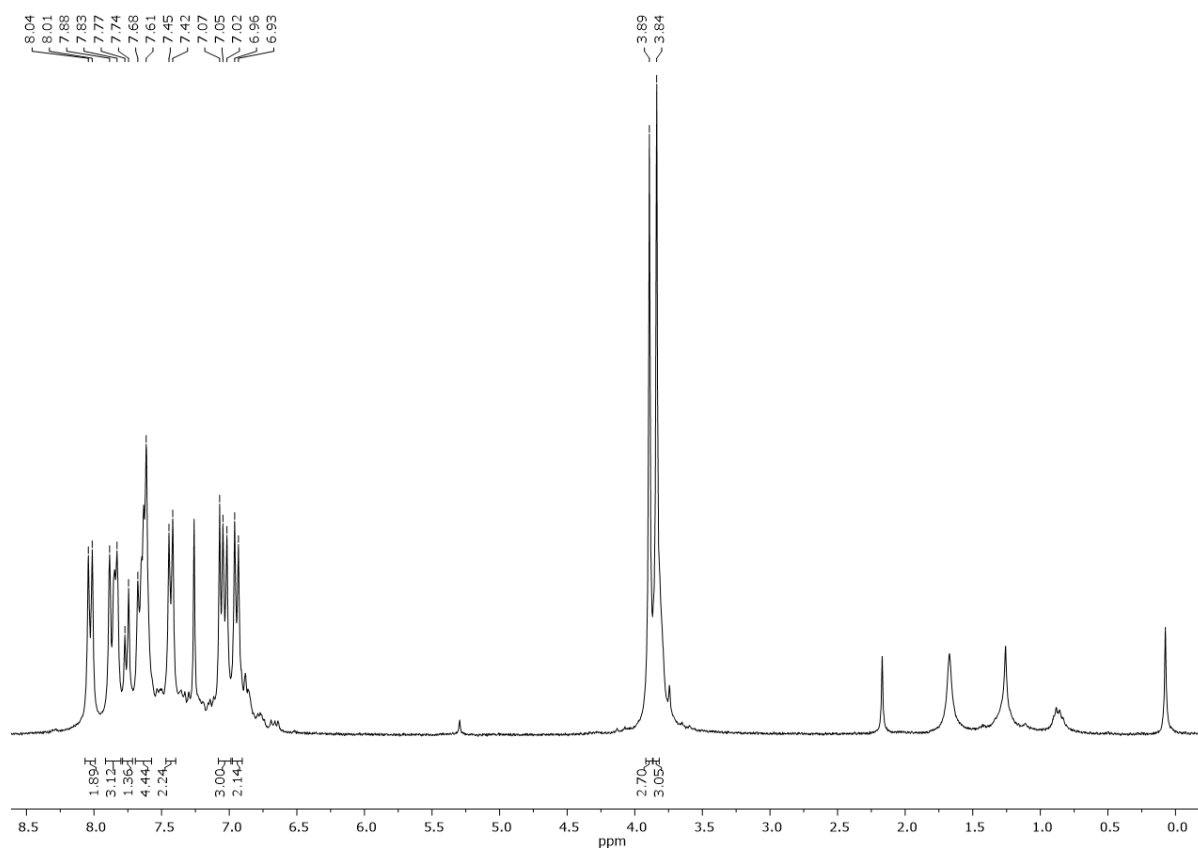


Abbildung 81: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz, 298 K) der Verbindung **10a**.

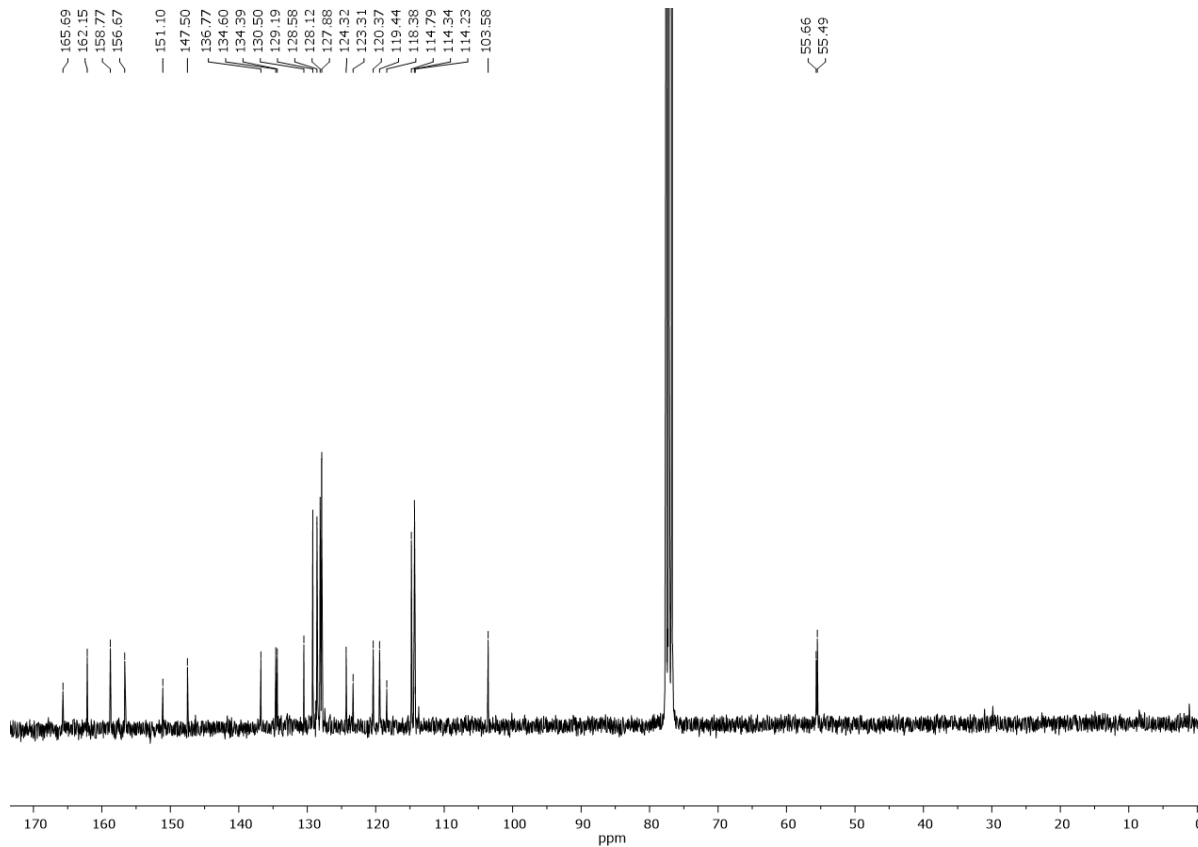


Abbildung 82: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz, 298 K) der Verbindung **10a**.

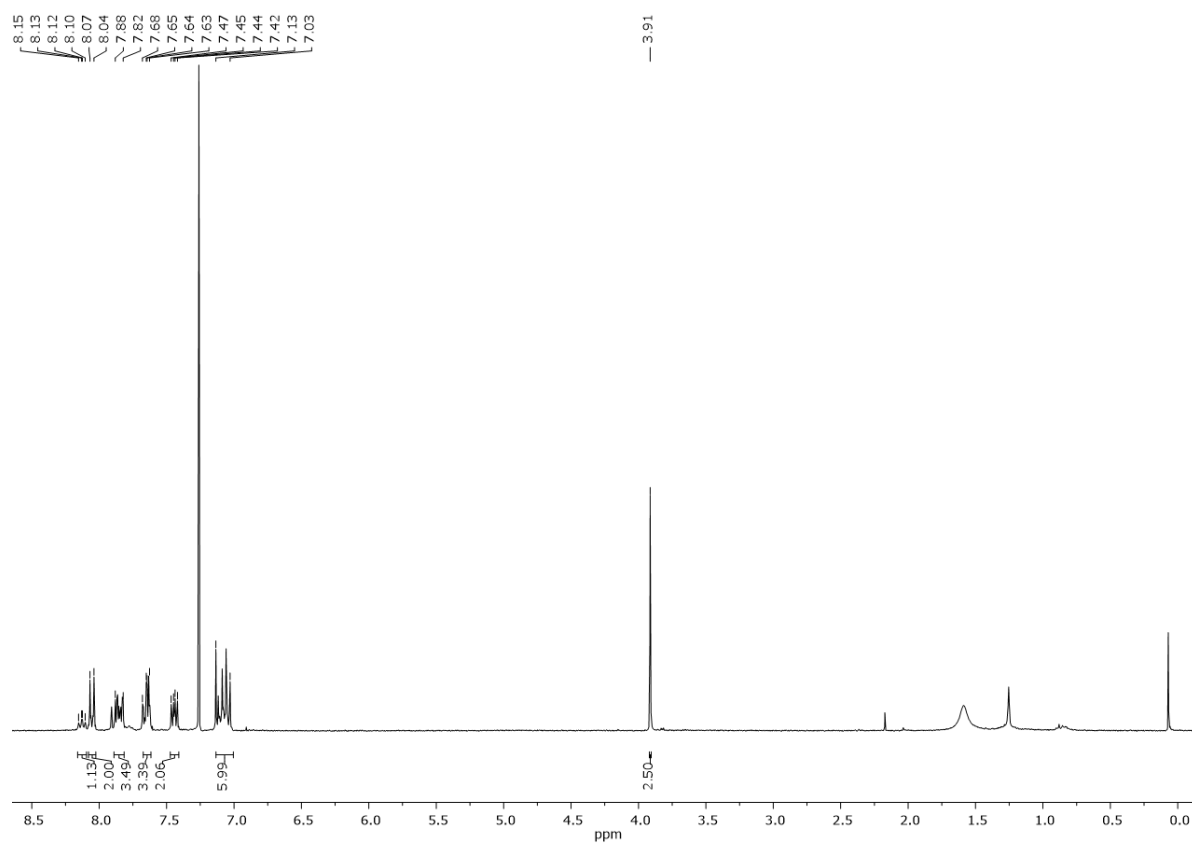


Abbildung 83: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz, 298 K) der Verbindung **10b**.

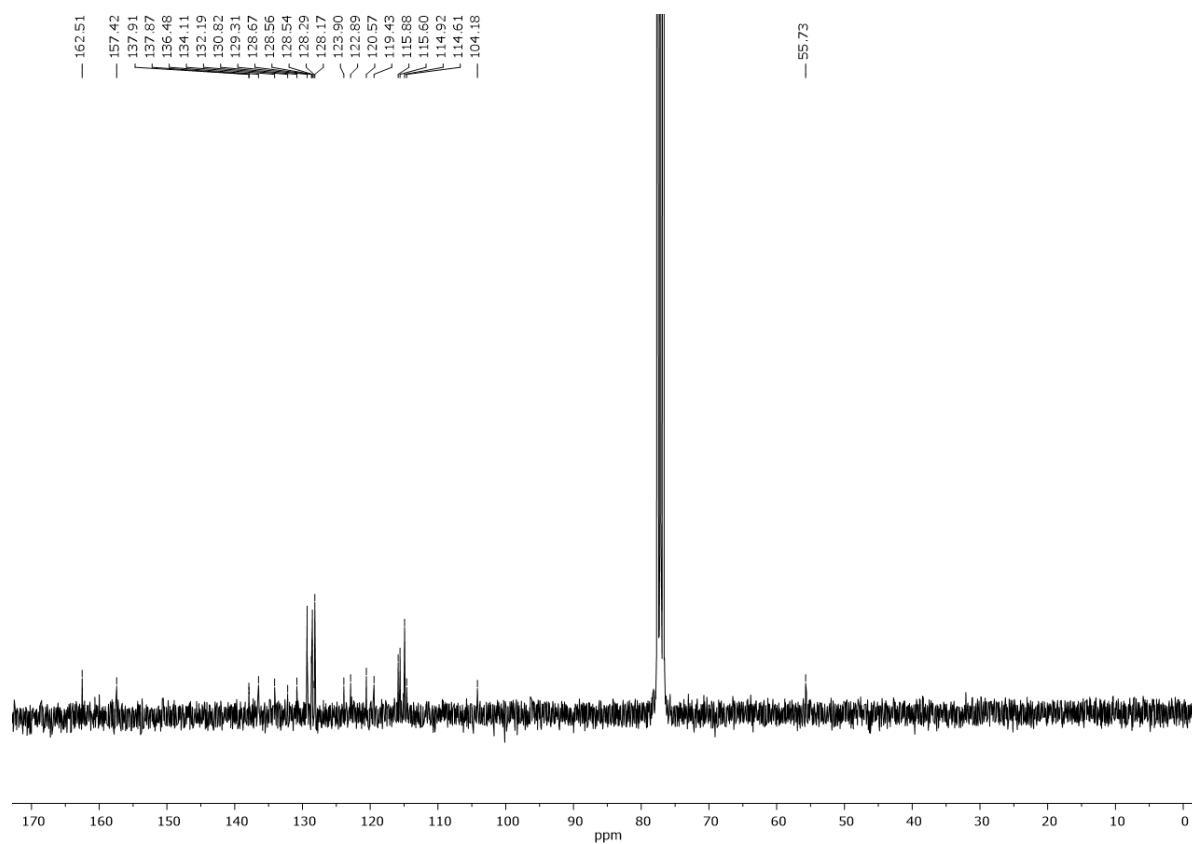


Abbildung 84: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz, 298 K) der Verbindung **10b**.

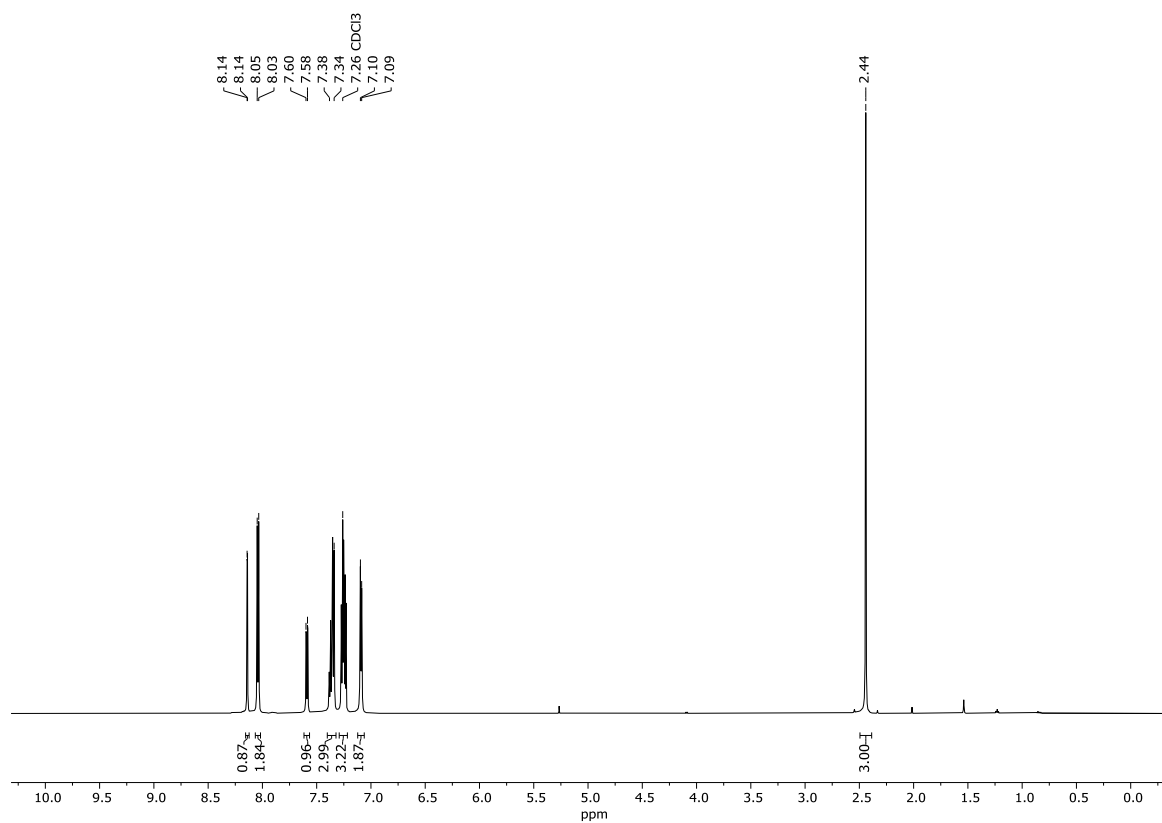


Abbildung 85: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz, 293 K) der Verbindung **14a**.

