

**Diversitäts-orientierte Synthese von anellierten  
Carbazol-basierten Chromophoren gegen den  
Parasiten *Toxoplasma gondii***

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

**Larissa Karin Elisabeth Hinz**  
aus Wuppertal

Düsseldorf, September 2024



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

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

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Thomas J. J. Müller
2. PD Dr. Klaus Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.2024



## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ im Zeitraum von Dezember 2020 bis September 2024 im Arbeitskreis von Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Stellen wurden als solche kenntlich gemacht. Die Dissertation wurde in der vorliegenden oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht und ich habe bisher keinen erfolglosen Promotionsversuch unternommen.

Düsseldorf, den 16. September 2024



---

Larissa Hinz



Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert, sind zur Publikation vorbereitet oder wurden in Form von Vorträgen bzw. Postern auf Fachtagungen präsentiert.

## Publikationen

- (1) F. K. Merkt, F. Mazzone, S. S. Sazzadeh, L. Bonda, L. K. E. Hinz, I. Gruber, K. Buchholz, C. Janiak, K. Pfeffer, T. J. J. Müller, *Fluorescent Indolo[3,2-a]phenazines against Toxoplasma gondii: Concise Synthesis by Gold-Catalyzed Cycloisomerization with 1,2-Silyl Migration and ipso-Iodination Suzuki Sequence*. *Chem. Eur. J.*, **2021**, 27, 9774, 10.1002/chem.202101391.
- (2) L. K. E. Hinz, F. Mazzone, I. U. K. Bradtmöller, O. Mazellier, T. Schneider, K. Pfeffer, T. J. J. Müller, *Antiparasitic Luminescent Indolo[3,2-a]phenazines by ipso-iodination-Suzuki-Coupling One-Pot Sequence* (vorläufiger Arbeitstitel), Manuskript in Vorbereitung.

## Vorträge auf Fachtagungen

- (1) *Synthesis and Characterization of Indolophenazine-Derivatives as Active Agents Against Toxoplasma Gondii*, GRK2158 Retreat **2022**, 30.03.-01.04.2022, Radevormwald.
- (2) *From 3-Ethynylquinoxalines to Indolophenazines – Exploration of Photophysics and Bioactivity via One-Pot Sequences*, MCR Symposium **2022**, 29.09.-30.09.2022, Maastricht, Niederlande.
- (3) *Indolo[3,2-a]phenazines – Synthesis and Characterization of Potential Active Agents Against Toxoplasma Gondii*, Ferrocene Colloquium **2024**, 15.02.-16.02.2024, Düsseldorf.

## Posterpräsentationen auf Fachtagungen

- (1) *Fluorescent Indolo[3,2-a]phenazines against Toxoplasma gondii: Concise Synthesis by Gold-Catalyzed Cycloisomerization with 1,2-Silyl Migration and ipso-Iodination Suzuki Sequence*, L. K. E. Hinz, F. K. Merkt, F. Mazzone, S. S. Sazzadeh, L. Bonda, I. Gruber, K. Buchholz, C. Janiak, K. Pfeffer, T. J. J. Müller, GDCh Wissenschaftsforum, **2021**, online-Konferenz.
- (2) *Synthesis and Characterization of Indolophenazine-Derivatives as Active Agents Against Toxoplasma Gondii*, GRK2158 Retreat **2022**, 30.03.-01.04.2022, Radevormwald.

- (3) *Synthesis and Characterization of Indolo[3,2-a]phenazines: active agents against Toxoplasma gondii*, L. K. E. Hinz, T. J. J. Müller, GRK2158 Symposium **2022**, 28.11.-29.11.2022, Düsseldorf.
- (4) *Convergent One-Pot Synthesis of Indolo[3,2-a]phenazine Derivatives – Investigating Medicinal and Photophysical Properties*, L. K. E. Hinz, F. Mazzone, K. Pfeffer, T. J. J. Müller, The 8<sup>th</sup> International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry **2023**, 06.09.-08.09.2023, Burgos, Spanien.

### **Betreute Facharbeiten**

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurden eine Bachelorarbeit und ein mehrmonatiges Forschungspraktikum von mir konzipiert und betreut. Die Betreuung belief sich dabei auf die Anleitung zum praktischen Arbeiten und die Unterstützung bei der Interpretation der Ergebnisse. Teile dieser Ergebnisse wurden in dieser Arbeit übernommen und sind untenstehend kenntlich gemacht.

- 1) T. Schneider, Optimierung der konvergenten Ein-Topf-Synthese von Indolo[3,2-a]phenazin-Derivaten, Bachelorarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2021**.
- 2) O. Mazellier, Organic Synthesis of Indolo[3,2-a]phenazines, Forschungspraktikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2022**.

### **Eigenbeteiligung**

Teile der Ergebnisse aus Kapitel 3.3 Arbeiten zu Indolo[3,2-a]phenazinen wurden bereits in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht (F. K. Merkt, F. Mazzone, S. S. Sazzadeh, L. Bonda, L. K. E. Hinz, I. Gruber, K. Buchholz, C. Janiak, K. Pfeffer, T. J. J. Müller, *Fluorescent Indolo[3,2-a]phenazines against Toxoplasma gondii: Concise Synthesis by Gold-Catalyzed Cycloisomerization with 1,2-Silyl Migration and ipso-Iodination Suzuki Sequence. Chem. Eur. J.*, **2021**, 27, 9774, 10.1002/chem.202101391.) Prof. Dr. Thomas J. J. Müller hat den synthetischen Teil der Publikation und das thematische Vorgehen allzeit begleitet. Die synthetische Durchführung erfolgte durch Dr. Franziska K. Merkt, Lorand Bonda und mich. Die Niederschrift des Manuskripts erfolgte durch Dr. Franziska K. Merkt, Dr. Flaminia Mazzone, Dr. Shabnam S. Sazzadeh, Dr. Irina Gruber, Prof. Dr. Christoph Janiak, Prof. Dr. Thomas J. J. Müller und Prof. Dr. Klaus Pfeffer. Die folgenden Schemata, Tabellen und Abbildungen sind inhaltlich bereits in englischer Sprache veröffentlicht und wurden für die Verwendung in dieser Arbeit teilweise erheblich verändert und in die deutsche Sprache übersetzt:

## Schemata

Schema 11: Erste Synthese eines Indolo[3,2-*a*]phenazins nach Teuber und Staiger.

Schema 12: Säurekatalysierte *Friedländer-Reaktion* nach *Haddadin et al.*.

Schema 13: Trifluoressigsäure katalysierte Cyclisierung von Indolo[3,2-*a*]phenazinen.

Schema 15: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung nach *Merkt et al.*.

Schema 16: Synthese des 3-Ethynylchinoxalins nach *Gers*.

Schema 17: Gold(III)-katalysierte Cycloisomerisierung des Indolo[3,2-*a*]phenazins (**8**).

Schema 18: Möglicher Mechanismus der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung über eine Vinyl-Gold-Spezies.

Schema 19: Möglicher Mechanismus der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung über eine Gold-Carbenoid-Bildung.

Schema 20: *ipso-Substitution* zum Iodindolo[3,2-*a*]phenazin (**10**).

## Abbildung

Abbildung 11: Pharmakologisch interessantes Derivat eines Indolo[3,2-*a*]phenazins.

Teile der Ergebnisse aus Kapitel 3.3 Arbeiten zu Indolo[3,2-*a*]phenazinen sind zur Publikation vorbereitet (L. K. E. Hinz, F. Mazzone, I. U. K. Bradtmöller, O. Mazellier, T. Schneider, K. Pfeffer, T. J. J. Müller, *Antiparasitic Luminescent Indolo[3,2-*a*]phenazines by ipso-iodination-Suzuki-Coupling One-Pot Sequence*, Manuskript in Vorbereitung) Prof. Dr. Thomas J. J. Müller hat den synthetischen Teil der Publikation und das thematische Vorgehen allzeit begleitet. Die synthetische, photophysikalische und quantenchemische Ausarbeitung erfolgte durch mich. Die synthetischen Arbeiten wurden unter meiner Anleitung durch Tobias Schneider während seiner Bachelorarbeit, sowie Océane Mazellier während eines Forschungspraktikums unterstützt. Die erste Niederschrift des Manuskripts erfolgte durch Dr. Flaminia Mazzone, Imke U. K. Bradtmöller und mich. Die folgenden Schemata, Tabellen und Abbildungen sind inhaltlich bereits in englischer Sprache veröffentlicht und wurden für die Verwendung in dieser Arbeit teilweise erheblich verändert und in die deutsche Sprache übersetzt:

## Schemata

Schema 21: Ein-Topf-Sequenz aus der Masterarbeit.

Schema 22: Optimierte Bedingungen der konvergenten Ein-Topf-Sequenz.

## Abbildungen

Abbildung 15: A) Absorptionsspektren der längstwelligsten Absorptionsmaxima der Verbindungen **12** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, B) Vollständige UV/Vis-Absorptionsspektren der Verbindungen **12b** und **12j** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. ( $c = 10^{-4}$  M,  $T = 293$  K).

Abbildung 16: A) Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-4}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs}$ ) der Verbindung **12b** in unterschiedlichen Lösungsmitteln, B) Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-4}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs}$ ) der Verbindung **12j** in unterschiedlichen Lösungsmitteln, C) Emissionsspektren der Verbindungen **12** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs}$ ), alle Spektren aufgenommen bei  $T = 293$  K.

Abbildung 17: Emission der Verbindung A) **12b** und B) **12j** in Lösung (von links nach rechts in Toluol, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Aceton and DMSO,  $\lambda_{exc} = 365$  nm,  $c = 10^{-4}$  M).

Abbildung 18: Verbindung **12e** in THF, DMSO, Toluol, Aceton und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $c = 10^{-4}$  M).