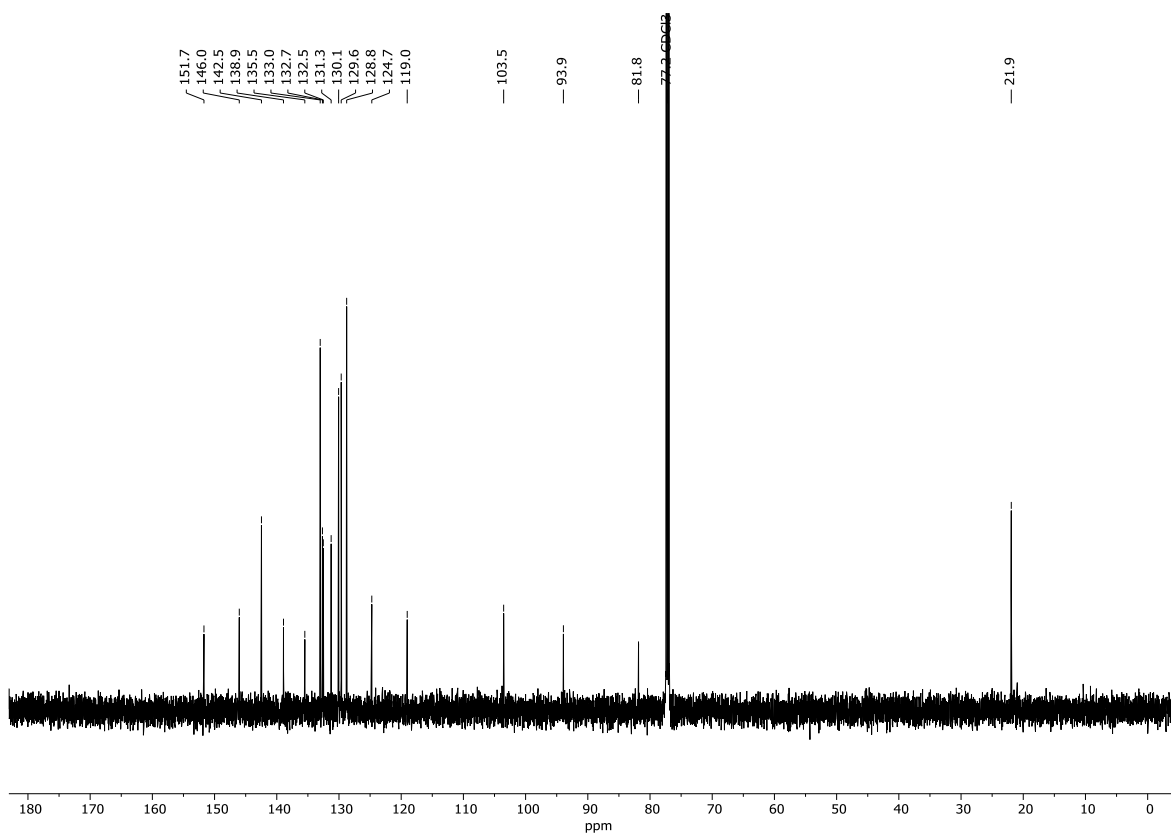


Abbildung 86: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz, 293 K) der Verbindung **14a**.

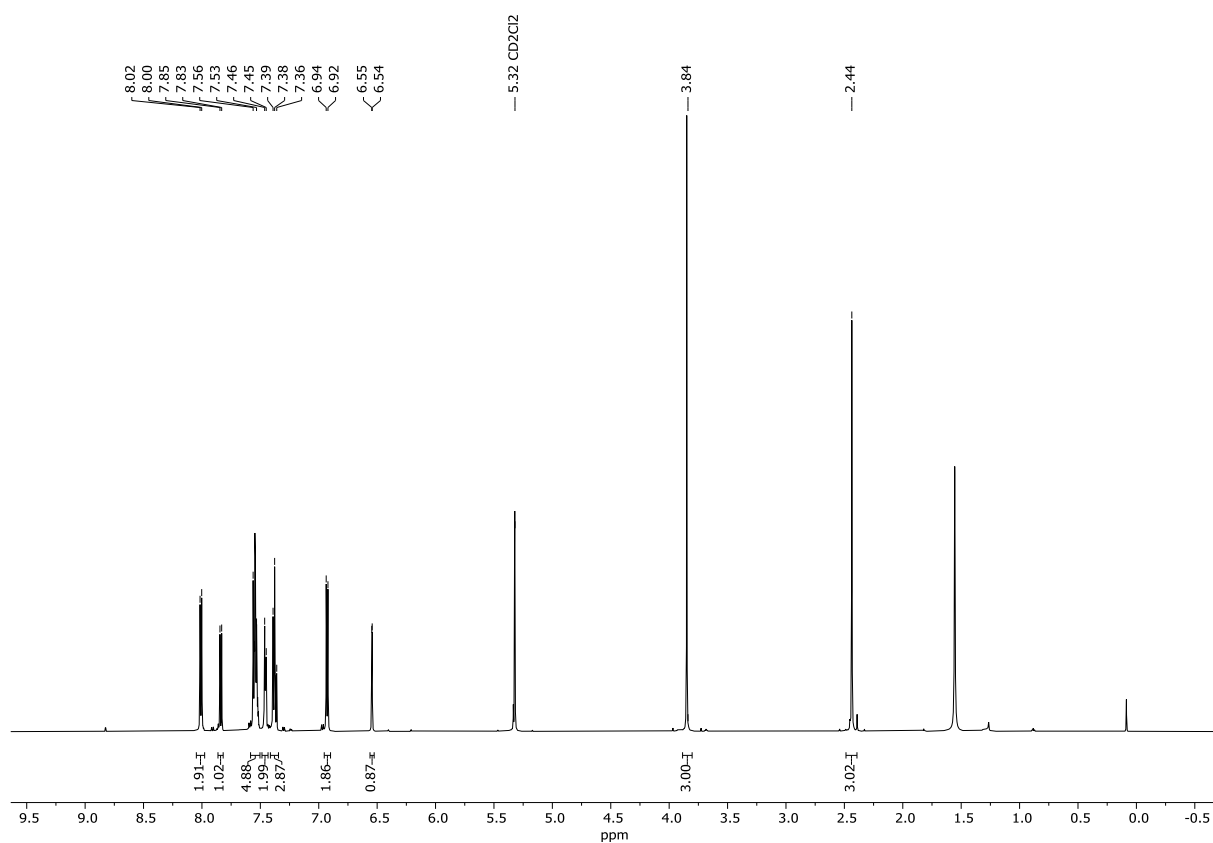


Abbildung 87: ¹H-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂, 600 MHz, 293 K) der Verbindung **15**.

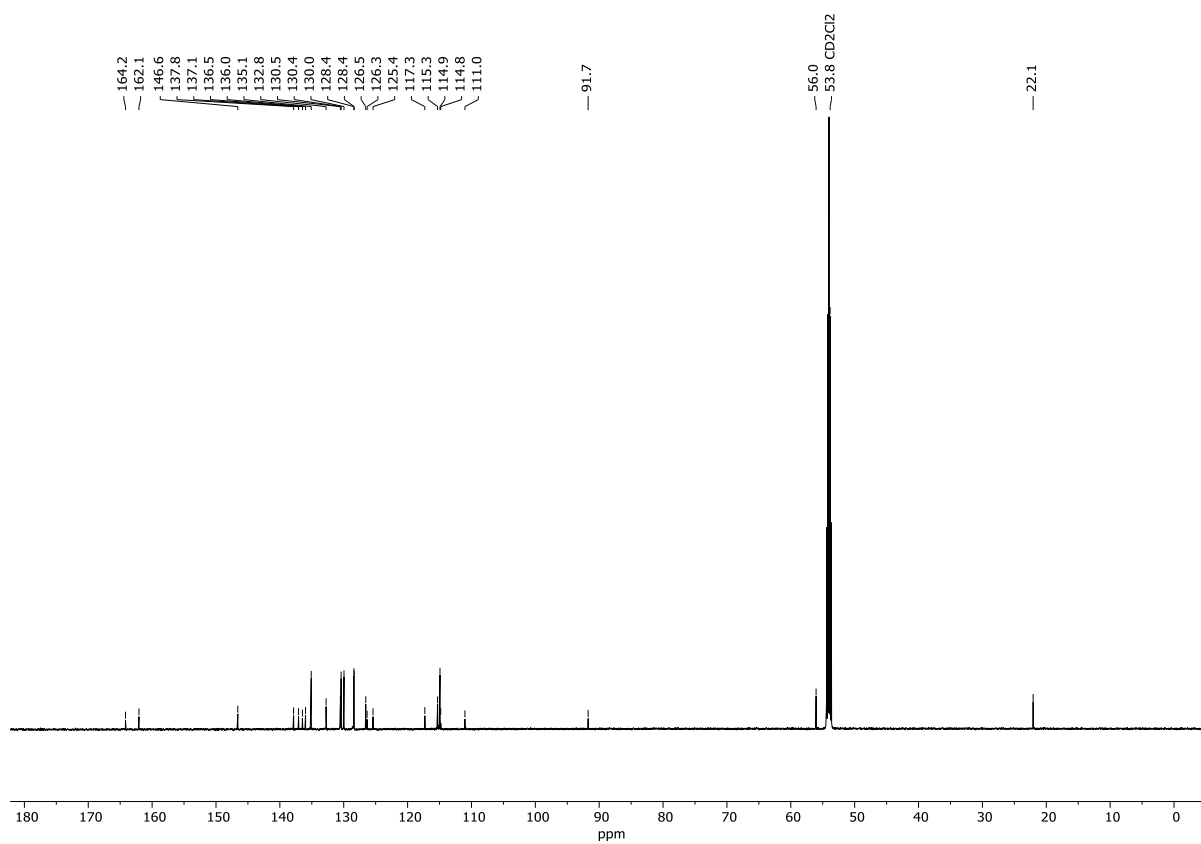


Abbildung 88: ¹³C-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂, 151 MHz, 293 K) der Verbindung **15**.

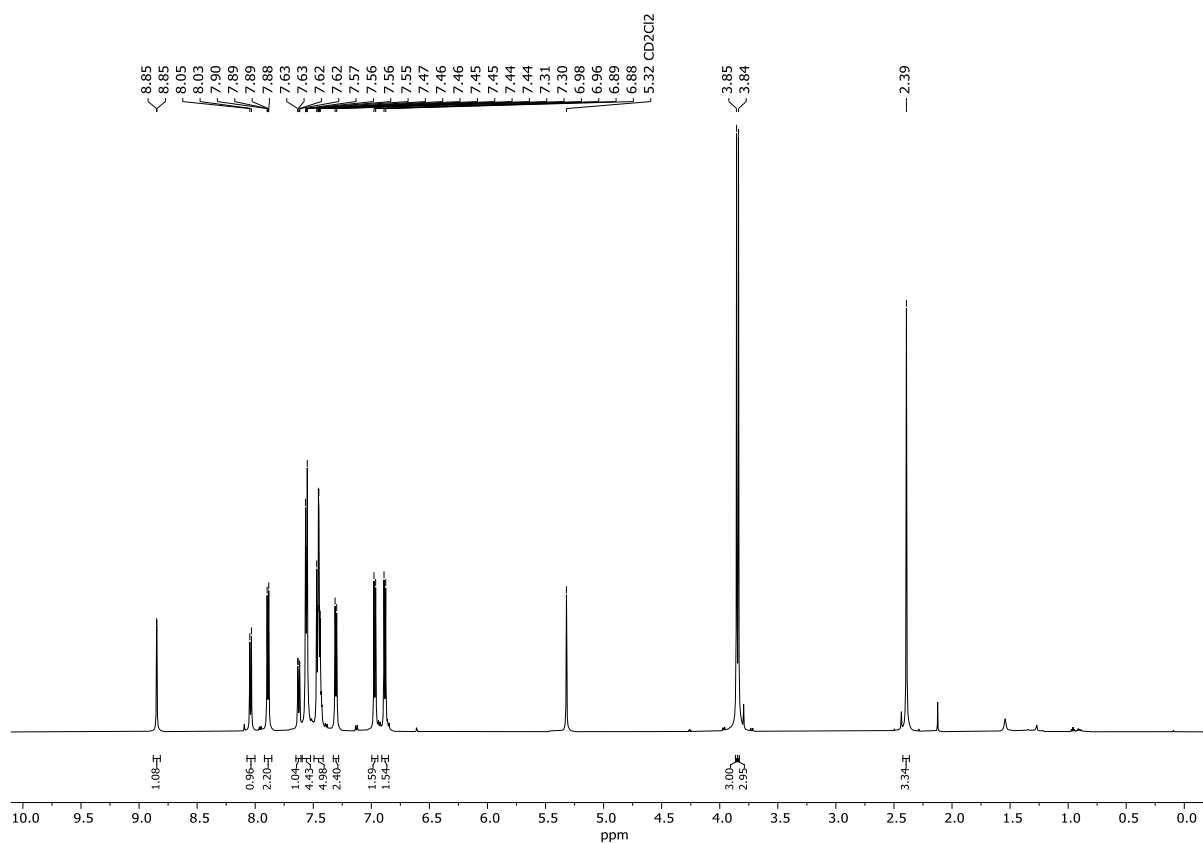


Abbildung 89: ¹H-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂, 600 MHz, 293 K) der Verbindung **16a**.

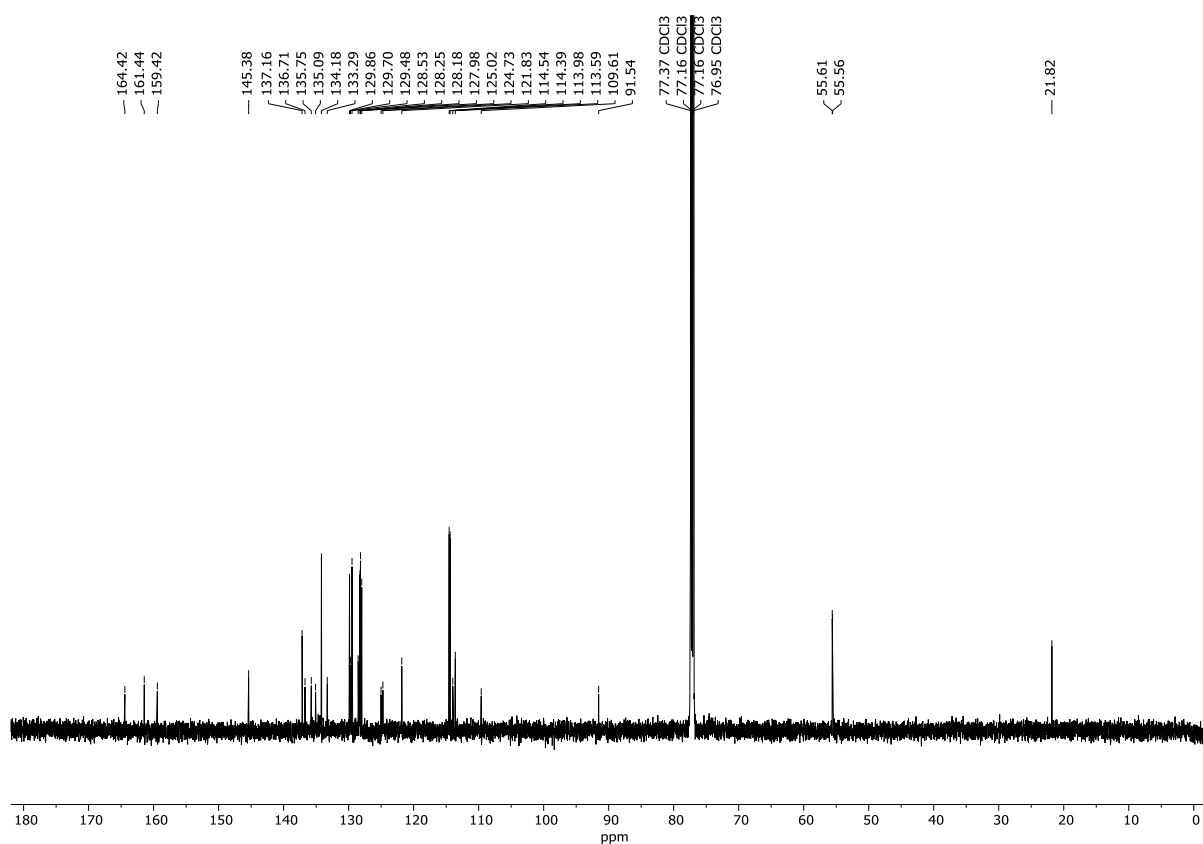


Abbildung 90: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz, 293 K) der Verbindung **16a**.