Abbildung 19: Festkörperaufnahmen unter Tageslicht der Verbindung A) **12b**, B) **12d**, C) **12h** und D) **12j**.

Abbildung 20: Festkörperemission der Verbindungen **12** ( $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs}$ ,  $T = 293$  K).

Abbildung 21: Festkörperemission unter UV-Licht ( $\lambda_{exc} = 365$  nm) der Verbindung A) **12b**, B) **12d**, C) **12h** und D) **12j**.

Abbildung 22: Berechnete *Kohn-Sham* Grenzorbitale (HOMO-1, HOMO und LUMO) der Verbindungen **12b**, **12e** und **12j** (PBE1PBE/6-31G\*\*, PCM CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

## Tabellen

Tabelle 4: Optimierung der verwendeten Base der konvergenten Ein-Topf-Sequenz.

Tabelle 5: Optimierung des verwendeten Katalysatorsystems der konvergenten Ein-Topf-Sequenz.

Tabelle 6: Synthetisierte Derivate der Indolo[3,2-*a*]phenazine.

Tabelle 7: Absorptions- und Emissionscharakteristika der Indolophenazine **12**.

Tabelle 8: Festkörperemission und Festkörper Quantenausbeuten der Indolophenazine **12**.

Tabelle 9: Ausgewählte experimentelle Absorptionsbanden und TD-DFT berechnete Absorptionsmaxima der Verbindung **12** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (PBE1PBE/6-31G\*\*).

Tabelle 10: Vergleich der experimentellen und berechneten (PBE1PBE oder wB97XD/6-31G\*\*) Werte der Fluoreszenz für die Indolophenazine **12**.

Tabelle 11: Aktivitäts- und Zytotoxizitätsmessungen der Indolophenazine **12**.



## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller*, meinen tiefen Dank für die Begleitung und Förderung meines wissenschaftlichen Weges seit dem Beginn meiner Masterarbeit aussprechen. Die spannende Aufgabenstellung und die Assoziierung in das Graduiertenkolleg 2158 ermöglichten es mir, fachlich und persönlich zu wachsen. Unsere Unterhaltungen, auch abseits der akademischen Inhalte, habe ich immer als sehr bereichernd empfunden. Kiitoksia paljon!

Bei PD Dr. *Klaus Schaper* möchte ich mich für die Erstellung des Zweitgutachtens bedanken. Darüber hinaus bedanke ich mich für die Entwicklung von scheLM, was mir mehr als einmal während meines Studiums geholfen hat, seine stete Hilfsbereitschaft, ob bei technischen Problemen oder NMR-Fragen, sowie die vielen Geschichten, die ich zu hören bekommen habe und den Schapernack, den ich erleben durfte.

Mein Dank gilt Dr. *Stefan Beutner* für die gute Strukturierung von Praktika und anderen Ausbildungsdiensten. Seine offene und lustige Art hat stets zu Gesprächen eingeladen.

Ich danke Dr. *Bernhard Mayer* für die zahlreichen Diskussionen, Erklärungen und Hilfestellungen, besonders im Themenbereich der quantenchemischen Berechnungen.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem technischen Personal des Arbeitskreises bedanken, ohne deren Beitrag einige Arbeiten sicher nicht möglich gewesen wären. Danke an *Heidi Webers* für die verlässliche Unterstützung mit Labormaterialien und für die Erleichterung der Praktikumsdienste. *Dagmar Riedl* und *Michael Webers* danke ich für die schnelle technische Hilfe, gerade wenn es um Laborpumpen ging. Danke an *Dagmar Koschel* für die Aufnahme der IR-Spektren. *Ute Köhler* danke ich für das Auffüllen von leeren Materialien im Lager, so dass sie von uns wieder verbraucht werden konnten.

Ich danke dem CeMSA@HHU (**C**enter for **M**olecular and **S**tructural **A**nalytics an der **H**einrich-**H**eine-**U**niversität) für die Aufnahme der massenspektrometrischen und NMR-spektroskopischen Daten. Besonders danken möchte ich dabei *Mohanad Aian* und *Tanja Muth* für die schnelle und gewissenhafte Aufnahme von NMR-Spektren, auch mal mit Sonderwünschen. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei *Ralf Bürgel* und Dr. *Peter Tommes* für die Aufnahme der Massenspektren und Beantwortung diverser Fragen.

Für die erfolgreiche Zusammenarbeit möchte ich mich bei meinen Kooperationspartnerinnen, Dr. *Flaminia Mazzone* und *Imke U. K. Bradtmöller*, aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene von Prof. Dr. *Klaus Pfeffer* bedanken. Die erhaltenen Ergebnisse haben mich immer wieder angespornt, effektivere Wirkstoffe zu synthetisieren.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei Dr. *Martina Holz* für ihren Einsatz im Graduiertenkolleg 2158 bedanken. Die Organisation der zahlreichen Workshops hat mir die Möglichkeit gegeben, persönlich zu wachsen.

Für die Aufnahme und Auswertung der Kristallstrukturanalysen möchte ich mich bei *Leonard Karl*, Dr. *Philipp Schmeinck* und Prof. Dr. *Christian Ganter* bedanken.

Ein ganz großes Dankeschön geht an meine langjährige Laborkollegin Dr. *Julia Wiefermann*, die mir immer mit Rat und Tat, auch fernab chemischer Themen, zur Seite stand und durch ihre unkomplizierte Art zu einer entspannten Arbeitsatmosphäre beigetragen hat. Darüber hinaus möchte ich mich auch bei meiner Laborkollegin *Natascha A. Hübel* für die gemeinsame Zeit im Labor bedanken, die zwar kurz, aber stets angenehm war.

Meinem Bacheloranden *Tobias Schneider* und meiner Forschungspraktikantin *Océane Mazellier* danke ich für ihr Engagement.

Bei allen ehemaligen und aktuellen Doktorand:innen, Master- und Bachelorand:innen, die ich kennenlernen durfte, bedanke ich mich für die vielen lustigen Momente, die schönen Stunden und den ganzen Kuchen, die ich während meiner Zeit im Arbeitskreis mit ihnen genießen konnte. Besonders *Larissa Brandner*, *Felix Brölsch*, *Sven Daniel*, *Monika Flörke*, *Natascha A. Hübel*, *Julius Krenzer*, *Lena Leusch*, *Thomas Merke*, *Alae-Eddine Moubait*, *Torben Schumann* und *Anna-Lena Wyrwich* danke ich für die Unternehmungen innerhalb und außerhalb der Universität. Ebenso besondere Erwähnung finden sollten Dr. *Lukas Biesen*, Dr. *Laura N. Kloeters*, Dr. *Marco Kruppa*, Dr. *Laura Mayer*, *Philippe B. M. Mayer*, *Ann-Kathrin Mertineit*, Dr. *Kai U. Ries*, Dr. *Marvin Stephan* und Dr. *Julia Wiefermann*, die stets für gemeinsame Aktivitäten zu haben sind.

Für die Korrektur dieser Arbeit möchte ich mich bei Dr. *Lukas Biesen*, *Miriam F. C. Hinz* und Dr. *Marvin Stephan* herzlich bedanken.

Abschließend möchte ich meinen größten Dank an meine Mutter *Rita C. Hinz* und meine Schwester *Miriam F. C. Hinz* aussprechen. Ohne die Unterstützung, den Rückhalt und den Zuspruch in Zeiten, in denen ich es brauchte, wäre diese Arbeit vermutlich nicht zustande gekommen. Dr. *Marvin Stephan* danke ich ebenso für seine Unterstützung und seinen Beistand in manch stressigen Situationen. Danke, dass ihr immer für mich da seid!

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Zusammenfassung und Abstract.....	1
1.1 Zusammenfassung.....	1
1.2 Abstract.....	5
2 Einleitung und Aufgabenstellung.....	10
2.1 Einleitung.....	10
2.1.1 Multikomponenten Reaktionen.....	10
2.1.2 <i>Toxoplasma Gondii</i> .....	13
2.2 Aufgabenstellung.....	15
3 Allgemeiner Teil.....	16
3.1 Literaturübersicht.....	16
3.1.1 <i>Suzuki</i> -Kupplung.....	16
3.1.2 BLEBS-Sequenz.....	17
3.1.3 <i>Negishi</i> -Kupplung.....	18
3.1.4 <i>Sonogashira</i> -Kupplung.....	19
3.2 Methoden.....	20
3.2.1 Grundlagen der Absorptionsspektroskopie.....	20
3.2.2 Grundlagen der Fluoreszenzspektroskopie.....	21
3.2.3 Solvatochromie.....	23
3.3 Arbeiten zu Indolo[3,2- <i>a</i> ]phenazinen.....	26
3.3.1 Literaturübersicht.....	26
3.3.2 Synthese der Edukte.....	29
3.3.3 Ein-Topf Sequenz zur Synthese der 6-Aryl-indolo[3,2- <i>a</i> ]phenazinen.....	35
3.3.4 Strukturaufklärung.....	41
3.3.5 Photophysikalische Eigenschaften.....	44
3.3.6 Quantenchemische Betrachtungen.....	56
3.3.7 Biologische Aktivität.....	66
3.3.8 Untersuchungen zum Wirkmechanismus.....	67

3.3.9	Fazit.....	71
3.4	Arbeiten zu Pyrido[2,3- <i>c</i> ]carbazolen .....	72
3.4.1	Literaturübersicht .....	72
3.4.2	Synthese.....	75
3.4.3	Strukturaufklärung.....	86
3.4.4	Photophysikalische Eigenschaften.....	90
3.4.5	Quantenchemische Betrachtungen .....	98
3.4.6	Biologische Aktivität .....	102
3.4.7	Fazit.....	104
3.5	Arbeiten zu Indolo[3,2- <i>a</i> ]acridinen .....	105
3.5.1	Literaturübersicht .....	105
3.5.2	Synthese.....	107
3.5.3	Strukturaufklärung.....	110
3.5.4	Photophysikalische Eigenschaften.....	114
3.5.5	Quantenchemische Betrachtungen .....	125
3.5.6	Biologische Aktivität .....	130
3.5.7	Fazit.....	131
4	Ausblick .....	132
5	Experimenteller Teil .....	135
5.1	Angaben zu allgemeinen Arbeitstechniken und Analytik.....	135
5.2	Synthese der 3-Ethynylchinoxaline <b>7</b> mittels GACK-Sequenz.....	138
5.2.1	Allgemeine Versuchsvorschrift 1 (AV1) zur Synthese der 3-Ethynylchinoxaline <b>7</b> .....	138
5.2.2	Spektroskopische Daten .....	140
5.3	Synthese der 6-TMS-indolo[3,2- <i>a</i> ]phenazine <b>8</b> mittels Gold-katalysierter Cycloisomerisierung .....	144
5.3.1	Allgemeine Versuchsvorschrift 2 (AV2) zur Synthese der 6-TMS- indolophenazine <b>8</b> .....	144
5.3.2	Spektroskopische Daten .....	146
5.4	Synthese der 6-Iod-indolo[3,2- <i>a</i> ]phenazine <b>10</b> mittels <i>ipso</i> -Substitution .....	150

5.4.1	Allgemeine Versuchsvorschrift 3 (AV3) zur Synthese der 6-Iod-indolo[3,2- <i>a</i> ]phenazine <b>10</b> <sup>[30]</sup> .....	150
5.4.2	Spektroskopische Daten .....	152
5.5	Synthese der 6-Aryl-indolo[3,2- <i>a</i> ]phenazine <b>12</b> mittels konvergenter <i>ipso</i> -Iodinierung <i>Suzuki</i> - (KIIIS) Kupplung Sequenz .....	154
5.5.1	Allgemeine Versuchsvorschrift 4 (AV4) zur Synthese der 6-Aryl-indolo[3,2- <i>a</i> ]phenazine <b>12</b> .....	154
5.5.2	Spektroskopische Daten .....	159
5.6	Synthese der funktionalisierten Berberine .....	175
5.6.1	Synthese von 10-Methoxy-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]isochinolino[3,2- <i>a</i> ]isochinolin-9-on ( <b>14</b> ) <sup>[86]</sup> .....	175
5.6.2	Synthese von 9-Hydroxy-10-methoxy-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]isochinolino[3,2- <i>a</i> ]isochinolin-7-ium-chlorid ( <b>15</b> ) <sup>[87]</sup> .....	176
5.6.3	Synthese von 9-(hex-5-in-1-yloxy)-10-methoxy-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]isochinolino[3,2- <i>a</i> ]isochinolin-7-ium-chlorid ( <b>17</b> ) <sup>[88a]</sup> .....	177
5.6.4	Synthese von 10-Methoxy-9-(prop-2-in-1-yloxy)-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]isochinolino[3,2- <i>a</i> ]isochinolin-7-ium-bromid ( <b>19</b> ) <sup>[89]</sup> .....	178
5.6.5	Synthese von <i>N</i> -(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-((3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i> )-2-oxohexahydro-1 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i> ]imidazol-4-yl)pentanamid ( <b>22</b> ) <sup>[90]</sup> .....	179
5.6.6	Synthese von <i>N</i> -(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-((3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i> )-2-oxohexahydro-1 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i> ]imidazol-4-yl)pentanamid ( <b>23</b> ) <sup>[91]</sup> .....	180
5.7	Synthese von 2-Ethynylpyridinen <b>31</b> mittels <i>Sonogashira</i> - und <i>Negishi</i> -Kupplung .....	182
5.7.1	Synthese von 3-Brom-2-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridin ( <b>27</b> ) .....	182
5.7.2	Synthese von 3-Iod-1-methylindol ( <b>25</b> ) <sup>[107]</sup> .....	183
5.7.3	Synthese von 1-Methyl-3-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridin-3-yl)-1 <i>H</i> -indol ( <b>31</b> ) ..	184
5.8	Synthese von Pyrido[2,3- <i>c</i> ]carbazolen <b>34</b> und <b>35</b> mittels Goldkatalyse und <i>ipso</i> -Substitution .....	186
5.8.1	Synthese von 7-Methyl-5-(trimethylsilyl)-7 <i>H</i> -pyrido[2,3- <i>c</i> ]carbazol ( <b>34</b> ) .....	186
5.8.2	Synthese von 5-Iod-7-methyl-7 <i>H</i> -pyrido[2,3- <i>c</i> ]carbazol ( <b>35</b> ) .....	187

5.9	Synthese der 5-Aryl-pyrido[2,3- <i>c</i> ]carbazole <b>37</b> mittels konvergenter <i>ipso</i> -iodinierung- <i>Suzuki</i> - (KIIS) Kupplung Sequenz.....	188
5.9.1	Allgemeine Versuchsvorschrift 5 (AV5) zur Synthese der 5-Aryl-pyrido[2,3- <i>c</i> ]carbazole <b>37</b> .....	188
5.9.2	Spektroskopische Daten.....	191
5.10	Synthese von 3-Ethynylchinolinen <b>42</b> mittels <i>Sonogashira</i> - und <i>Negishi</i> -Kupplung.....	197
5.10.1	Synthese von 3-Brom-2-((trimethylsilyl)ethynyl)chinolin ( <b>41</b> ).....	197
5.10.2	Synthese von 3-(1-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)chinolin ( <b>42</b> )	198
5.11	Synthese von Indolo[3,2- <i>a</i> ]acridinen <b>43</b> und <b>44</b> mittels Goldkatalyse und <i>ipso</i> -Substitution.....	200
5.11.1	Synthese von 8-Methyl-6-(trimethylsilyl)-8 <i>H</i> -indolo[3,2- <i>a</i> ]acridin ( <b>43</b> ).....	200
5.11.2	Synthese von 6-Iod-8-methyl-8 <i>H</i> -indolo[3,2- <i>a</i> ]acridin ( <b>44</b> ).....	201
5.12	Synthese der 6-Aryl-indolo[3,2- <i>a</i> ]acridine <b>45</b> mittels konvergenter <i>ipso</i> -iodinierung- <i>Suzuki</i> - (KIIS) Kupplung Sequenz.....	203
5.12.1	Allgemeine Versuchsvorschrift 6 (AV6) zur Synthese der 6-Aryl-indolo[3,2- <i>a</i> ]acridine <b>45</b> .....	203
5.12.2	Spektroskopische Methoden.....	206
6	Molekülverzeichnis.....	212
7	NMR-Spektren.....	219
8	Literaturverzeichnis.....	254

**Abkürzungsverzeichnis**

Äq.	Äquivalent(e)
Abs.	Absorption
Ac	Aceton
$A_\lambda$	wellenlängenabhängige Absorbanz
BINAP	(±)-2,2'-Bis(diphenylphosphano)-1,1'-binaphthalin
BLEBS	bromine-lithium-exchange-borylation- <i>Suzuki</i> -coupling sequence
B3LYP	Becke drei Parameter Hybridfunktional, Korrelationsfunktional von <i>Lee</i> , <i>Yang</i> und <i>Parr</i>
<i>c</i>	Substanzkonzentration
CC <sub>50</sub>	mittlere zytotoxische Konzentration
COSY	Correlation Spectroscopy (2D-NMR-Experiment)
CT	charge transfer
<i>d</i>	Schichtdicke
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dublett
ddd	Dublett von Dublett von Dublett
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMSO	Dimethylsulfoxid
$\epsilon_r$	relative Dielektrizitätskonstante
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoß-Ionisation

---

Em.	Emission
ESI	Elektrospray-Ionisation
exc	Excitation
FWHM	full width half maximum
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (2D-NMR-Experiment)
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	high pressure liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence (2D-NMR-Experiment)
$I$	transmittierte Intensität
$I_0$	Anfangsintensität
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
$J$	Kopplungskonstante (NMR-Spektroskopie)
LE	locally excited
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
m	Multiplett
M	molar (Abkürzung für die Einheit mol/L)
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
$m/z$	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
$n$	normal (unverzweigte Kohlenstoffkette, chemischer Deskriptor)
n	Brechungsindex
NMR	Nuklear-Magnetische-Resonanz
PBE1PBE	<i>Perdew–Burke–Ernzerhof</i> Hybridfunktional, Korrelationsfunktional