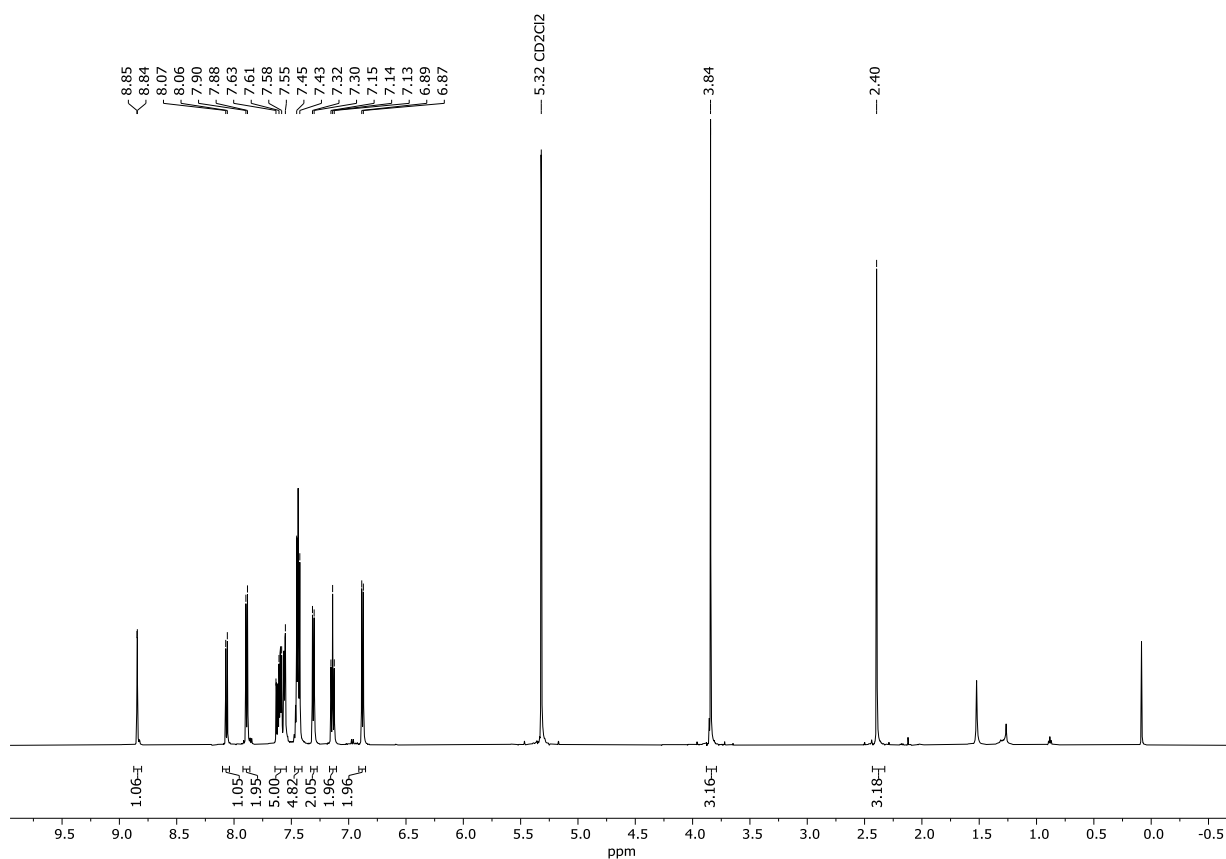


Abbildung 91: ¹H-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂, 600 MHz, 293 K) der Verbindung **16b**.

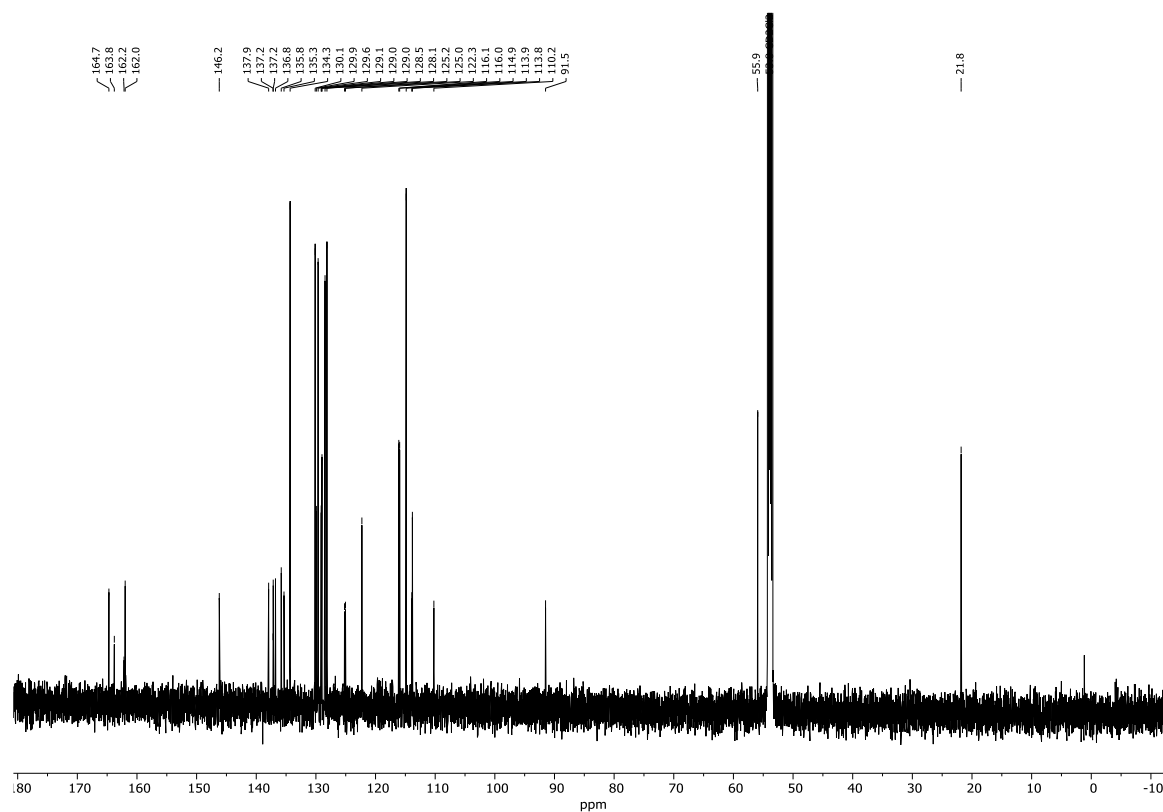


Abbildung 92: ¹³C-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂, 151 MHz, 293 K) der Verbindung **16b**.

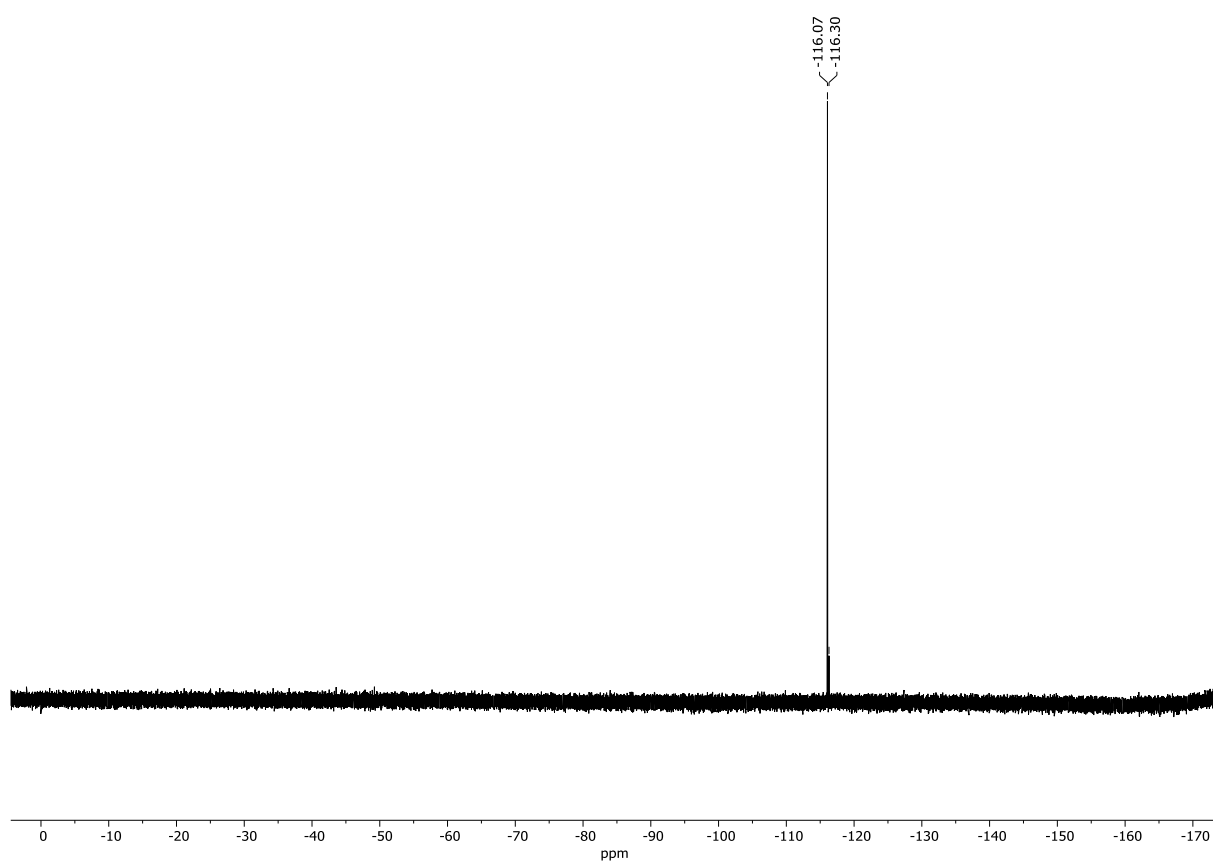


Abbildung 93: ^{19}F -NMR-Spektrum (CD_2Cl_2 , 564 MHz, 293 K) der Verbindung **16b**.

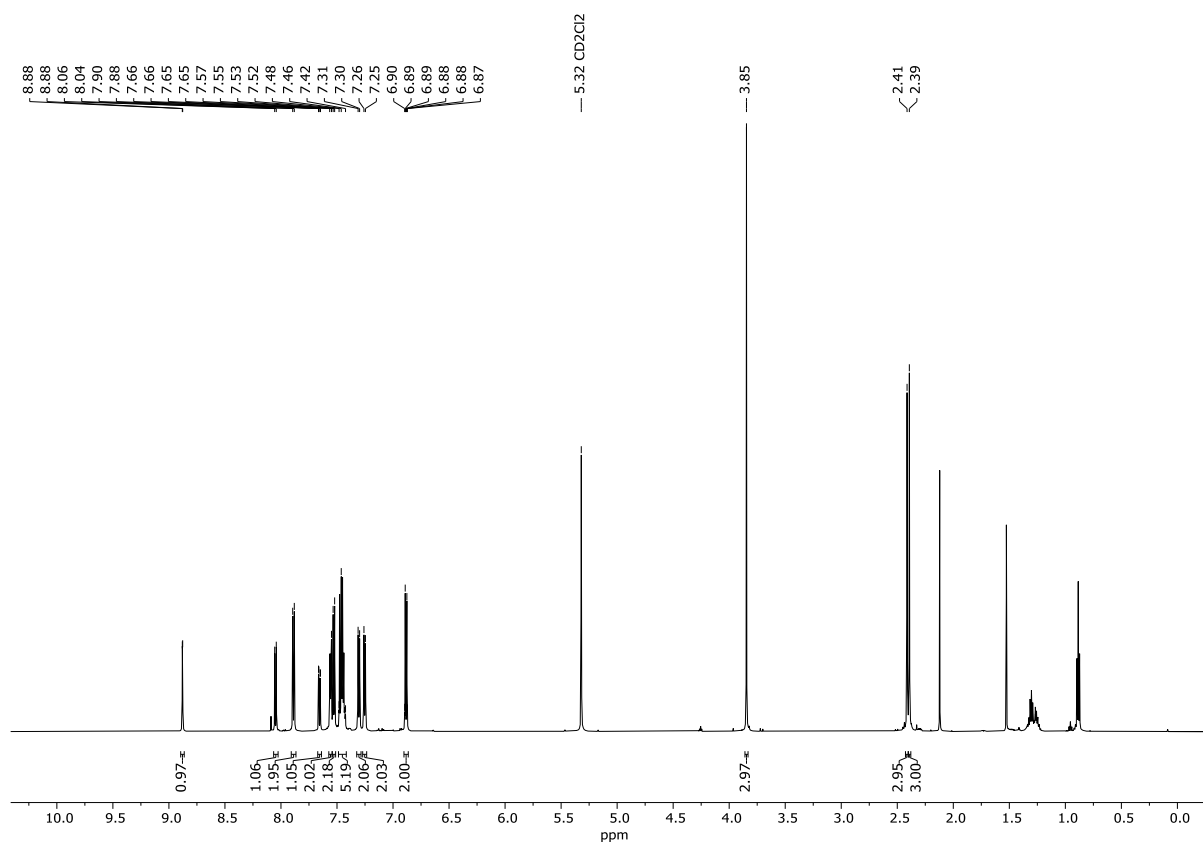


Abbildung 94: ¹H-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂, 600 MHz, 293 K) der Verbindung **16c**.

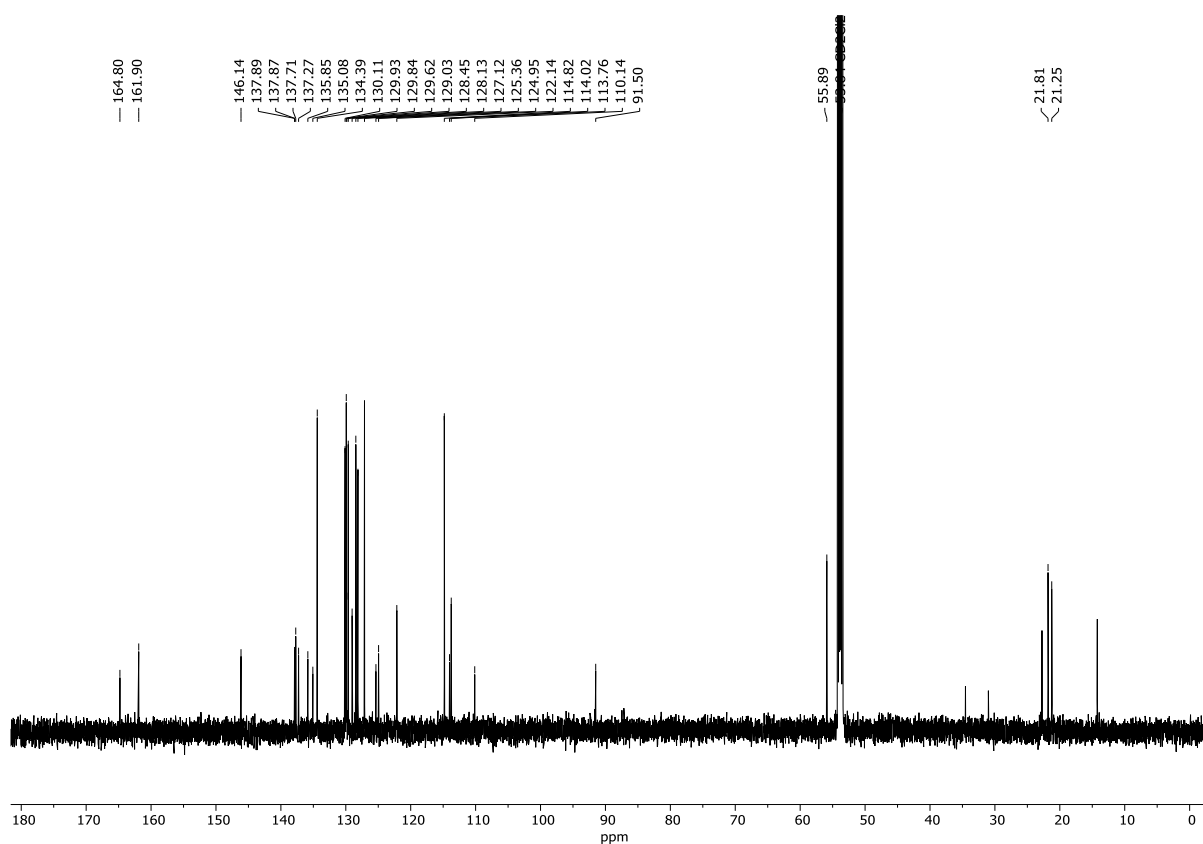


Abbildung 95: ¹³C-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂, 151 MHz, 293 K) der Verbindung **16c**.

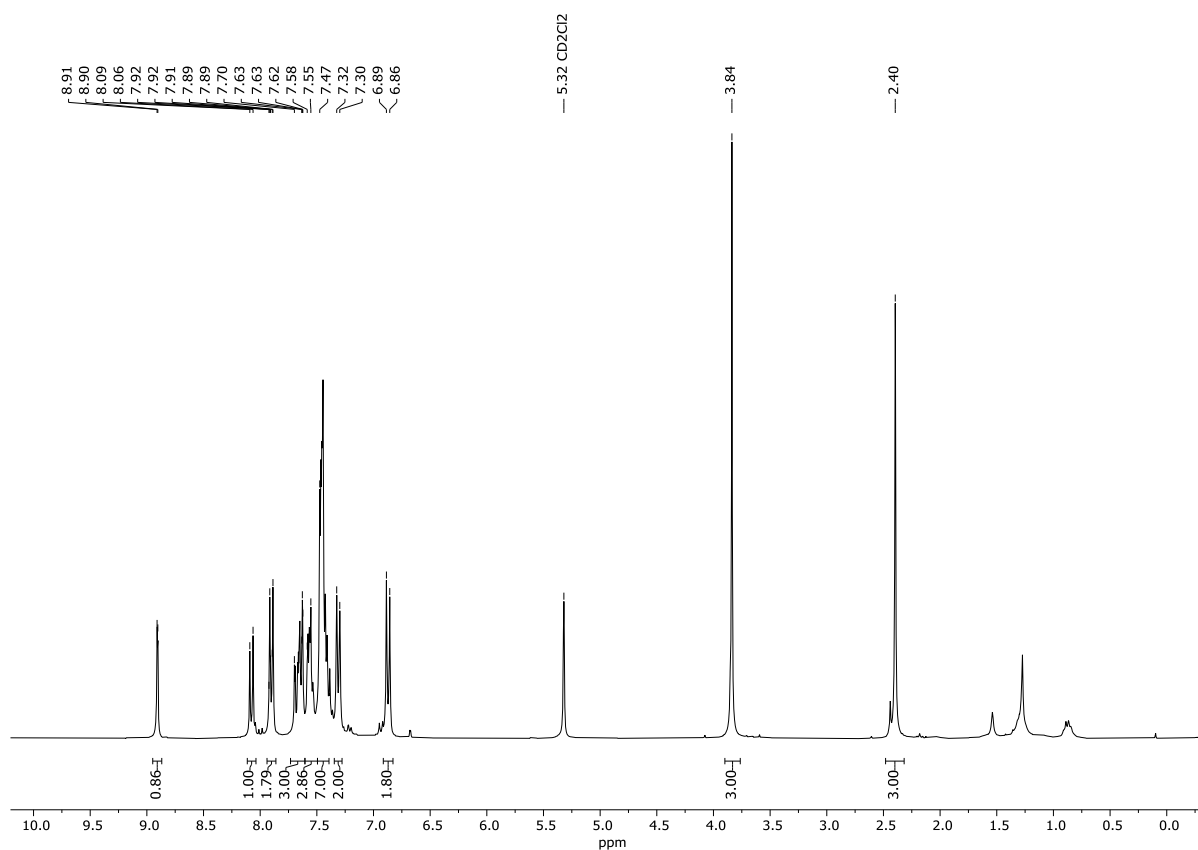


Abbildung 96: ¹H-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂, 300 MHz, 293 K) der Verbindung (E)-16d.

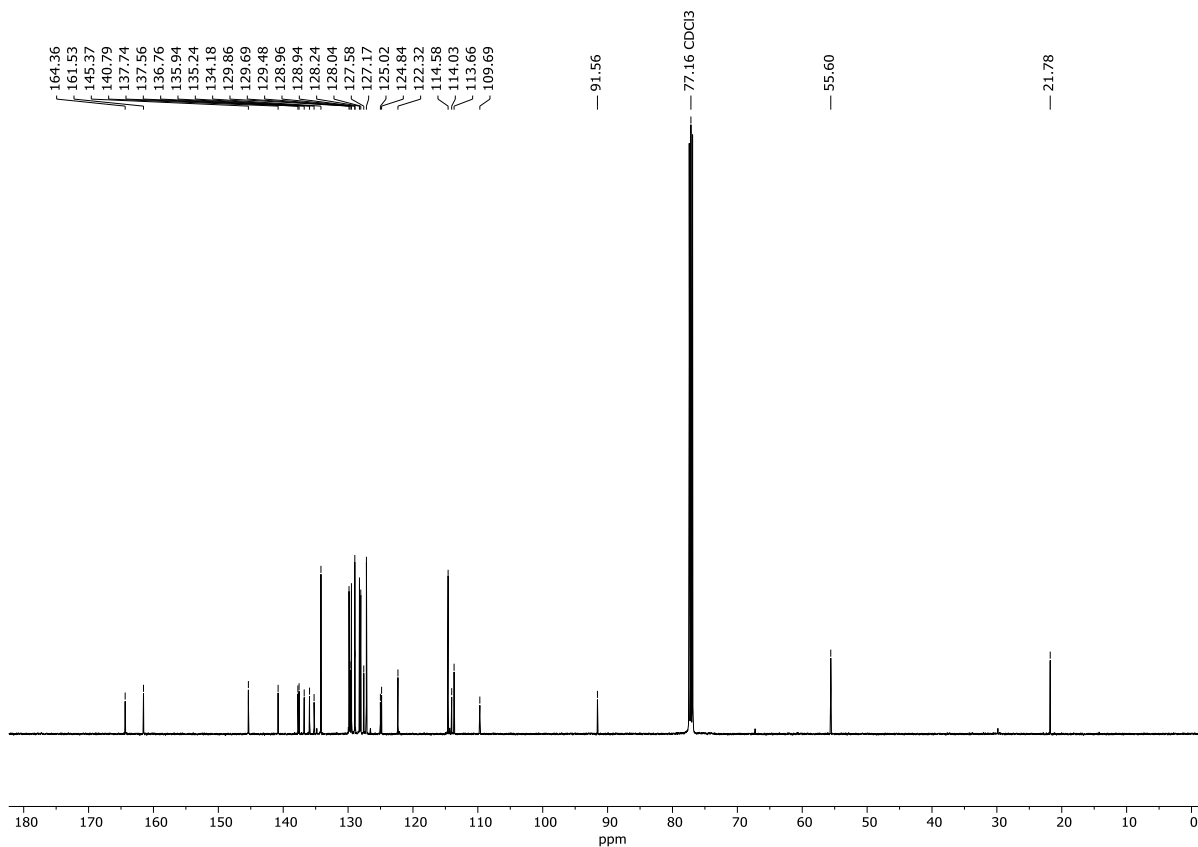


Abbildung 97: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 126 MHz, 293 K) der Verbindung (E)-16d.

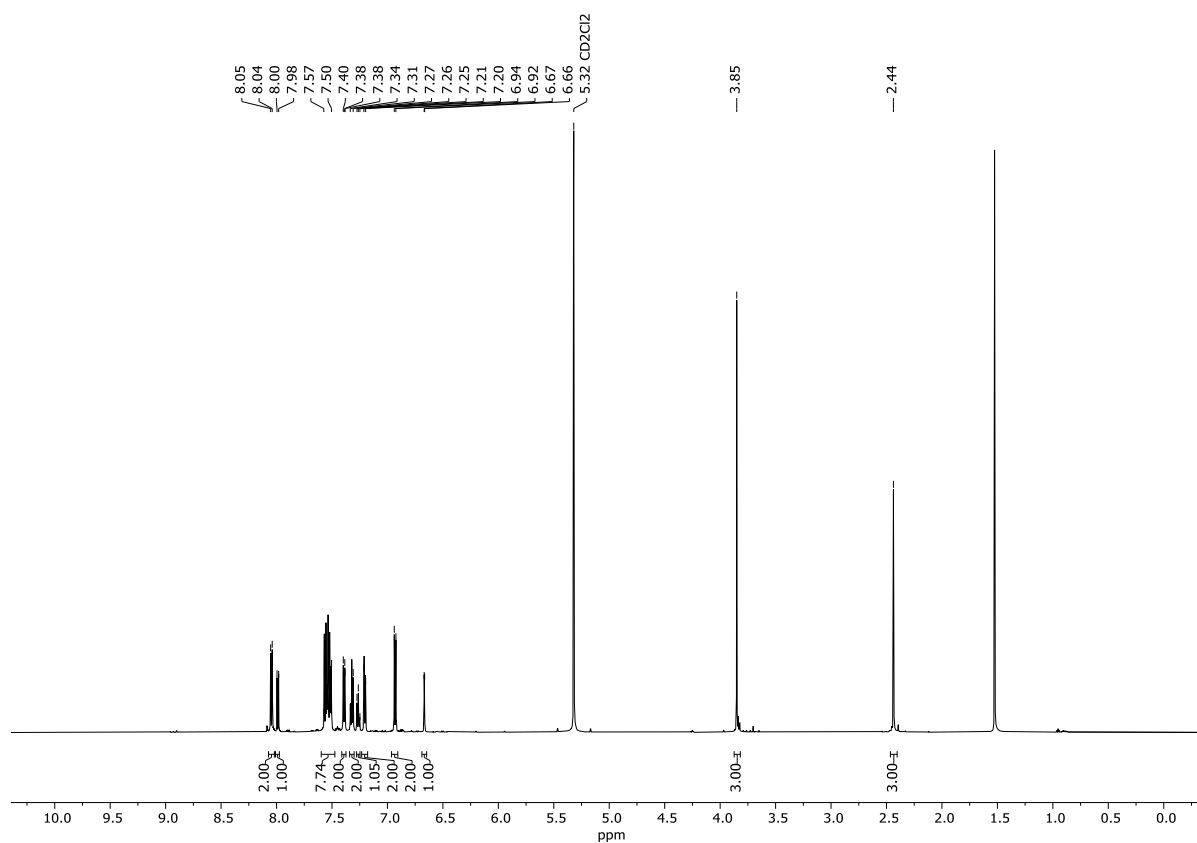


Abbildung 98: ¹H-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂, 600 MHz, 293 K) der Verbindung (Z)-16d.

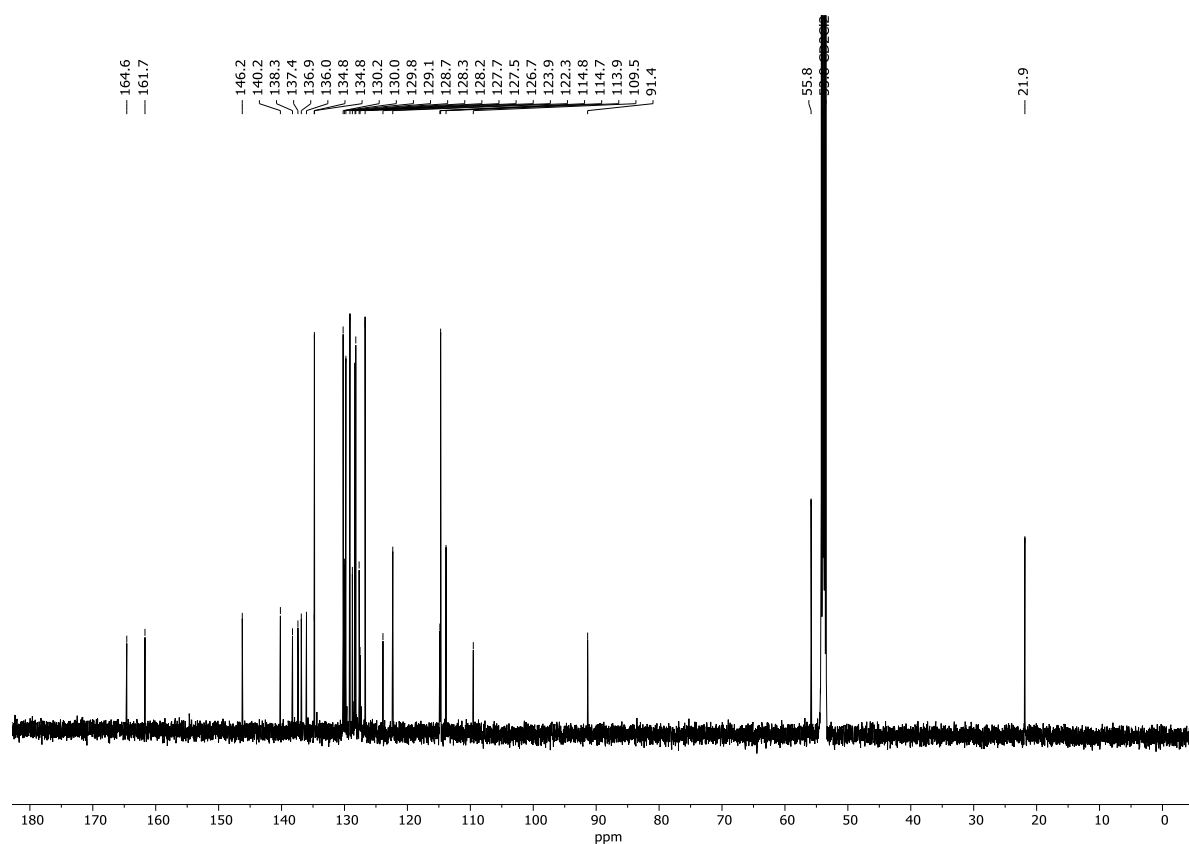


Abbildung 99: ¹³C-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂, 151 MHz, 293 K) der Verbindung (Z)-16d.