---

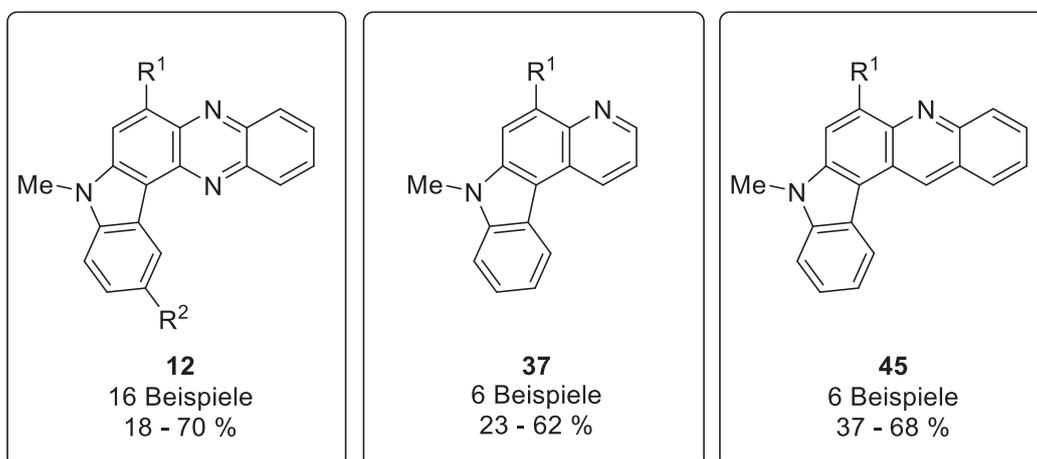
PE	Petrolether, Siedebereich 40 - 60 °C
Pent	Pentyl
PMMA	Polymethylmethacrylat
ppm	parts per million
q	Quartett
quin	Quintett
R	Rest
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
R <sup>2</sup>	Korrelationskoeffizient
RT	Raumtemperatur (25 °C)
RuPhos	2-Dicyclohexylphosphano-2',6'-diisopropoxybiphenyl
s	Singulett
sh	Schulter
Smp.	Schmelzpunkt(-Bereich)
SPhos	2-Dicyclohexylphosphano-2',6'-dimethoxybiphenyl
t	Triplett
<i>tert</i>	tertiär (chemischer Deskriptor)
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolette Strahlung (190-380 nm)
Vis	visible light (380-800 nm)
XantPhos	(9,9-Dimethyl-9 <i>H</i> -xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphan)
$\delta$	chemische Verschiebung in der NMR-Spektroskopie
$\Delta f$	Orientierungspolarisierbarkeit

$\varepsilon$	molarer Extinktionskoeffizient
$\lambda$	Wellenlänge
$\mu$	Dipolmoment oder Übergangsdipolmoment
$\sigma$	Substituentenparameter
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
$\Delta\tilde{\nu}$	<i>Stokes-Verschiebung</i>

# 1 Zusammenfassung und Abstract

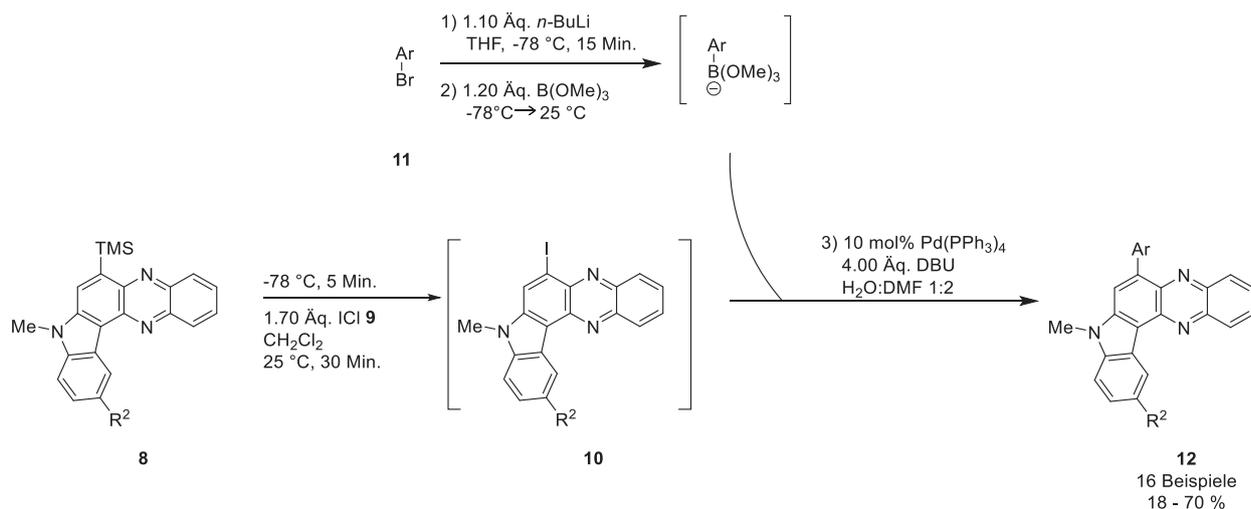
## 1.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit werden die Synthese neuartiger Indolo[3,2-*a*]phenazin-Derivate **12**, die Herstellung von Berberin-Derivaten **19** zur Untersuchung eines Wirkmechanismus, sowie die Entwicklung und Synthese von Pyrido[2,3-*c*]carbazolen **37** und Indolo[3,2-*a*]acridinen **45** vorgestellt. Es konnten 16 literaturunbekannte Indolo[3,2-*a*]phenazine **12** in moderaten bis guten Ausbeuten synthetisiert werden (Abbildung 1). Nach Entwicklung einer *Sonogashira-Negishi*-Reaktionssequenz konnten jeweils sechs literaturunbekannte Pyrido[2,3-*c*]carbazole **37** und Indolo[3,2-*a*]acridine **45** in ebenfalls moderaten bis guten Ausbeuten dargestellt werden (Abbildung 1).



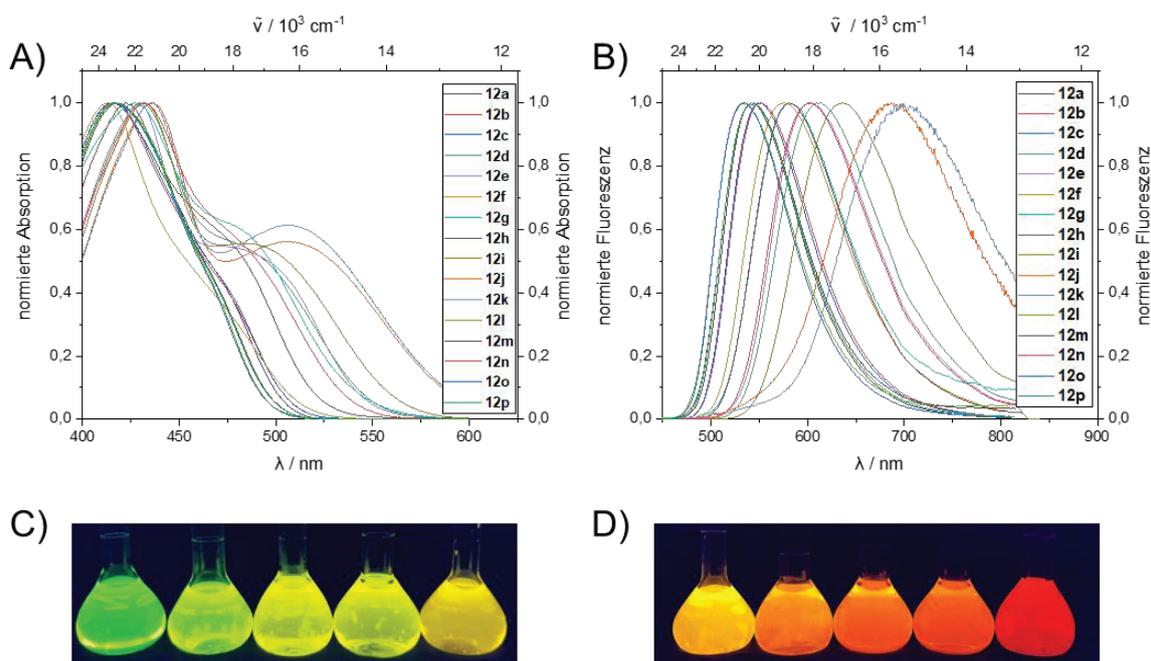
**Abbildung 1:** In der vorliegenden Arbeit synthetisierte Substanzklassen.

Zunächst wurde eine konvergente *ipso*-Iodierungs-*Suzuki* (KIIS)-Kupplungs-Ein-Topf-Sequenz genutzt, um Indolo[3,2-*a*]phenazine **12** zu synthetisieren (Schema 1). Dabei war es möglich, ein breites Substanzspektrum zu verwenden, da die benötigten Boronsäuren für die *Suzuki*-Kupplung *in situ* erzeugt werden konnten. Diese Reaktionssequenz wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit im Schritt der *Suzuki*-Kupplung optimiert.



**Schema 1:** Ein-Topf-Sequenz zur Synthese neuartiger Indolo[3,2-a]phenazin-Derivate **12**.

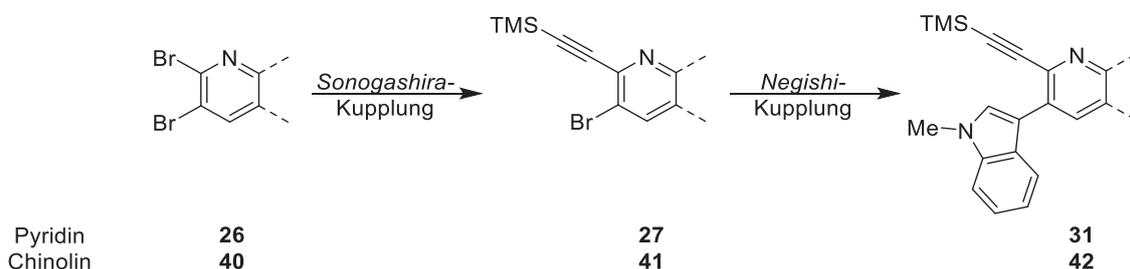
Die synthetisierten Indolo[3,2-a]phenazine **12** emittieren in Lösung, je nach Substituent, im grünen bis roten Bereich (Abbildung 2). Zusätzlich konnte eine starke Emissionssolvatochromie beobachtet werden, wobei besonders elektronenreiche Derivate in polarem Lösungsmittel im nahen Infrarot-Bereich emittieren. Es konnten Quantenausbeuten  $\Phi_F$  von bis zu 0.71 detektiert werden. Der experimentell ermittelte CT-Charakter der Verbindungen konnte durch TD-DFT-Rechnungen gestützt werden. Auch im Festkörper zeigen die meisten Derivate eine gelbe bis rote Emission mit Quantenausbeuten von bis zu 0.11. Von den dargestellten Derivaten wurden elf Verbindungen auf ihre Aktivität gegen den Parasiten *Toxoplasma gondii* getestet. Dabei wurden drei Derivate identifiziert, die neben ihrer Aktivität zwischen 1.11 und 1.95  $\mu\text{M}$  eine geringe Zytotoxizität aufweisen, womit ein geeignetes therapeutisches Fenster entsteht.