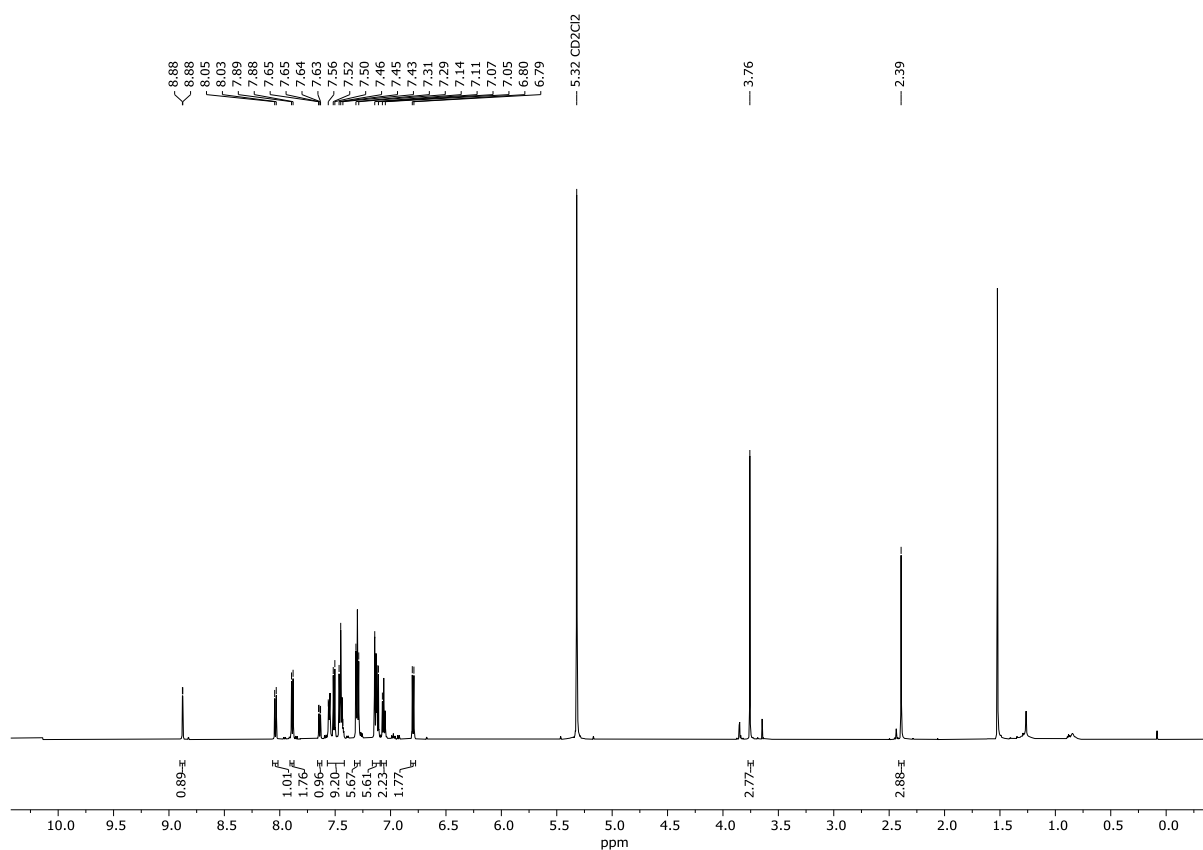


Abbildung 100: ¹H-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂, 600 MHz, 293 K) der Verbindung **16e**.

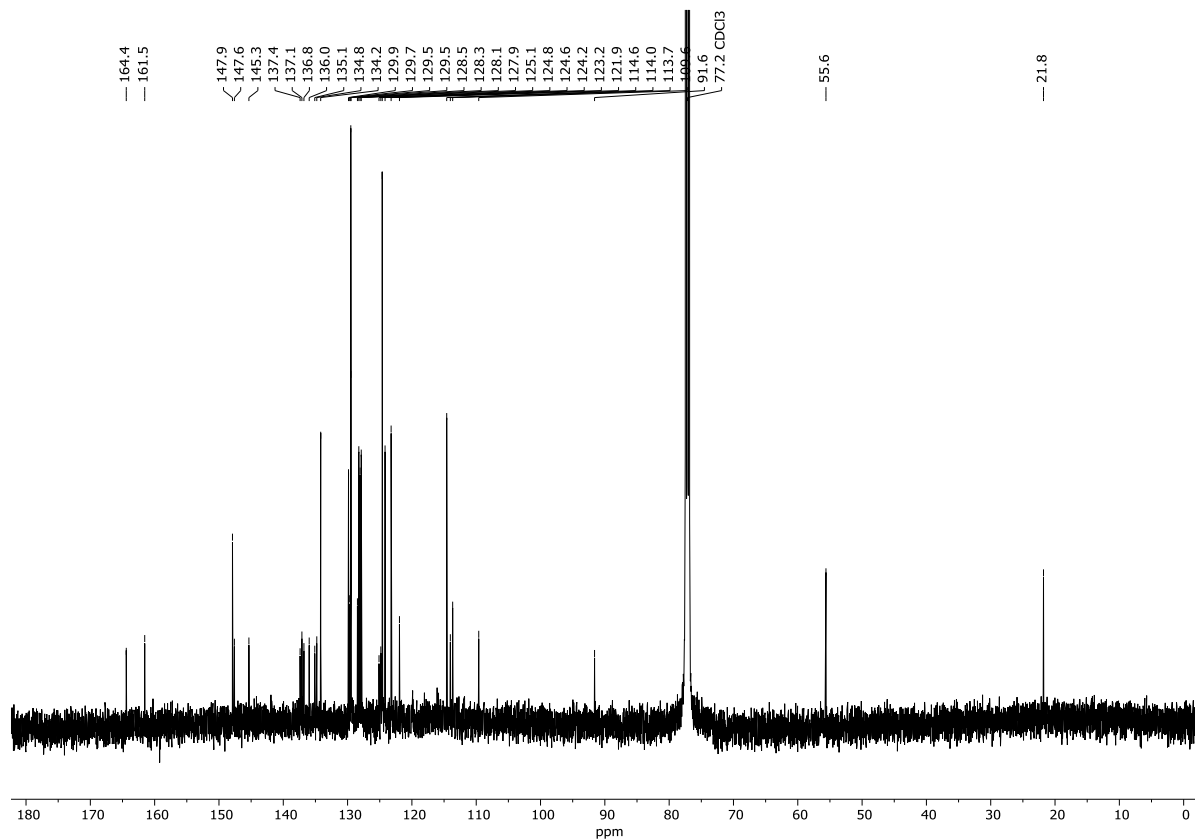


Abbildung 101: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 126 MHz, 293 K) der Verbindung **16e**.

5.5 Untersuchung der Cluster des Pyranoindols **1f** mittels dynamischer Lichtstreuung (DLS)

Für die Bestimmung der Partikelgrößen wurden zuerst mittels winkelabhängiger DLS-Messung die Relaxationsraten Γ bestimmt. Dies geschah durch Auswertung der „Fast-Mode“-Daten, welche aus einer CONTIN-Analyse^[114] der erhaltenen DLS-Daten gewonnen wurden. Die hierfür benötigten Messungen im „Fast-Mode“ erfolgten bei allen Winkeln. In Abbildung 102 dargestellt ist die mittlere Relaxationsrate Γ als Funktion der quadratischen Amplitude des Streuvektors q , unter welchem die Relaxationsrate bestimmt wurde. Mit Hilfe einer linearen Regressionsgeraden wurden anschließend die translationalen Diffusionskoeffizienten der Cluster ermittelt, welche mit Hilfe der *Stokes-Einstein*-Gleichung in die hydrodynamischen Radii überführt werden konnten. Analog hierzu wurden die hydrodynamischen Radii der einen Monat gealterten Proben bestimmt (Abbildung 103).

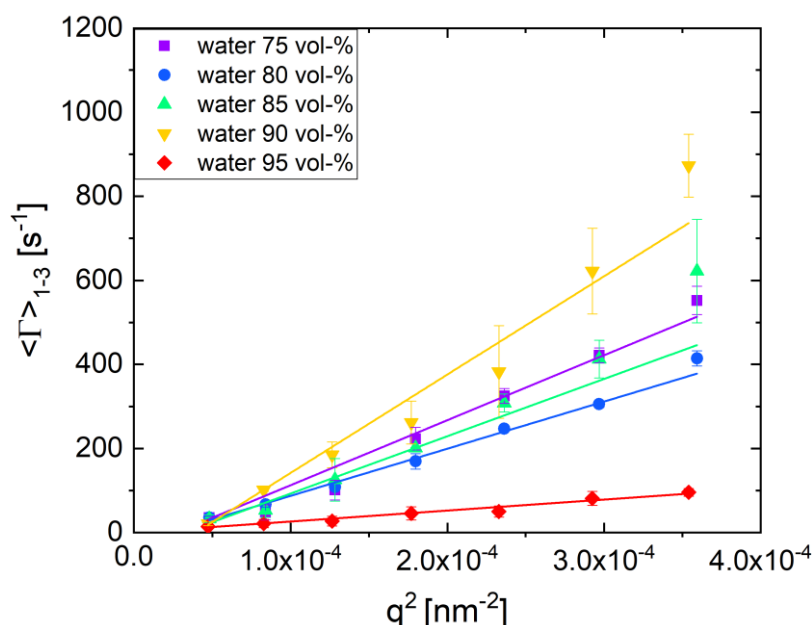


Abbildung 102: Ergebnisse der winkelabhängigen DLS-Messungen der Pyranoindol **1f** Proben in verschiedenen Propan-2-ol/Wasser-Gemischen. Dargestellt ist die mittlere Relaxationsrate Γ als Funktion der quadratischen Amplitude des Streuvektors q inklusive linearer Regressionsgeraden durch die Datenpunkte.

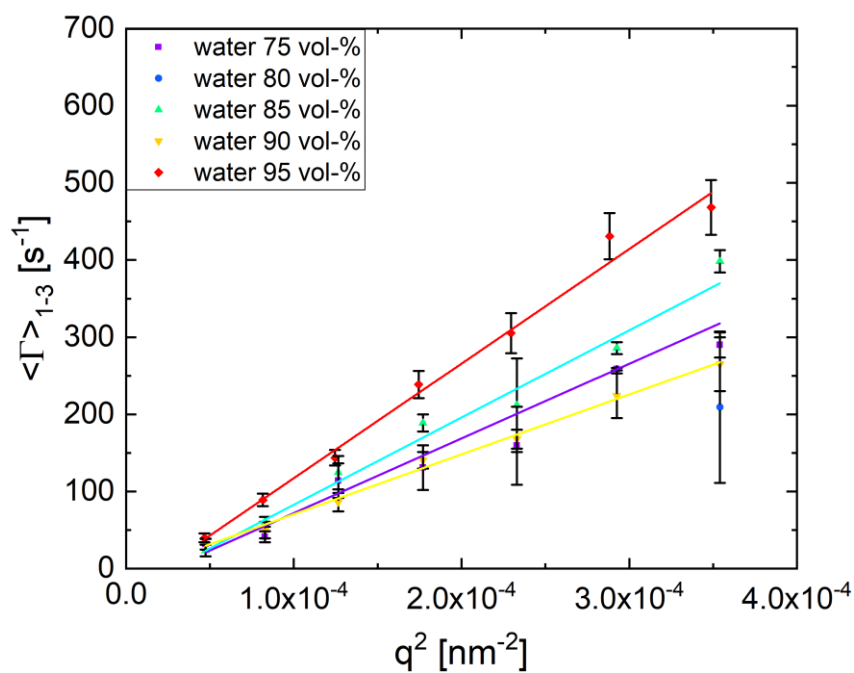
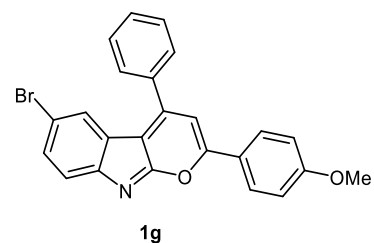
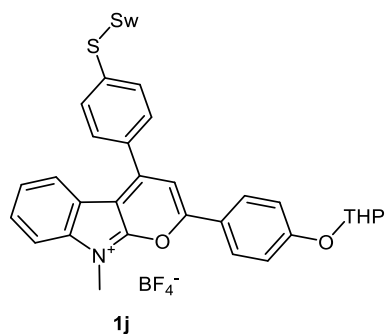
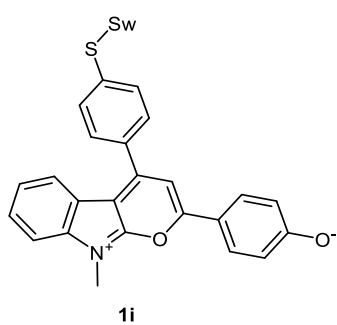
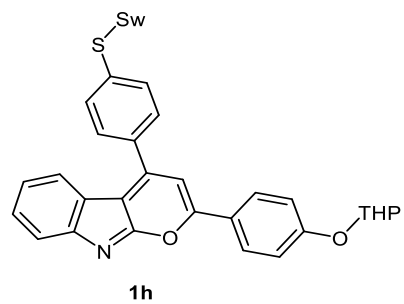
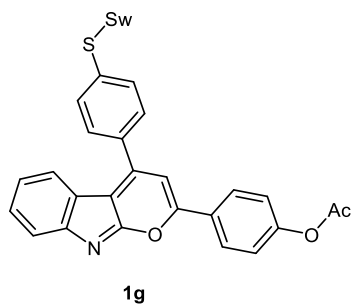
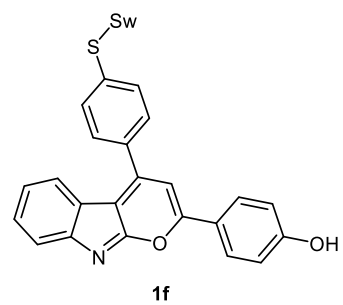
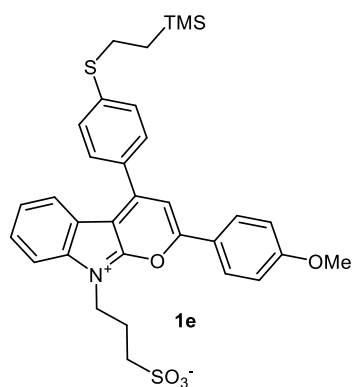
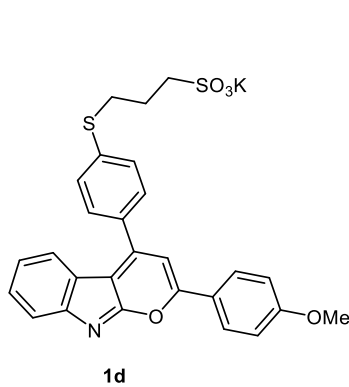
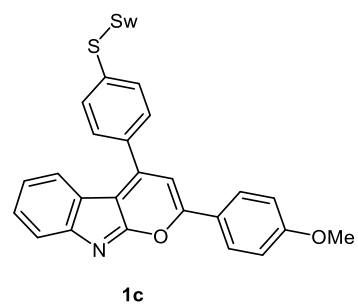
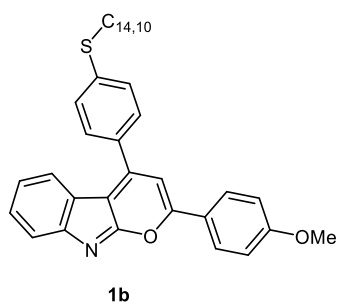
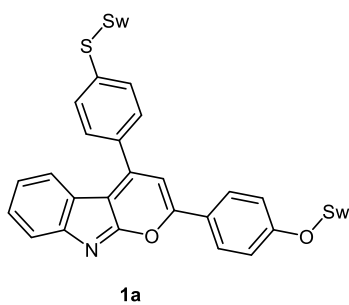
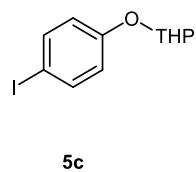
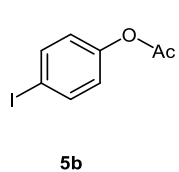
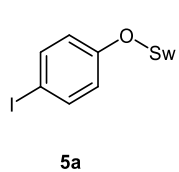
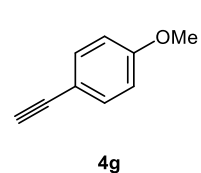
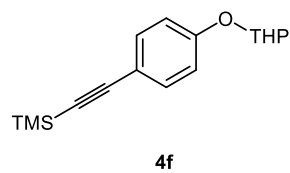
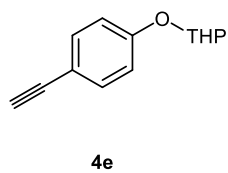
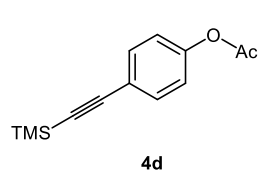
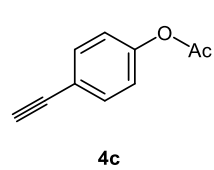
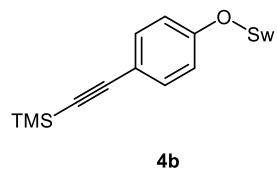
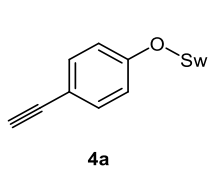
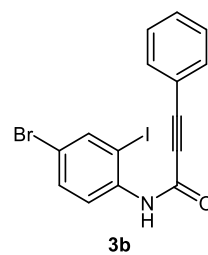
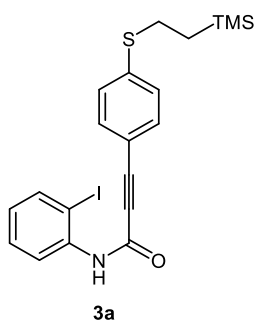
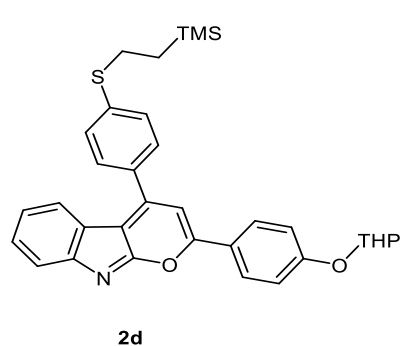
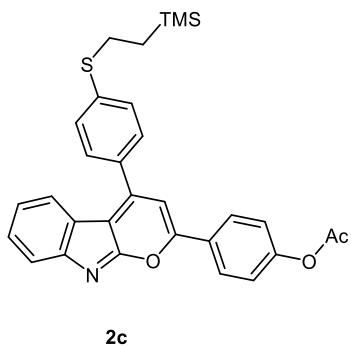
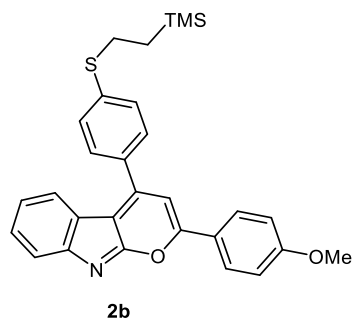
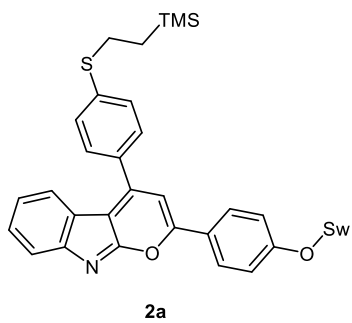