**Abbildung 2:** A) Absorptions- und B) Emissionsspektren der Verbindungen **12**, C) Emissionssolvatochromie der Verbindung **12b** und D) Emissionssolvatochromie der Verbindung **12d**.

Um einen Einblick in den Wirkmechanismus innerhalb des Parasiten *Toxoplasma gondii* zu erhalten, wurden die bereits in der Literatur bekannten Berberine weiter modifiziert. Durch das Einbringen verschiedener Linker-Funktionalitäten konnten die Derivate in einer Proteinaffinitätschromatographie eingesetzt werden. Die Ergebnisse der Untersuchung stehen noch aus.

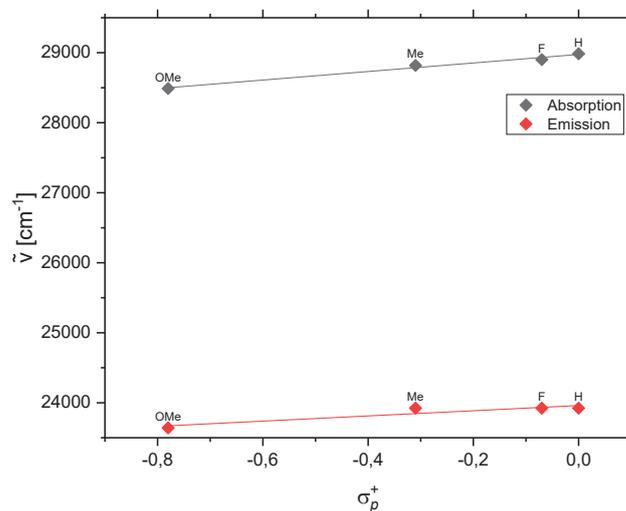
Ausgehend von der Leitstruktur der Indolo[3,2-*a*]phenazine **12** wurde im weiteren Verlauf der Arbeit der Fokus auf die Synthese von strukturell ähnlichen Molekülen gelegt. Dazu wurde eine neue Synthesesequenz, bestehend aus *Sonogashira*- und *Negishi*-Kupplung, entwickelt, um zu den benötigten Synthesebausteinen zu gelangen (Schema 2).



**Schema 2:** Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von Ethinylpyridinen **31** und -chinolinen **42**.

Die nachfolgenden Reaktionsschritte wurden in Anlehnung an die zuvor durchgeführten Synthesen der Indolo[3,2-*a*]phenazine vollzogen, so dass die entsprechenden Pyrido[2,3-*c*]carbazole **37** und Indolo[3,2-*a*]acridine **45** erhalten werden konnten.

Die synthetisierten Pyrido[2,3-c]carbazole **37** emittieren in Lösung blau, doch konnte keine Emissionssolvatochromie beobachtet werden. Die ermittelten Absorptions- und Emissionsmaxima haben eine *Hammett*-Korrelation mit dem Parameter  $\sigma_p^+$  aufgezeigt (Abbildung 3). Es konnten Quantenausbeuten  $\Phi_F$  von 0.38 ermittelt werden. Die durchgeführten TD-DFT-Rechnungen haben einen LE-Charakter mit einem gewissen CT-Anteil ergeben. Die Pyrido[2,3-c]carbazole **37** wurden sowohl im Festkörper als auch eingebettet in eine PMMA-Matrix untersucht. Die farblosen Feststoffe emittieren dabei meist blau und zeigen im Festkörper eine maximale Quantenausbeute  $\Phi_F$  von 0.10 und in der PMMA-Matrix eine Ausbeute von 0.36. Einige der dargestellten Verbindungen wurden auf ihre Aktivität gegen den Parasiten *Toxoplasma gondii* untersucht. Dabei konnte Verbindung **37e** als besonders aktiv und wenig zytotoxisch identifiziert werden.



**Abbildung 3:** *Hammett*-Korrelation für die Verbindungen **37**.

Das synthetisierte Ethinylchinolin **42** zeigte bei den photophysikalischen Untersuchungen eine positive Emissionssolvatochromie. Mittels einer *Lippert-Mataga* Analyse konnte eine Änderung des Dipolmoments  $\mu$  von 14 D ermittelt werden (Abbildung 4).

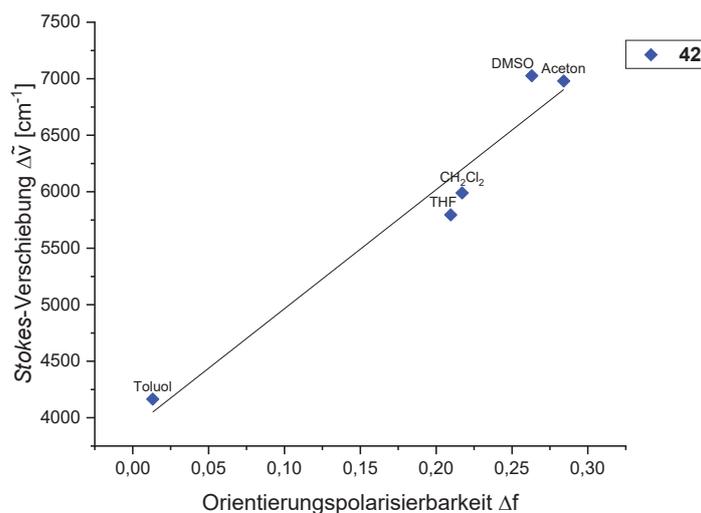
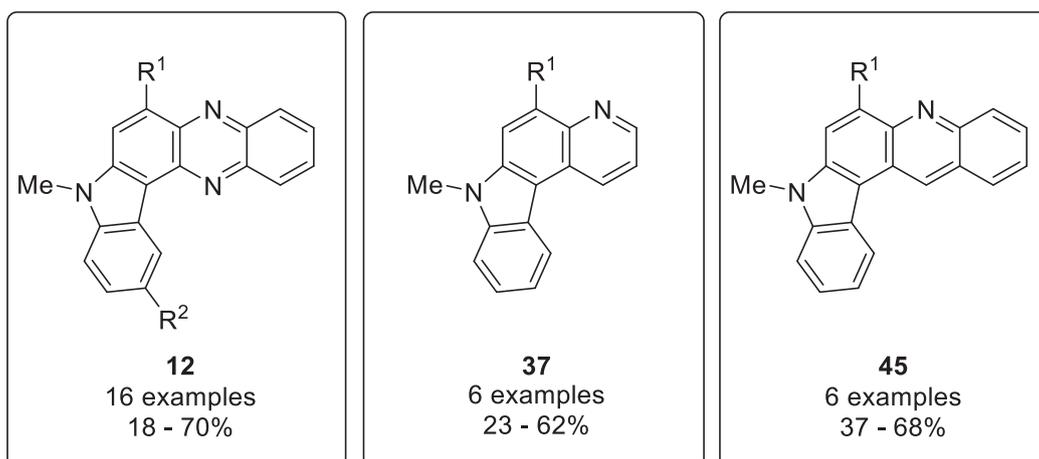


Abbildung 4: Lippert-Mataga-Plot der Verbindung **42**.

Die Indolo[3,2-*a*]acridine **45** zeigen in Lösung eine türkise Emission. Eine ausgeprägte Emissionssolvatochromie kann hingegen nicht beobachtet werden. Es wurden Quantenausbeuten von bis zu 0.58 erhalten. Die durchgeführten TD-DFT-Rechnungen haben einen LE-Charakter mit einem gewissen CT-Anteil ergeben. Im Festkörper zeigen die Verbindungen **45** eine gelbe bis rote Emission, je nach verknüpftem Substituenten. Dabei konnten Quantenausbeuten von maximal 0.09 detektiert werden. Einige der dargestellten Verbindungen wurden auf ihre Aktivität gegen den Parasiten *Toxoplasma gondii* untersucht. Qualitativ wurde jedoch bei den meisten Verbindungen keine Aktivität gegen den Parasiten festgestellt.

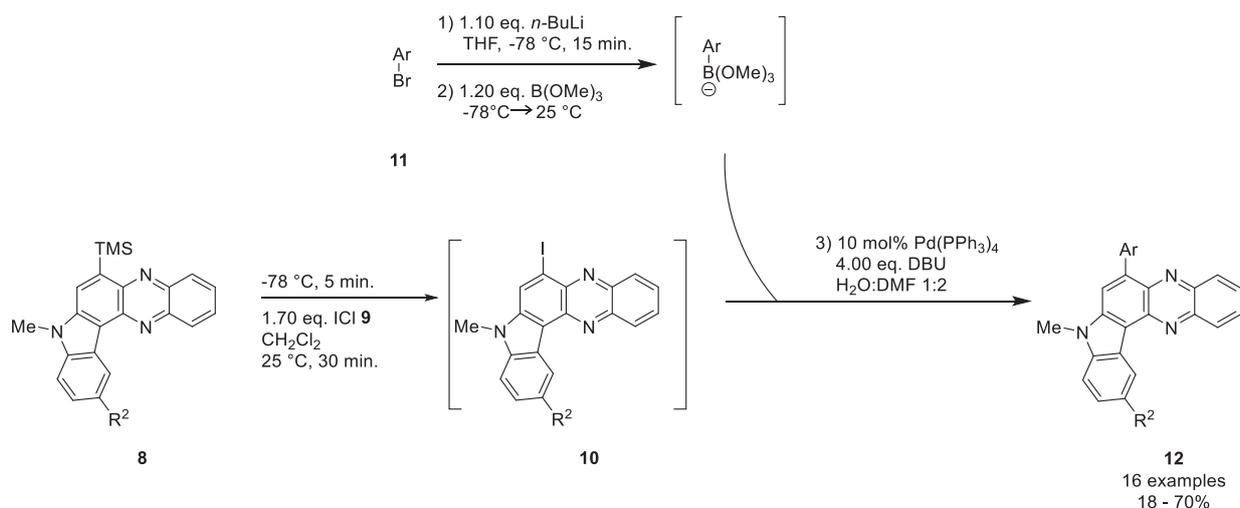
## 1.2 Abstract

This work presents the synthesis of novel indolo[3,2-*a*]phenazine derivatives **12**, the preparation of berberine derivatives **19** for the investigation of a mechanism of action, as well as the development and synthesis of pyrido[2,3-*c*]carbazoles **37** and indolo[3,2-*a*]acridines **45**. It was possible to synthesize 16 indolo[3,2-*a*]phenazines **12**, yet unknown in literature, in moderate to good yields (Figure 1). After the development of a *Sonogashira-Negishi* synthesis route, six pyrido[2,3-*c*]carbazoles **37** and indolo[3,2-*a*]acridines **45**, both unknown in literature, were also synthesized in moderate to good yields (Figure 1).



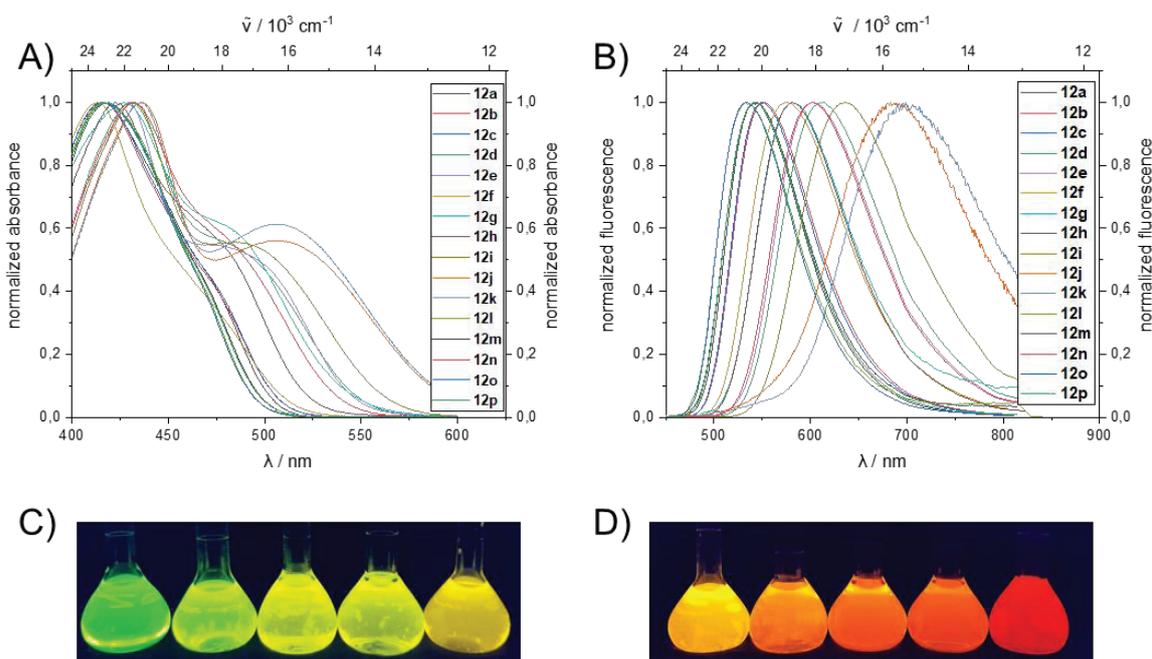
**Figure 1:** Substance classes synthesized in this work.

First, a convergent *ipso*-iodination-*Suzuki* (CIIS) coupling one-pot sequence was used to synthesize indolo[3,2-*a*]phenazines **12** (Scheme 1). It was possible to use a broad spectrum of substances, as the boronic acids required for the *Suzuki* coupling could be prepared *in situ*. The *Suzuki* coupling step of this reaction sequence was optimized as part of the present work.



**Scheme 1:** One-pot sequence for the synthesis of novel indolo[3,2-*a*]phenazine derivatives **12**.

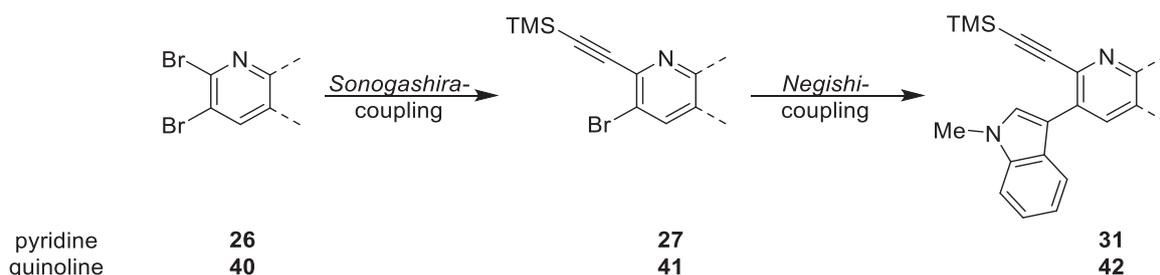
The synthesized indolo[3,2-*a*]phenazines **12** fluoresce in solution in the range green to red, depending on the substituent (Figure 2). In addition, a strong emission solvatochromism was observed, with particularly electron-rich derivatives emitting in the near infrared range in polar solvent. Quantum yields  $\Phi_F$  of up to 0.71 were detected. The experimentally determined CT-character of the compounds could be supported by TD-DFT calculations. Also in the solid state, most of the derivatives emit yellow to red light with quantum yields  $\Phi_F$  of up to 0.11. Of the derivatives presented, eleven compounds were tested for their activity against the parasite *Toxoplasma gondii*. Three derivatives were identified which, in addition to their activity between 1.11 and 1.95  $\mu\text{M}$ , exhibited low cytotoxicity, thus creating a suitable therapeutic window.



**Figure 2:** A) Absorption- and B) emission spectra of compound **12**, C) emission solvatochromism of compound **12b** and D) emission solvatochromism of compound **12d**.

In order to gain an insight into the mechanism of action within the *Toxoplasma gondii* parasite, berberines known from literature were further modified. By introducing different linker functionalities, the derivatives could be used in protein affinity chromatography. The results of the study are still pending.

Based on the lead structure of indolo[3,2-*a*]phenazines **12**, the focus was placed on the synthesis of structurally similar molecules in the further course of the work. For this purpose, a new synthesis sequence consisting of *Sonogashira*- and *Negishi*-coupling was developed in order to arrive at the required synthesis building blocks (Scheme 2).

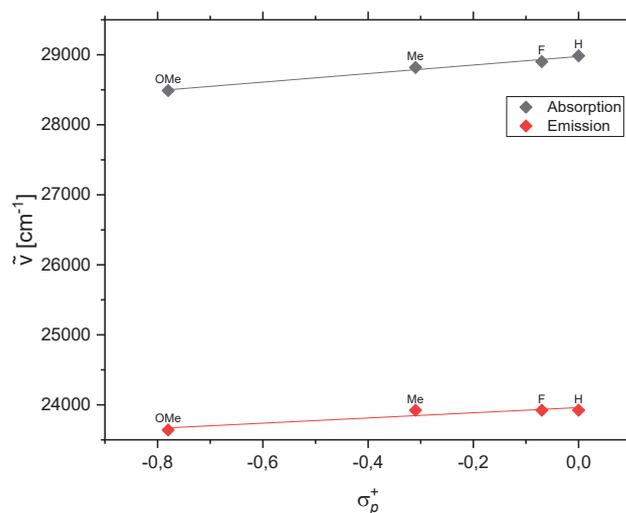


**Scheme 2:** General reaction scheme for the synthesis of ethynylpyridines **31** and -quinolines **42**.

The subsequent reaction steps were carried out in accordance with the previously performed syntheses of indolo[3,2-*a*]phenazines, so that the corresponding pyrido[2,3-*c*]carbazoles **37** and indolo[3,2-*a*]acridines **45** could be obtained.

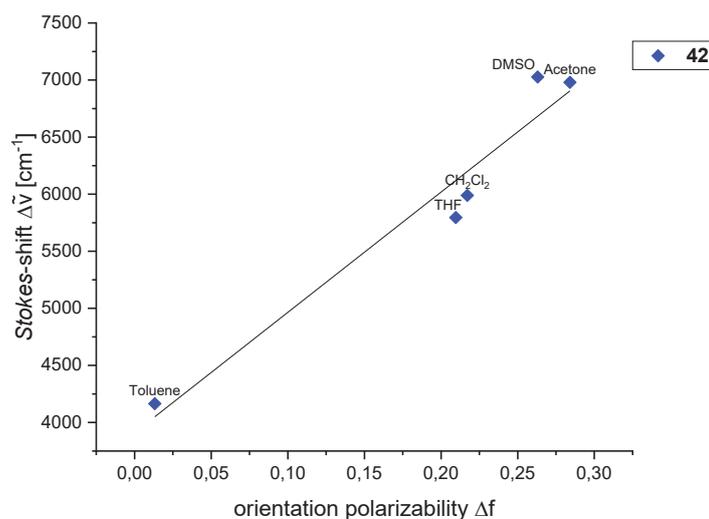
The synthesized pyrido[2,3-*c*]carbazoles **37** emit blue light in solution, but no emission solvatochromism could be observed. The determined absorption and emission maxima

showed a Hammett correlation with the parameter  $\sigma_p^+$  (Figure 3). Quantum yields  $\Phi_F$  of 0.38 could be determined. The TD-DFT calculations revealed an LE character with a certain CT component. The pyrido[2,3-*c*]carbazoles **37** were investigated both in the solid state and embedded in a PMMA matrix. The colorless solids emit mostly blue and show a maximum quantum yield  $\Phi_F$  of 0.10 in the solid state and 0.36 in a PMMA matrix. Some of the compounds presented were tested for their activity against the parasite *Toxoplasma gondii*. Compound **37e** was identified as particularly active and less cytotoxic.