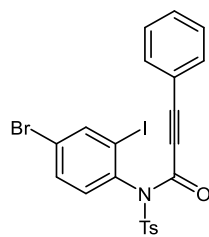
Abbildung 103: Ergebnisse der winkelabhängigen DLS-Messungen der einen Monat gealterten Pyranoindol **1f** Proben in verschiedenen Propan-2-ol/Wasser-Gemischen. Dargestellt ist die mittlere Relaxationsrate Γ als Funktion der quadratischen Amplitude des Streuvektors q inklusive linearer Regressionsgeraden durch die Datenpunkte.

6. Molekülverzeichnis

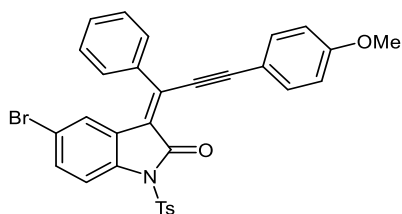




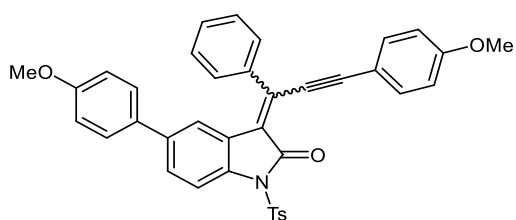




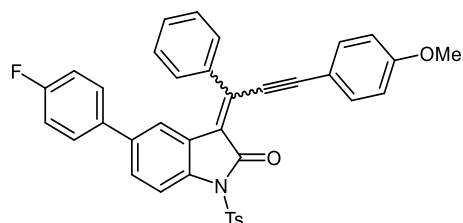
14a



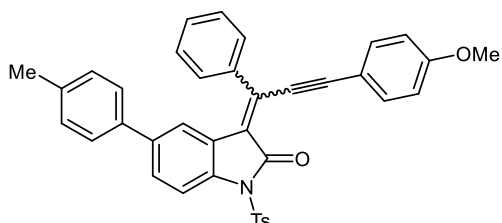
15



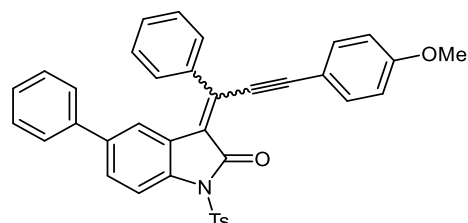
16a



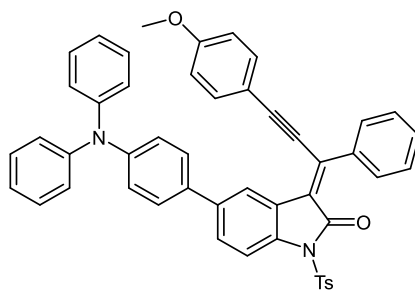
16b



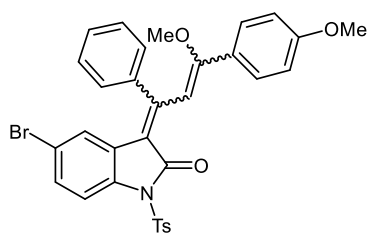
16c



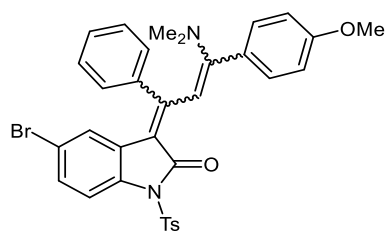
16d



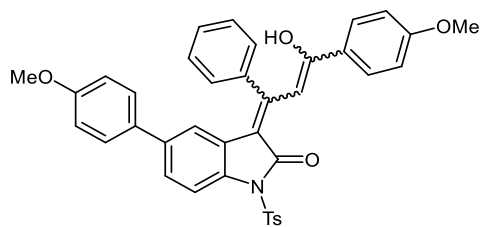
16e



17a



17b



17c

7. Literaturverzeichnis

- [1] J. Schönhaber, W. Frank, T. J. J. Müller, *Insertion-coupling-cycloisomerization domino synthesis and cation-induced halochromic fluorescence of 2,4-diarylpyrano[2,3-b]indoles*. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4122–4125. DOI 10.1021/ol101709p.
- [2] T. Glißmann, *Inaugural-Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2016**.
- [3] T. Wilcke, *Masterarbeit*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2016**.
- [4] a) D. M. D'Souza, F. Rominger, T. J. J. Müller, *A domino sequence consisting of insertion, coupling, isomerization, and Diels-Alder steps yields highly fluorescent spirocycles*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 44, 153–158. DOI 10.1002/anie.200461489; b) D. M. D'Souza, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Mit einer Insertions-Kupplungs-Isomerisierungs-Diels-Alder-Dominosequenz zu fluoreszierenden Spirocyclen*. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 156–161. DOI 10.1002/ange.200461489.
- [5] M. Schmelzer, A. Vetter, *Degrowth/Postwachstum zur Einführung*, Junius, Hamburg, **2021**.
- [6] <https://www.resourcepanel.org/reports/global-resources-outlook>, letzter Zugriff 29.05.2022.
- [7] M. Lenzen, A. Geschke, J. West, J. Fry, A. Malik, S. Giljum, L. Milà i Canals, P. Piñero, S. Lutter, T. Wiedmann, M. Li, M. Sevenster, J. Potočník, I. Teixeira, M. van Voore, K. Nansai, H. Schandl, *Implementing the material footprint to measure progress towards Sustainable Development Goals 8 and 12*. *Nat. Sustain.* **2022**, 5, 157–166. DOI 10.1038/s41893-021-00811-6.
- [8] J. Hansen, M. Sato, P. Kharecha, K. von Schuckmann, *Earth's energy imbalance and implications*. *Atmos. Chem. Phys.* **2011**, 11, 13421–13449. DOI 10.5194/acp-11-13421-2011.
- [9] S. C. Sherwood, M. J. Webb, J. D. Annan, K. C. Armour, P. M. Forster, J. C. Hargreaves, G. Hegerl, S. A. Klein, K. D. Marvel, E. J. Rohling, M. Watanabe, T. Andrews, P. Braconnot, C. S. Bretherton, G. L. Foster, Z. Hausfather, A. S. von der Heydt, R. Knutti, T. Mauritsen, J. R. Norris, C. Proistosescu, M. Rugenstein, G. A. Schmidt, K. B. Tokarska, M. D. Zelinka, *An Assessment of Earth's Climate Sensitivity Using Multiple Lines of Evidence*. *Rev. Geophys.* **2020**, 58. DOI 10.1029/2019RG000678.
- [10] https://www.de-ipcc.de/media/content/AR5-WGI_SPM.pdf, letzter Zugriff 29.05.2022.
- [11] https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=IND&mtdsg_no=XXVII-7-d&chapter=27&clang=_en, letzter Zugriff 29.05.2022.
- [12] <https://www.bmuv.de/themen/klimaschutz-anpassung/klimaschutz/internationale-klimapolitik/pariser-abkommen>, letzter Zugriff 29.05.2022.
- [13] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.

- [14] <https://www.umweltbundesamt.de/daten/energie/energieverbrauch-nach-energietraegern-sektoren>, letzter Zugriff 27.05.2022.
- [15] https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/12/PD21_551_435.html, letzter Zugriff 27.05.2022.
- [16] <https://www.nationalgeographic.com/science/article/plastic-trash-in-seas-will-nearly-triple-by-2040-if-nothing-done>, letzter Zugriff 27.05.2022.
- [17] <https://www1.wdr.de/nachrichten/lieferengpaesse-medikamente-arzneimittel-100.html>, letzter Zugriff 27.05.2022.
- [18] G. W. Gribble, J. A. Joule, *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 24, Elsevier Science & Technology Books, San Diego, **2012**.
- [19] C. Ioannides, D. Anderson, X. Ding, G. I. Murray, D. Lewis, R. O. Pelkonen, S. S. Ferguson, A. E. Rettie, K. H. Chang, M. Negishi, R. F. Novak, M. HcFaoyen, Y. Ito, B. Moorthy, H. M. Bolt, *Cytochromes P450. Role in the Metabolism and Toxicity of Drugs and other Xenobiotics*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2008**.
- [20] Webseite: www.reaxys.com, Suchbegriffe "Pharmaceutical" und "Heterocycles", aufgerufen am 06.06.2022.
- [21] S. Eguchi, *Bioactive heterocycles II*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **2006**.
- [22] J. Zhu, *Multicomponent Reactions*, Wiley, Weinheim, **2006**.
- [23] R. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Elsevier Science, Burlington, **1970**.
- [24] a) A. Baeyer, *Ueber die Reduction aromatischer Verbindungen mittelst Zinkstaub*. *Ann. Chem. Pharm.* **1866**, 140, 295–296. DOI 10.1002/jlac.18661400306; b) A. Baeyer, A. Emmerling, *Synthese des Indols*. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 679–682. DOI 10.1002/cber.186900201268.
- [25] a) K. A. Bhakhar, D. K. Sureja, T. M. Dhameliya, *Synthetic account of indoles in search of potential anti-mycobacterial agents: A review and future insights*. *J. Mol. Struct.* **2022**, 1248, 131522. DOI 10.1016/j.molstruc.2021.131522; b) A. A. Singh, M. P. Patil, M.-J. Kang, I. Niyonizigiye, G.-D. Kim, *Biomedical application of Indole-3-carbinol: A mini-review*. *Phytochem. Lett.* **2021**, 41, 49–54. DOI 10.1016/j.phytol.2020.09.024; c) L. Zheng, K. Tao, W. Guo, *Recent Developments in Photo-Catalyzed/Promoted Synthesis of Indoles and Their Functionalization: Reactions and Mechanisms*. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 62–119. DOI 10.1002/adsc.202001079; d) Z. Dvořák, K. Poulíková, S. Mani, *Indole scaffolds as a promising class of the aryl hydrocarbon receptor ligands*. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 215, 113231. DOI 10.1016/j.ejmech.2021.113231; e) M. Chauhan, A. Saxena, B. Saha, *An insight in anti-malarial potential of indole scaffold: A review*. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 218, 113400. DOI 10.1016/j.ejmech.2021.113400.

- [26] S. Ramasamy, *Organic photosensitizers containing fused indole-imidazole ancillary acceptor with triphenylamine donor moieties for efficient dye-sensitized solar cells*. *Int. J. Hydrog. Energy* **2021**, 46, 3475–3483. DOI 10.1016/j.ijhydene.2020.10.248.
- [27] Q. Wang, D. Li, N. Rao, Y. Zhang, Y. Le, L. Liu, L. Huang, L. Yan, *Development of indole-based fluorescent probe for detection of fluoride and cell imaging of HepG2*. *Dyes Pigm.* **2021**, 188, 109166. DOI 10.1016/j.dyepig.2021.109166.
- [28] a) J. J. Li, M. Yang, *Drug Discovery with Privileged Building Blocks*, CRC Press, Boca Raton, **2021**; b) D.-J. Hwang, Y. He, S. Ponnusamy, M. L. Mohler, T. Thiyagarajan, I. J. McEwan, R. Narayanan, D. D. Miller, *New Generation of Selective Androgen Receptor Degraders: Our Initial Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New Compounds with Enzalutamide-Resistant Prostate Cancer Activity*. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 491–511. DOI 10.1021/acs.jmedchem.8b00973.
- [29] P. C. Unangst, R. E. Brown, D. J. Herzig, *Synthesis and antiallergy activity of 4-oxopyrano[3,2-*b*]indoles*. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1251–1255. DOI 10.1021/jm00185a023.
- [30] a) C. A. Demerson, L. G. Humber, N. A. Abraham, G. Schilling, R. R. Martel, C. Pace-Asciak, *Resolution of etodolac and antiinflammatory and prostaglandin synthetase inhibiting properties of the enantiomers*. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1778–1780. DOI 10.1021/jm00366a025; b) A. H. Katz, C. A. Demerson, C. C. Shaw, A. A. Asselin, L. G. Humber, K. M. Conway, G. Gavin, C. Guinasso, N. P. Jensen, D. Mobilio, *Synthesis and analgesic activity of pemedolac (cis-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)pyrano3,4-bind ole-1- acetic acid)*. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1244–1250. DOI 10.1021/jm00401a029; c) R. Momose, N. Tanaka, J. Fromont, J. Kobayashi, *Hyrtimomines A-C, new heteroaromatic alkaloids from a sponge Hyrtios sp.* *Org. Lett.* **2013**, 15, 2010–2013. DOI 10.1021/ol400687b; d) D. Iacopetta, A. Catalano, J. Ceramella, A. Barbarossa, A. Carocci, A. Fazio, C. La Torre, A. Caruso, M. Ponassi, C. Rosano, C. Franchini, M. S. Sinicropi, *Synthesis, anticancer and antioxidant properties of new indole and pyranoindole derivatives*. *Bioorg. Chem.* **2020**, 105, 104440. DOI 10.1016/j.bioorg.2020.104440.
- [31] A. Gopalsamy, K. Lim, G. Ciszewski, K. Park, J. W. Ellingboe, J. Bloom, S. Insaf, J. Upeslakis, T. S. Mansour, G. Krishnamurthy, M. Damarla, Y. Pyatski, D. Ho, A. Y. M. Howe, M. Orlowski, B. Feld, J. O'Connell, *Discovery of pyrano[3,4-*b*]indoles as potent and selective HCV NS5B polymerase inhibitors*. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6603–6608. DOI 10.1021/jm0401255.
- [32] T. Wilcke, T. Glißmann, A. Lerch, M. Karg, T. J. J. Müller, *Acidochromic Turn-on 2,4-Diarylpyrano[2,3-*b*]indole Luminophores with Solubilizing Groups for A Broad Range of Polarity*. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 10345–10351. DOI 10.1002/slct.201802743.