**Figure 3:** Hammett-correlation of compound **37**.

The synthesized ethynylquinoline **42** showed positive emission solvatochromism in the photophysical investigations. Using a *Lippert-Mataga* analysis, a change in the dipole moment of 14 D was determined (Figure 4).



**Figure 4:** Lippert-Mataga plot of compound **42**.

The indolo[3,2-*a*]acridines **45** show a turquoise emission in solution, but a pronounced emission solvatochromism cannot be observed. Quantum yields  $\Phi_F$  of up to 0.58 were obtained. The TD-DFT calculations revealed an LE character with a certain CT component. In the solid state, the compounds **45** show a yellow to red emission, depending on the linked substituent. Quantum yields  $\Phi_F$  of a maximum of 0.09 were detected. Some of the compounds presented were tested for their activity against the parasite *Toxoplasma gondii*. Qualitatively, however, most compounds were found to have no activity against the parasite.

## 2 Einleitung und Aufgabenstellung

### 2.1 Einleitung

Mitte August 2024 rief die Weltgesundheitsorganisation aufgrund der Verbreitung des Mpox-Virus eine globale Notlage aus.<sup>[1]</sup> Sofort werden medial und gesellschaftlich Vergleiche zum Corona-Virus und der Pandemie, welche die Welt erst kürzlich in Atem gehalten hat, gezogen. Im Gegensatz zu Corona gibt es für Mpox-Viren eine Entwarnung für westliche und Europäische Staaten. Vor allem auf dem afrikanischen Kontinent breitet sich das Virus jedoch aus, denn dort lagern zu wenig Impfstoffe. Effektive Impfstoffe waren auch bei Corona die erfolgreichste Methode zur Begrenzung der Ausbreitung des Virus. Was diese beiden aktuellen Beispiele demonstrieren, ist jedoch nicht nur auf sie allein begrenzt. Sie offenbaren die Relevanz von wirksamen Medikamenten in einer globalisierten Welt, in der auch die Veränderung und Verschiebung natürlicher Lebensräume zu einem erhöhten Risiko der Ausbreitung von Zoonosen führt.<sup>[2]</sup>

Um diesen Herausforderungen zu begegnen, sind kontinuierliche Forschung und die Entwicklung neuer Medikamente unerlässlich.<sup>[3]</sup> Chemische Forschung kann mit ihren Grundlagen und Weiterentwicklungen sowie Anpassungen von Substanzen dazu beitragen, innovative Synthesewege, effiziente Prozesse und neue Materialien zu entwickeln, um die Probleme unserer Zeit anzugehen. Um sowohl neue Medikamente zu entwickeln, sowie bestehende Medikamente zu verbessern und Nebenwirkungen zu reduzieren, sollten bestehende Methoden und Konzepte kontinuierlich evaluiert und an aktuelle Entwicklungen angepasst werden.

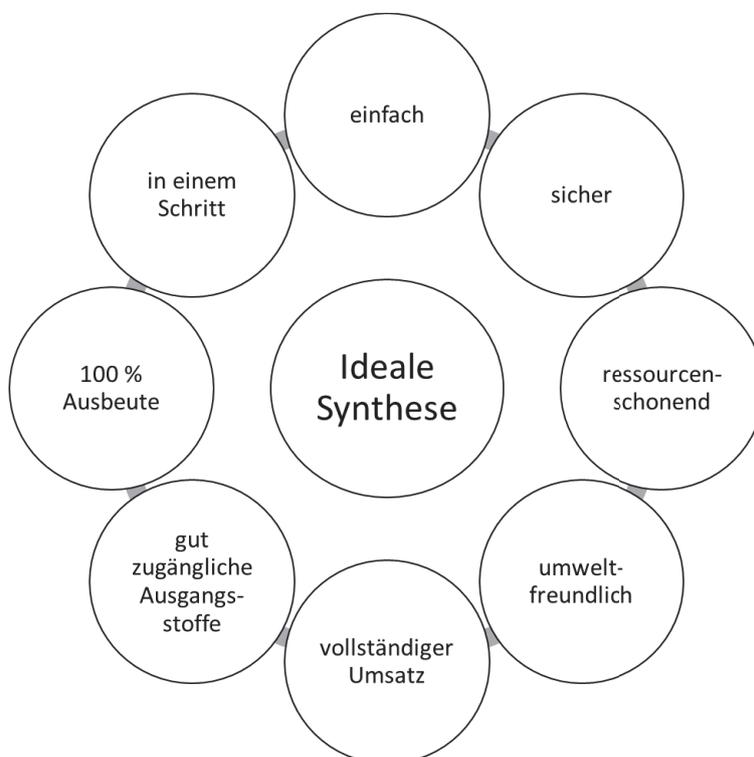
#### 2.1.1 Multikomponenten-Reaktionen

Das Konzept der Idealen Synthese gewinnt heutzutage, angesichts begrenzter Ressourcen und eines wachsenden Umweltbewusstseins in der Chemie, zunehmend an Bedeutung.<sup>[4]</sup> Schon im Jahre 1975 beschrieb *Hendrickson* eine Ideale Synthese als einen Prozess, bei dem ein komplexes Molekül in einer Sequenz aufbauender Reaktionen aus kleinen Molekülen synthetisiert werden kann. Dabei sollten keine Zwischenprodukte neu funktionalisiert werden müssen. Das Ziel besteht also darin, in möglichst ressourcenschonender Art und in möglichst wenigen Schritten nicht nur das Grundgerüst, sondern das vollständig funktionalisierte Zielmolekül zu erhalten.<sup>[5]</sup>

Ein entscheidendes Prinzip, das zur Verwirklichung der Idealen Synthese beiträgt, ist das von *Trost* erstmalig formulierte Prinzip der atomökonomischen Reaktionen.<sup>[6]</sup> Die Atome der Ausgangsstoffe sollen dabei vollständig im Endprodukt enthalten sein, so dass möglichst

wenig Nebenprodukte gebildet werden. Zusätzlich sollen eventuell erforderliche Additive nur in katalytischen Mengen eingesetzt werden, um eine einfachere und weniger zeitaufwendige Isolierung des Endprodukts zu ermöglichen.

Obwohl die Ideale Synthese in der Praxis oft nicht vollkommen realisierbar ist, da beispielsweise ein vollständiger Umsatz der Ausgangsstoffe nur begrenzt erreicht werden kann, fungiert sie dennoch als Leitfaden zur Optimierung von Synthesen. Ein Ansatz besteht etwa in der Verwendung umweltfreundlicher Lösungsmittel wie Wasser oder Ethanol in der Reaktion oder der Durchführung der Reaktion als Ein-Topf-Synthese (Abbildung 5). Die Vorteile bei der Realisierung einer Ein-Topf-Synthese sind der meist geringe apparative Aufwand und die nicht erforderliche Isolierung von Zwischenprodukten. Dadurch können Material, Zeit und Energie gespart werden.

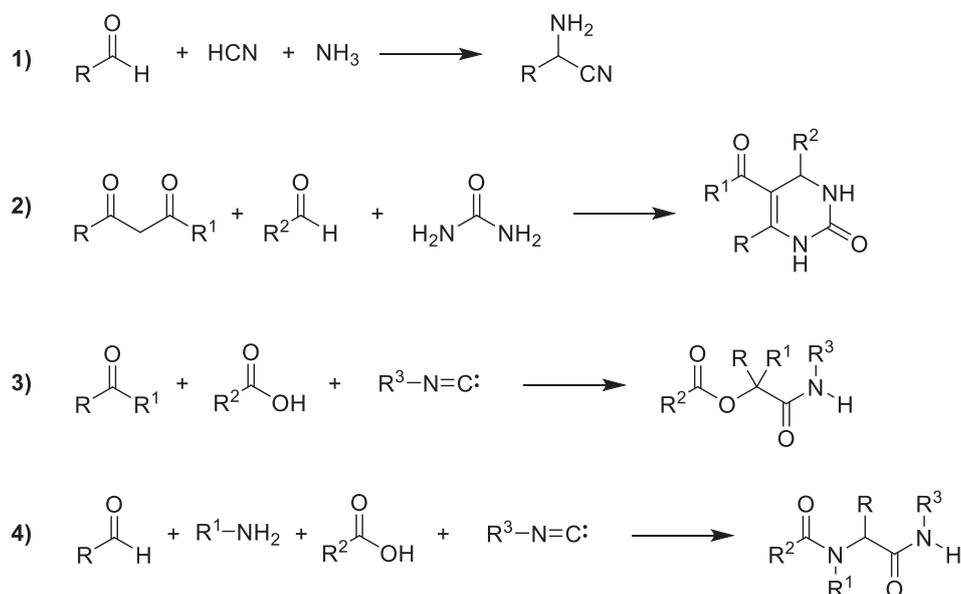


**Abbildung 5:** Aspekte der Idealen Synthese.<sup>[7]</sup>

Im Sinne der Idealen Synthese haben Multikomponentenreaktionen in der Organischen Chemie eine wichtige Rolle eingenommen.<sup>[8]</sup> Sie zeichnen sich dadurch aus, dass ein hohes Maß an struktureller Diversität und Komplexität in einem einzigen Syntheseschritt in den Endprodukten erhalten werden kann, was sie sehr interessant für die kombinatorische Chemie im Bereich der Pharmakologie macht.<sup>[9]</sup> Dabei werden definitionsgemäß drei oder mehr Reaktanden in einem Reaktionsgefäß umgesetzt und das Endprodukt enthält grundlegende Anteile der Edukte.<sup>[7]</sup>