- [33] R. W. Clawson, B. C. Söderberg, *A short synthesis of koniamborine, a naturally occurring pyrano[3,2-*b*]indole*. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6019–6021. DOI 10.1016/j.tetlet.2007.06.092.
- [34] F. Eiden, K. T. Wanner, *Pyrano- und Naphthopyrano[3,2-*b*]indol-Derivate*. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1985**, 318, 548–555. DOI 10.1002/ardp.19853180613.
- [35] L. Yang, W. Huang, X.-H. He, M.-C. Yang, X. Li, G. He, C. Peng, B. Han, *Stereoselective Synthesis of Hydropyrano[3,2-*b*]indoles via Organocatalytic Asymmetric Inverse-Electron-Demand Oxa-Diels-Alder Reaction*. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2970–2975. DOI 10.1002/adsc.201600465.
- [36] N. S. Masterova, S. Y. Ryabova, L. M. Alekseeva, M. I. Evstratova, S. S. Kiselev, V. G. Granik, *Novel pyrano[3,2-*b*]indole derivatives: synthesis and some properties*. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, 59, 637–641. DOI 10.1007/s11172-010-0115-2.
- [37] M. Wang, Y. Yang, L. Yin, Y. Feng, Y. Li, *Selective Synthesis of Pyrano[3,2-*b*]indoles or Cyclopentabindoles Tethered with Medium-Sized Rings via Cascade C-C σ -Bond Cleavage and C-H Functionalization*. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 683–692. DOI 10.1021/acs.joc.0c02310.
- [38] J. Zhou, B. Wang, X.-H. He, L. Liu, J. Wu, J. Lu, C. Peng, C.-L. Rao, B. Han, *Asymmetric Construction of 4 *H*-Pyrano[3,2-*b*]indoles via Cinchonine-Catalyzed 1,4-Addition of 2-Ylideneoxindole with Malononitrile*. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 5450–5459. DOI 10.1021/acs.joc.9b00430.
- [39] Y. Davion, B. Joseph, V. Bénéteau, J.-M. Léger, C. Jarry, J.-Y. Mérour, *Synthesis of Pyrano[3,2-*b*]indole Derivatives Based on Intramolecular Hetero-Diels-Alder of 2-Benzylidene-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-ones*. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 2687–2697. DOI 10.1002/hlca.200390218.
- [40] J. E. Macor, K. Ryan, M. E. Newman, *Synthesis of pyrano[4,3-*b*]indoles as conformationally restricted analogs of the serotonin antagonist ICS 205-930 and as precursors to 2-vinylindoles*. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4785–4795. DOI 10.1021/jo00281a018.
- [41] C. Praveen, D. B. Ananth, *Design, synthesis and cytotoxicity of pyrano[4,3-*b*]indol-1(5*H*)-ones: A hybrid pharmacophore approach via gold catalyzed cyclization*. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2507–2512. DOI 10.1016/j.bmcl.2016.03.087.
- [42] C. Li, J. Jiang, L. Li, L. Zhang, Q. Chen, M. Wang, C. Fu, L. Zhang, *Efficient synthesis of pyrano[4,3-*b*]indol-1(5*H*)-ones from CO₂ and alkynyl indoles promoted by a protic ionic liquid*. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 152449. DOI 10.1016/j.tetlet.2020.152449.
- [43] C. J. Moody, K. F. Rahimtoola, *Diels–Alder reactivity of pyrano[4,3-*b*]indol-3-ones, indole 2,3-quinodimethane analogues*. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 673–679. DOI 10.1039/P19900000673.

- [44] R. W. Jackson, M. G. LaPorte, T. Herbertz, T. L. Draper, J. A. Gaboury, S. R. Rippin, R. Patel, S. K. Chunduru, C. A. Benetatos, D. C. Young, C. J. Burns, S. M. Condon, *The discovery and structure-activity relationships of pyrano[3,4-b]indole-based inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase. Bioorganic Med. Chem. Lett* **2011**, 21, 3227–3231. DOI 10.1016/j.bmcl.2011.04.052.
- [45] M. G. LaPorte, R. W. Jackson, T. L. Draper, J. A. Gaboury, K. Galie, T. Herbertz, A. R. Hussey, S. R. Rippin, C. A. Benetatos, S. K. Chunduru, J. S. Christensen, G. A. Coburn, C. J. Rizzo, G. Rhodes, J. O'Connell, A. Y. M. Howe, T. S. Mansour, M. S. Collett, D. C. Pevear, D. C. Young, T. Gao, D. L. J. Tyrrell, N. M. Kneteman, C. J. Burns, S. M. Condon, *The discovery of pyrano[3,4-b]indole-based allosteric inhibitors of HCV NS5B polymerase with in vivo activity. ChemMedChem* **2008**, 3, 1508–1515. DOI 10.1002/cmdc.200800168.
- [46] S. N. Lavrenov, K. F. Turchin, A. M. Korolev, O. S. Anisimova, M. N. Preobrazhenskaya, *New pyrano[3,4-b]indoles from 2-hydroxymethylindole and l-dehydroascorbic acid. Tetrahedron* **2005**, 61, 6610–6613. DOI 10.1016/j.tet.2005.04.049.
- [47] M. R. Medeiros, S. E. Schaus, J. A. Porco, *A cycloisomerization/Friedel-Crafts alkylation strategy for the synthesis of pyrano[3,4-b]indoles. Org. Lett.* **2011**, 13, 4012–4015. DOI 10.1021/ol201532k.
- [48] K. Nakahama, M. Suzuki, M. Ozako, I. Mizota, M. Shimizu, *One-pot Syntheses of 3-Amino-2-pyrones and 3-Amino-5,6-dihydro-2-pyridones from β,γ -Unsaturated α -Iminoesters: Application to the Synthesis of A Tricyclic Pyranoindole. Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 910–913. DOI 10.1002/ajoc.201800186.
- [49] C. J. Moody, *Diels-Alder reactivity of pyrano[3,4-b]indol-3-ones, stable analogues of indole-2,3-quinodimethanes. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2505. DOI 10.1039/p19850002505.
- [50] M. G. LaPorte, T. L. Draper, L. E. Miller, C. W. Blackledge, L. K. Leister, E. Amparo, A. R. Hussey, D. C. Young, S. K. Chunduru, C. A. Benetatos, G. Rhodes, A. Gopalsamy, T. Herbertz, C. J. Burns, S. M. Condon, *The discovery and structure-activity relationships of pyrano[3,4-b]indole based inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase. Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2968–2973. DOI 10.1016/j.bmcl.2010.03.002.
- [51] H. Fischer, K. Smeykal, *Einige neue am Stickstoff substituierte Pyrrol-aldehyde und über Oxindol-aldehyde. Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1923**, 56, 2368–2378. DOI 10.1002/cber.19230561107.
- [52] F. Eiden, W. Hirschmüller, *3-Acyl-pyrano[2,3-b]indol-4-one. Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1978**, 311, 516–519. DOI 10.1002/ardp.19783110611.
- [53] J. M. Muchowski, P. H. Nelson, *The reaction of carboalkyxcyclopropyltriphenylphosphonium salts with imide anions: a three-step synthesis*

- of $\pm$ isoretronecanol. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4585–4588. DOI 10.1016/0040-4039(80)80080-3.
- [54] P. P. Righetti, A. Gamba, G. Tacconi, G. Desimoni, *Heterodiene syntheses—XXIV. Tetrahedron* **1981**, 37, 1779–1785. DOI 10.1016/S0040-4020(01)98944-6.
- [55] H. Bartsch, F. Eiden, H. Buchborn, *Synthese und pharmakologische Prüfung von 2- und 3-substituierten Pyrano[2,3-*b*]indolonen*. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1982**, 315, 481–490. DOI 10.1002/ardp.19823150602.
- [56] A. Kumar, R. Nagarajan, *Cyclization Routes for the Synthesis of Functionalized Pyrano[2,3-*b*]indolones, Pyrazolo[3,4-*b*]indoles, and Furo[2,3-*b*]indoles*. *Synth.* **2013**, 45, 1235–1246. DOI 10.1055/s-0032-1316870.
- [57] Y. Zhu, F. Chen, Y. Zhou, Z. Kang, M. Zhang, H. Deng, L. Song, *A consecutive one-pot two-step approach to trifluoromethylated pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-*b*]indoles promoted by molecular iodine*. *J. Fluor. Chem.* **2018**, 211, 141–147. DOI 10.1016/j.jfluchem.2018.04.016.
- [58] Q. Chen, Y. Teng, F. Xu, *Lanthanide Silylamide-Catalyzed Synthesis of Pyrano[2,3-*b*]indol-2-ones*. *Org. Lett.* **2021**, 23, 4785–4790. DOI 10.1021/acs.orglett.1c01506.
- [59] a) M. Nyerges, E. Gráczol-Fördös, T. Novák, G. Blaskó, I. Fejes, F. Perron-Sierra, *Synthesis of Chromeno[2,3-*b*]indole Derivates*. *Heterocycles* **2013**, 87, 2053.; b) Z.-W. Chen, N. Zhang, Z.-H. Wang, W.-K. Su, *An efficient synthesis of novel chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-*b*]indole derivatives*. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 199–201. DOI 10.1016/j.cclet.2013.01.033.
- [60] K.-K. Wang, P. Wang, Q. Ouyang, W. Du, Y.-C. Chen, *Substrate-controlled switchable asymmetric annulations to access polyheterocyclic skeletons*. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 11104–11107. DOI 10.1039/C6CC06148F.
- [61] Y. Luo, X. Zhong, J.-K. Huang, L. He, *Copper-assisted synthesis of dihydropyrano[2,3-*b*]indole-4-ones by domino cascade reaction*. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 2692–2702. DOI 10.1039/D1OB00078K.
- [62] Webseite: www.reaxys.com, Suchbegriff "Chemosensor", aufgerufen am 22.09.2021.
- [63] N. Kaur, S. Kumar, *Colorimetric metal ion sensors*. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9233–9264. DOI 10.1016/j.tet.2011.09.003.
- [64] J. R. Lakowicz, *Principles of fluorescence spectroscopy*, Springer, New York, NY, **2010**.
- [65] E. A. Davey, A. J. Zuccherro, O. Trapp, U. H. F. Bunz, *Discrimination of organic acids using a three molecule array based upon cruciform fluorophores*. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7716–7718. DOI 10.1021/ja202654r.
- [66] J. Freudenberg, J. Kumpf, V. Schäfer, E. Sauter, S. J. Wörner, K. Brödner, A. Dreuw, U. H. F. Bunz, *Water-soluble cruciforms and distyrylbenzenes: synthesis, characterization,*

- and pH-dependent amine-sensing properties. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4949–4959. DOI 10.1021/jo400576y.
- [67] M. N. Gard, A. J. Zuccherro, G. Kuzmanich, C. Oelsner, D. Guldi, A. Dreuw, U. H. F. Bunz, M. A. Garcia-Garibay, *Cruciforms' polarized emission confirms disjoint molecular orbitals and excited states*. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1000–1003. DOI 10.1021/ol203321m.
- [68] W. W. Gerhardt, A. J. Zuccherro, J. N. Wilson, C. R. South, U. H. F. Bunz, M. Weck, *Supramolecular cruciforms*. *Chem. Commun.* **2006**, 2141–2143. DOI 10.1039/b602087a.
- [69] M. Hauck, J. Schönhaber, A. J. Zuccherro, K. I. Hardcastle, T. J. J. Müller, U. H. F. Bunz, *Phenothiazine cruciforms: synthesis and metallochromic properties*. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6714–6725. DOI 10.1021/jo070922l.
- [70] F. Hinderer, U. H. F. Bunz, *The photophysics of pyridine-derivatized ortho-, meta-, and para-dibutylamino cruciforms*. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8490–8496. DOI 10.1002/chem.201300211.
- [71] C. Patze, K. Broedner, F. Rominger, O. Trapp, U. H. F. Bunz, *Aldehyde cruciforms: dosimeters for primary and secondary amines*. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13720–13725. DOI 10.1002/chem.201101871.
- [72] T. Schwaebel, R. C. Lirag, E. A. Davey, J. Lim, U. H. F. Bunz, O. Š. Miljanić, *Qualitative identification of carboxylic acids, boronic acids, and amines using cruciform fluorophores*. *J. Vis. Exp.* **2013**, e50858. DOI 10.3791/50858.
- [73] T. Schwaebel, V. Schäfer, J. Wenz, B. A. Coombs, J. Tolosa, U. H. F. Bunz, *Imine formation as a simple reaction to construct copper-reactive cruciform fluorophores*. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 960–965. DOI 10.1021/jo302456n.
- [74] J. Tolosa, K. M. Solntsev, L. M. Tolbert, U. H. F. Bunz, *Unsymmetrical cruciforms*. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 523–534. DOI 10.1021/jo901961a.
- [75] J. Tolosa, A. J. Zuccherro, U. H. F. Bunz, *Water-soluble cruciforms: response to protons and selected metal ions*. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6498–6506. DOI 10.1021/ja800232f.
- [76] A. J. Zuccherro, P. L. McGrier, U. H. F. Bunz, *Cross-conjugated cruciform fluorophores*. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 397–408. DOI 10.1021/ar900218d.
- [77] A. J. Zuccherro, J. N. Wilson, U. H. F. Bunz, *Cruciforms as functional fluorophores: response to protons and selected metal ions*. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11872–11881. DOI 10.1021/ja061112e.
- [78] K. Fletcher, M. Krämer, U. H. Bunz, A. Dreuw, *The π -conjugation length determines the fluorescence quenching mechanism of aromatic aldehydes in water*. *Chem. Phys.* **2018**, 515, 710–718. DOI 10.1016/j.chemphys.2018.07.008.
- [79] J. Kumpf, U. H. F. Bunz, *Aldehyde-appended distyrylbenzenes: amine recognition in water*. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8921–8924. DOI 10.1002/chem.201200930.

- [80] J. Han, C. Ma, B. Wang, M. Bender, M. Bojanowski, M. Hergert, K. Seehafer, A. Herrmann, U. H. Bunz, *A Hypothesis-Free Sensor Array Discriminates Whiskies for Brand, Age, and Taste*. *Chem* **2017**, 2, 817–824. DOI 10.1016/j.chempr.2017.04.008.
- [81] J. Han, M. Bender, K. Seehafer, U. H. F. Bunz, *Identification of White Wines by using Two Oppositely Charged Poly(p-phenyleneethynylene)s Individually and in Complex*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7689–7692. DOI 10.1002/anie.201602385.
- [82] G. Xie, P. Xi, X. Wang, X. Zhao, L. Huang, F. Chen, Y. Wu, X. Yao, Z. Zeng, *A Highly Zinc(II)-Selective Fluorescent Sensor Based on 8-Aminoquinoline and Its Application in Biological Imaging*. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 2011, 2927–2931. DOI 10.1002/ejic.201100245.
- [83] H. Haase, L. Rink, *Multiple impacts of zinc on immune function*. *Metallomics* **2014**, 6, 1175–1180. DOI 10.1039/c3mt00353a.
- [84] H. Haase, L. Rink, *Zinc signals and immune function*. *BioFactors* **2014**, 40, 27–40. DOI 10.1002/biof.1114.
- [85] I. E. Dreosti, *Zinc and the gene*. *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* **2001**, 475, 161–167. DOI 10.1016/S0027-5107(01)00067-7.
- [86] S. G. Schulman, L. B. Sanders, *Fluorescence and phosphorescence of 5- and 8-aminoquinoline*. *Anal. Chim. Acta* **1971**, 56, 83–89. DOI 10.1016/S0003-2670(01)80111-2.
- [87] N. Leroux, M. Goethals, T. Zeegers-Huyskens, *Infrared study of the hydrogen bonding ability of 3-aminoquinoline and 8-aminoquinoline*. *Vib. Spectrosc.* **1995**, 9, 235–243. DOI 10.1016/0924-2031(95)00019-Q.
- [88] P. Jiang, Z. Guo, *Fluorescent detection of zinc in biological systems: recent development on the design of chemosensors and biosensors*. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 205–229. DOI 10.1016/j.cct.2003.10.013.
- [89] C. J. Frederickson, E. J. Kasarskis, D. Ringo, R. E. Frederickson, *A quinoline fluorescence method for visualizing and assaying the histochemically reactive zinc (bouton zinc) in the brain*. *J. Neurosci. Methods* **1987**, 20, 91–103. DOI 10.1016/0165-0270(87)90042-2.
- [90] a) R. Thompson, D. Peterson, W. Mahoney, M. Cramer, B. P. Maliwal, S. W. Suh, C. Frederickson, C. Fierke, P. Herman, *Fluorescent zinc indicators for neurobiology*. *J. Neurosci. Methods* **2002**, 118, 63–75. DOI 10.1016/S0165-0270(02)00144-9; b) J. W. Meeusen, H. Tomasiewicz, A. Nowakowski, D. H. Petering, *TSQ (6-methoxy-8-p-toluenesulfonamido-quinoline), a common fluorescent sensor for cellular zinc, images zinc proteins*. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 7563–7573. DOI 10.1021/ic200478q.
- [91] P. D. Zalewski, I. J. Forbes, W. H. Betts, *Correlation of apoptosis with change in intracellular labile Zn(II) using zinquin (2-methyl-8-p-toluenesulphonamido-6-*

- quinolyloxy)acetic acid, a new specific fluorescent probe for Zn(II)*. *Biochem. J.* **1993**, 296 (Pt 2), 403–408. DOI 10.1042/bj2960403.
- [92] a) P. D. Zalewski, S. H. Millard, I. J. Forbes, O. Kapaniris, A. Slavotinek, W. H. Betts, A. D. Ward, S. F. Lincoln, I. Mahadevan, *Video image analysis of labile zinc in viable pancreatic islet cells using a specific fluorescent probe for zinc*. *J. Histochem. Cytochem.* **1994**, 42, 877–884. DOI 10.1177/42.7.8014471; b) P. Coyle, P. D. Zalewski, J. C. Philcox, I. J. Forbes, A. D. Ward, S. F. Lincoln, I. Mahadevan, A. M. Rofe, *Measurement of zinc in hepatocytes by using a fluorescent probe, zinquin: relationship to metallothionein and intracellular zinc*. *Biochem. J.* **1994**, 303 (Pt 3), 781–786. DOI 10.1042/bj3030781; c) P. D. Zalewski, I. J. Forbes, R. F. Seemark, R. Borlinghaus, W. H. Betts, S. F. Lincoln, A. D. Ward, *Flux of intracellular labile zinc during apoptosis (gene-directed cell death) revealed by a specific chemical probe, Zinquin*. *Chem. Biol.* **1994**, 1, 153–161. DOI 10.1016/1074-5521(94)90005-1.
- [93] C. J. Pedersen, *Cyclic polyethers and their complexes with metal salts*. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495–2496. DOI 10.1021/ja00986a052.
- [94] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/press-release/>, letzter Zugriff 29.05.2022.
- [95] A. V. Tsukanov, A. D. Dubonosov, V. A. Bren, V. I. Minkin, *Organic chemosensors with crown-ether groups (review)*. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 899–923. DOI 10.1007/s10593-008-0132-3.
- [96] J. Li, D. Yim, W.-D. Jang, J. Yoon, *Recent progress in the design and applications of fluorescence probes containing crown ethers*. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 2437–2458. DOI 10.1039/C6CS00619A.
- [97] M. Kollmannsberger, K. Rurack, U. Resch-Genger, W. Rettig, J. Daub, *Design of an efficient charge-transfer processing molecular system containing a weak electron donor: spectroscopic and redox properties and cation-induced fluorescence enhancement*. *Chem. Phys. Lett* **2000**, 329, 363–369. DOI 10.1016/S0009-2614(00)01058-7.
- [98] S. Voutsadaki, G. K. Tsikalas, E. Klontzas, G. E. Froudakis, H. E. Katerinopoulos, *A "turn-on" coumarin-based fluorescent sensor with high selectivity for mercury ions in aqueous media*. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3292–3294. DOI 10.1039/b926384e.
- [99] R. E. Gawley, H. Mao, M. M. Haque, J. B. Thorne, J. S. Pharr, *Visible fluorescence chemosensor for saxitoxin*. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2187–2191. DOI 10.1021/jo062506r.
- [100] R. F. Clark, S. R. Williams, S. P. Nordt, A. S. Manoguerra, *A review of selected seafood poisonings*. *Undersea Hyperb. Med.* **1999**, 26, 175–184.
- [101] S. S. Nakkady, M. M. Fathy, O. H. Hishmat, S. S. Mahmond, M. Y. Ebeid, *New indole, aminoindole and pyranoindole derivatives with anti-inflammatory activity*. *Boll. Chim. Farm.* **2000**, 139, 59–66.

- [102] a) J. A. May, H.-H. Chen, A. Rusinko, V. M. Lynch, N. A. Sharif, M. A. McLaughlin, *A novel and selective 5-HT₂ receptor agonist with ocular hypotensive activity: (S)-(+)-1-(2-aminopropyl)-8,9-dihydropyrano[3,2-e]indole*. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4188–4195. DOI 10.1021/jm030205t; b) J. E. Macor, O. D. Langer, J. Z. Gougoutas, M. F. Malley, L. A. Cornelius, *Studies towards understanding the mechanism of the unusual rearrangement of certain 5-propargyloxyindoles*. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3541–3545. DOI 10.1016/S0040-4039(00)00458-5.
- [103] V. Malathi, S. Shivani, K. Bhaskar, V. G. Ugale, P. Padmaja, P. N. Reddy, *One-pot, catalyst-free synthesis of novel dihydropyrano[2,3-e]indole derivatives*. *Chem. Data Collect.* **2021**, 33, 100693. DOI 10.1016/j.cdc.2021.100693.
- [104] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines*. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467–4470. DOI 10.1016/s0040-4039(00)91094-3.
- [105] J. Schönhaber, *Inaugural-Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2010**.
- [106] J. Schönhaber, D. M. D'Souza, T. Glißmann, B. Mayer, C. Janiak, F. Rominger, W. Frank, T. J. J. Müller, *Domino Insertion-Coupling Synthesis of Solid-State Luminescent Propynylidene Indolones*. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 14712–14723. DOI 10.1002/chem.201802237.
- [107] T. Glißmann, *Masterarbeit*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2011**.
- [108] C. Reichardt, *Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators*. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2319–2358. DOI 10.1021/cr00032a005.
- [109] U. Lauter, W. H. Meyer, V. Enkelmann, G. Wegner, *Supramolecular structures of poly(p-phenylenes) with oxyethylene side chains and their mixtures with lithium salts*. *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, 199, 2129–2140. DOI 10.1002/(SICI)1521-3935(19981001)199:10<2129::AID-MACP2129>3.0.CO;2-S.
- [110] J. Freudenberg, *Masterarbeit*, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, **2012**.
- [111] T. Hirose, K. Matsuda, *Self-assembly of amphiphilic fluorescent dyes showing aggregate-induced enhanced emission: temperature dependence of molecular alignment and intermolecular interaction in aqueous environment*. *Chem. Commun.* **2009**, 5832–5834. DOI 10.1039/b910531j.
- [112] a) B. M. Altura, A. Carella, B. T. Altura, *Adverse effects of tris, hepes and mops buffers on contractile responses of arterial and venous smooth muscle induced by prostaglandins*. *Prostaglandins Med* **1980**, 5, 123–130. DOI 10.1016/0161-4630(80)90099-3; b) L. Y. Bourguignon, A. Chu, H. Jin, N. R. Brandt, *Ryanodine receptor-ankyrin interaction regulates internal Ca²⁺ release in mouse T-lymphoma cells*. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 17917–17922. DOI 10.1074/jbc.270.30.17917.

- [113] a) I. Vainshtein, S. Silveria, P. Kaul, R. Rouhani, R. M. Eglen, J. Wang, *A high-throughput, nonisotopic, competitive binding assay for kinases using nonselective inhibitor probes (ED-NSIP)*. *J. Biomol. Screen.* **2002**, 7, 507–514. DOI 10.1177/1087057102238624; b) G. Da Violante, N. Zerrouk, I. Richard, G. Provot, J. C. Chaumeil, P. Arnaud, *Evaluation of the cytotoxicity effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on Caco2/TC7 colon tumor cell cultures*. *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, 25, 1600–1603. DOI 10.1248/bpb.25.1600; c) H. Y. Elmoazzen, A. Poovadan, G. K. Law, J. A. W. Elliott, L. E. McGann, N. M. Jomha, *Dimethyl sulfoxide toxicity kinetics in intact articular cartilage*. *Cell Tissue Bank* **2007**, 8, 125–133. DOI 10.1007/s10561-006-9023-y; d) C. J. Hunt, S. E. Armitage, D. E. Pegg, *Cryopreservation of umbilical cord blood: 2. Tolerance of CD34+ cells to multimolar dimethyl sulphoxide and the effect of cooling rate on recovery after freezing and thawing*. *Cryobiology* **2003**, 46, 76–87. DOI 10.1016/S0011-2240(02)00181-5.
- [114] S. W. Provencher, *CONTIN: A general purpose constrained regularization program for inverting noisy linear algebraic and integral equations*. *Comput. Phys. Commun.* **1982**, 27, 229–242. DOI 10.1016/0010-4655(82)90174-6.
- [115] G. Jones, W. R. Jackson, C. Y. Choi, W. R. Bergmark, *Solvent effects on emission yield and lifetime for coumarin laser dyes. Requirements for a rotatory decay mechanism*. *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 294–300. DOI 10.1021/j100248a024.
- [116] Z. Diwu, C.-S. Chen, C. Zhang, D. H. Klaubert, R. P. Haugland, *A novel acidotropic pH indicator and its potential application in labeling acidic organelles of live cells*. *Chem. Biol.* **1999**, 6, 411–418. DOI 10.1016/S1074-5521(99)80059-3.
- [117] R. G. Anderson, J. R. Falck, J. L. Goldstein, M. S. Brown, *Visualization of acidic organelles in intact cells by electron microscopy*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1984**, 81, 4838–4842. DOI 10.1073/pnas.81.15.4838.
- [118] a) C. de Duve, T. de Barsey, B. Poole, A. Trouet, P. Tulkens, F. van Hoof, *Lysosomotropic agents*. *Biochem. Pharmacol.* **1974**, 23, 2495–2531. DOI 10.1016/0006-2952(74)90174-9; b) S. Ohkuma, B. Poole, *Fluorescence probe measurement of the intralysosomal pH in living cells and the perturbation of pH by various agents*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1978**, 75, 3327–3331. DOI 10.1073/pnas.75.7.3327.
- [119] T. Wilcke, A. Postole, M. Krüsmann, M. Karg, T. J. J. Müller, *Amphipolar, Amphiphilic 2,4-diarylpyrano[2,3-b]indoles as Turn-ON Luminophores in Acidic and Basic Media*. *Molecules* **2022**, 27, 2354. DOI 10.3390/molecules27072354.
- [120] A. Postole, *Bachelorarbeit*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2019**.
- [121] a) M. Schelhaas, H. Waldmann, *Protecting Group Strategies in Organic Synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2056–2083. DOI 10.1002/anie.199620561; b) A. Reidel,

- H. Waldmann, *Enzymatic Protecting Group Techniques in bioorganic synthesis*. *J. Prakt. Chem.* **1993**, 335, 109–127. DOI 10.1002/prac.19933350202.
- [122] Y. Li, A. Urbas, Q. Li, *Synthesis and characterization of light-driven dithienylcyclopentene switches with axial chirality*. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7148–7156. DOI 10.1021/jo201139t.
- [123] C.-C. Tsai, Jamison, James M., Summers, Jackie L., WO/2008/157745, **2008**.
- [124] Shirahase H., Takahashi K., Shoji Y., WO/2015/030189, **2015**.
- [125] S. Mitsumori, T. Tsuru, T. Honma, Y. Hiramatsu, T. Okada, H. Hashizume, M. Inagaki, A. Arimura, K. Yasui, F. Asanuma, J. Kishino, M. Ohtani, *Synthesis and biological activity of various derivatives of a novel class of potent, selective, and orally active prostaglandin D2 receptor antagonists. 1. Bicyclo2.2.1heptane derivatives*. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2436–2445. DOI 10.1021/jm020517g.
- [126] A. Gossauer, *Struktur und Reaktivität der Biomoleküle. Eine Einführung in die organische Chemie*, Verl. Helvetica Chimica Acta, Zürich, **2006**.
- [127] H. Pols, *Bachelorarbeit*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2018**.
- [128] T. Merke, *Bachelorarbeit*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2020**.
- [129] J.-F. Morin, Y. Shirai, J. M. Tour, *En route to a motorized nanocar*. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1713–1716. DOI 10.1021/ol060445d.
- [130] D. M. D'Souza, A. Kiel, D.-P. Herten, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Synthesis, structure and emission properties of spirocyclic benzofuranones and dihydroindolones: a domino insertion-coupling-isomerization- Diels-Alder approach to rigid fluorophores*. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 529–547. DOI 10.1002/chem.200700759.
- [131] D. M. D'Souza, C. Muschelkautz, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Unusual solid-state luminescent push-pull indolones: a general one-pot three-component approach*. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3364–3367. DOI 10.1021/ol101165m.
- [132] M. Denißen, R. Hannen, D. Itskalov, L. Biesen, N. Nirmalananthan-Budau, K. Hoffmann, G. J. Reiss, U. Resch-Genger, T. J. J. Müller, *One-pot synthesis of a white-light emissive bichromophore operated by aggregation-induced dual emission (AIDE) and partial energy transfer*. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 7407–7410. DOI 10.1039/d0cc03451g.
- [133] C. Muschelkautz, R. Visse, J. Nordmann, T. J. J. Müller, *One-pot three-component synthesis and photophysical characteristics of novel triene merocyanines*. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 599–612. DOI 10.3762/bjoc.10.51.
- [134] D. M. D'Souza, *Inaugural-Dissertation*, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, **2007**.
- [135] M. Denißen, *Inaugural-Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2015**.
- [136] a) T. J. J. Müller, M. Ansorge, D. Aktah, *An Unexpected Coupling – Isomerization Sequence as an Entry to Novel Three-Component-Pyrazoline Syntheses*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1253–1256. DOI 10.1002/(SICI)1521-3773(20000403)39:7<1253::AID-

- ANIE1253>3.0.CO;2-X; b) T. J. J. Müller, M. Ansorge, D. Aktah, *Eine unerwartete Kupplungs-Isomerisierungs-Sequenz als Einstieg zu neuartigen Dreikomponenten-Pyrazolinsynthesen*. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1323–1326. DOI 10.1002/(SICI)1521-3757(20000403)112:7<1323::AID-ANGE1323>3.0.CO;2-I.
- [137] N. Miyaura, A. Suzuki, *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds*. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483. DOI 10.1021/cr00039a007.
- [138] N. Kudo, M. Perseghini, G. C. Fu, *A versatile method for Suzuki cross-coupling reactions of nitrogen heterocycles*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1282–1284. DOI 10.1002/anie.200503479.
- [139] L. Bensch, I. Gruber, C. Janiak, T. J. J. Müller, *5-(Hetero)aryl-Substituted 9-Hydroxyphenalenones: Synthesis and Electronic Properties of Multifunctional Donor-Acceptor Conjugates*. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 10551–10558. DOI 10.1002/chem.201700553.
- [140] M. R. Mason, J. G. Verkade, *Fluoride-induced reduction of palladium(II) and platinum(II) phosphine complexes*. *Organometallics* **1992**, 11, 2212–2220. DOI 10.1021/om00042a040.
- [141] I. van Overmeire, S. A. Boldin, K. Venkataraman, R. Zisling, S. de Jonghe, S. van Calenbergh, D. de Keukeleire, A. H. Futerman, P. Herdewijn, *Synthesis and biological evaluation of ceramide analogues with substituted aromatic rings or an allylic fluoride in the sphingoid moiety*. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4189–4199. DOI 10.1021/jm000939v.
- [142] W. Pisula, M. Kastler, D. Wasserfallen, T. Pakula, K. Müllen, *Exceptionally long-range self-assembly of hexa-peri-hexabenzocoronene with dove-tailed alkyl substituents*. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8074–8075. DOI 10.1021/ja048351r.