Multikomponentenreaktionen können in drei Kategorien eingeteilt werden. Bei den im Domino-Sinn ablaufenden Reaktionen befinden sich alle Komponenten von Anfang an im Reaktionsgefäß. Es können keine Intermediate isoliert werden und die Produktbildung erfolgt durch die unterschiedlichen Reaktivitäten der funktionellen Gruppen der Ausgangsstoffe.<sup>[10]</sup> Im Gegensatz dazu zeichnet sich die sequenzielle Multikomponentenreaktion dadurch aus, dass die einzelnen Komponenten in einer festgelegten Reihenfolge in das Reaktionsgefäß gegeben werden, ohne dass dabei die Reaktionsbedingungen verändert werden. Diese Methode ermöglicht die Isolierung von Intermediaten. Auch in der konsekutiven Multikomponentenreaktion ist die Isolierung der Intermediate möglich. Der Unterschied zur sequenziellen Multikomponentenreaktion besteht darin, dass sich die Reaktionsbedingungen nach Zugabe jeder Komponente ändern.<sup>[7, 11]</sup>

Die erste literaturbekannte Multikomponentenreaktion ist die im Jahre 1850 von *Adolf Strecker* durchgeführte Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen (Schema 3).<sup>[12]</sup> Seitdem sind zahlreiche bekannte Namensreaktionen, wie zum Beispiel die *Biginelli*-,<sup>[13]</sup> *Passerini*-<sup>[14]</sup> oder *Ugi*-Reaktion<sup>[15]</sup> als Multikomponentenreaktionen hinzugekommen und weitere Multikomponentenreaktionen werden erforscht.



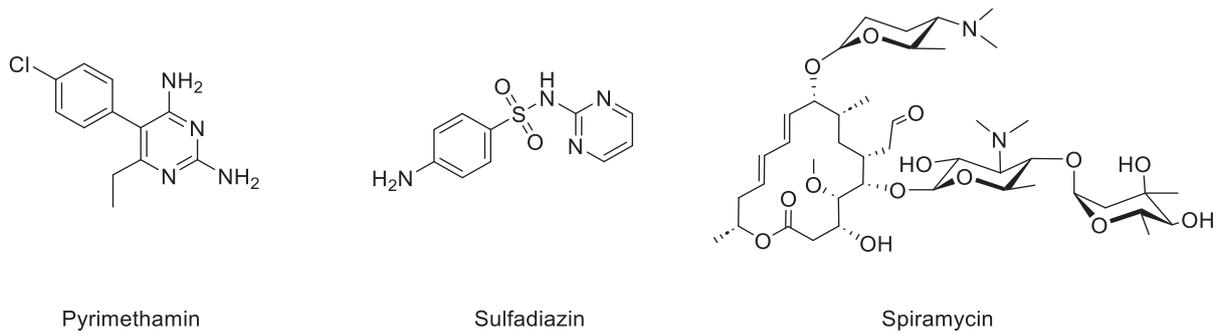
**Schema 3:** Beispielhafte Multikomponenten Reaktionen: 1) *Strecker*-Synthese, 2) *Biginelli*-Reaktion, 3) *Passerini*-Reaktion und 4) *Ugi*-Reaktion.

Die drei namenhaften Multikomponentenreaktionen sollen im Folgenden kurz erläutert werden: Bei der *Biginelli*-Reaktion werden durch eine säure-katalysierte Cyclocondensation eines Aldehyds, eines  $\beta$ -Ketoesters und von Harnstoff Dihydropyrimidinone hergestellt. 1921 fand *Passerini* eine Möglichkeit ausgehend von einer Carbonsäure, einem Keton oder Aldehyd und einem Isocyanid  $\alpha$ -Hydroxycarboxamide zu synthetisieren. Circa 40 Jahre später gelang es *Ugi* mit den gleichen Ausgangsstoffen wie *Passerini* und der zusätzlichen Verwendung von

einem Amin  $\alpha$ -Aminoacylamide zu synthetisieren. Im Gegensatz zur *Passerini*-Reaktion kann bei der *Ugi*-Reaktion ein ionischer Mechanismus angenommen werden.<sup>[16]</sup> Insgesamt bilden Multikomponentenreaktionen ein effektives Mittel für die Wirkstoffherstellung in der Medizinischen Chemie.<sup>[17]</sup> In dieser Arbeit wird der Fokus auf die Ermittlung und Herstellung effektiver Wirkstoffe gegen den Parasiten *Toxoplasma gondii* gelegt.

### 2.1.2 *Toxoplasma Gondii*

*Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) ist ein Parasit, der erstmals und durch Zufall im Jahre 1908 von *Nicolle* und *Manceaux* in einem nordafrikanischen Nagetier entdeckt wurde.<sup>[18]</sup> Da der Parasit eine geringe Spezifität gegenüber seinen Wirtszellen aufweist und in der Lage ist, in eine Vielzahl von Lebewesen mit einem warmen Stoffwechsel einzudringen, ist eine Infektion nahezu jeglicher Organismen möglich. Angesichts der weiten Verbreitung von *T. gondii* auf der Welt und der von diesem Parasiten ausgehenden Gefahr, bei Zwischenwirten zu Fehlgeburten und Missbildungen bei Neugeborenen zu führen, ist die Suche nach effizienten Wirkstoffen gegen den Parasiten sowohl für die Human- als auch für die Tiermedizin von entscheidender Bedeutung.<sup>[19]</sup> *T. gondii* nutzt vor allem Katzen als Hauptwirte und trägt damit zur Verbreitung des Parasiten bis hin zum Menschen bei.<sup>[20]</sup> Menschen können sich auf verschiedene Weisen mit Toxoplasmose infizieren. Eine Möglichkeit ist die orale Aufnahme von Oozysten, wobei der Kontakt mit Katzenkot eine entscheidende Rolle spielt. Die Übertragung kann zum Beispiel durch das Trinken von kontaminiertem Wasser oder über den Verzehr von verunreinigtem Obst oder Gemüse erfolgen.<sup>[21]</sup> Eine der primären Infektionsquellen ist der Konsum von *T. gondii* in rohem oder nicht ausreichend gegartem Fleisch. Dabei befinden sich die Erreger im Fleisch von Zwischenwirten wie Schweinen, Rindern oder Schafen, die den Parasiten aufgenommen und im Gewebe gespeichert haben.<sup>[21a]</sup> Die Verbreitung von Toxoplasmose hängt dabei auch von den geologischen Gegebenheiten ab. Es wurde herausgefunden, dass warm-feuchte Gebiete, wie in Teilen Südamerikas oder am Golf von Guinea zu höheren Infektionszahlen führen, wohingegen kältere Gebiete wie Skandinavien zu geringeren Fallzahlen tendieren.<sup>[22]</sup> Zusätzlich konnte ermittelt werden, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt.<sup>[23]</sup> In immunkompetenten Menschen verläuft eine Infektion in der Regel asymptomatisch und erfordert nur selten eine Behandlung. Im Gegensatz dazu benötigen Menschen mit Immunsuppression oder bei einer Erstinfektion während der Schwangerschaft medikamentöse Unterstützung.<sup>[24]</sup> Dafür wird normalerweise eine Kombination aus zwei Antimikrobiotika verwendet. Am effektivsten hat sich dabei eine Kombination aus Pyrimethamin und Sulfadiazin herausgestellt, welche die Vermehrung von *T. gondii* inhibieren (Abbildung 6).<sup>[25]</sup> Die Therapie bei Schwangeren wird dabei häufig, vor allem in Deutschland, durch die Zugabe von Spiramycin unterstützt.<sup>[26]</sup>



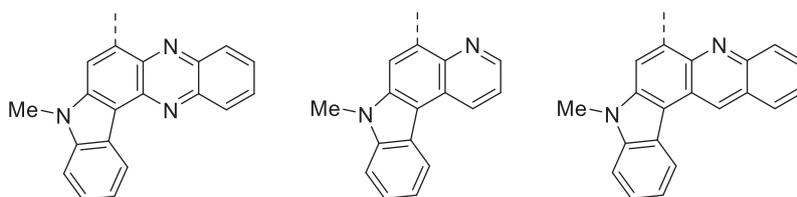
**Abbildung 6:** Ausgewählte Wirkstoffe gegen Toxoplasmose.

Die Behandlung von Toxoplasmose geht jedoch in den meisten Fällen mit nachteiligen Nebenwirkungen einher.<sup>[27]</sup> So führen Blutkrankheiten wie Anämie, Neutropenie oder Thrombocytopenie, aber auch Hautausschlag und Fieber in vielen Fällen dazu, dass eine Therapie abgebrochen und nicht bis zum Ende durchgeführt wird.<sup>[28]</sup> Zusätzlich lässt sich, analog zu den bereits bekannten Antibiotikaresistenzen, Vergleichbares in der antiinfektiven Therapie von Parasiten beobachten.<sup>[29]</sup> Angesichts dieser Tatsache ist es von großem Interesse für die medizinische Forschung, weitere Therapeutika zu finden, die im Falle von Resistenzen genauso wirksam eingesetzt werden können wie die zuvor verwendeten Mittel und im besten Fall weniger Nebenwirkungen aufweisen.

## 2.2 Aufgabenstellung

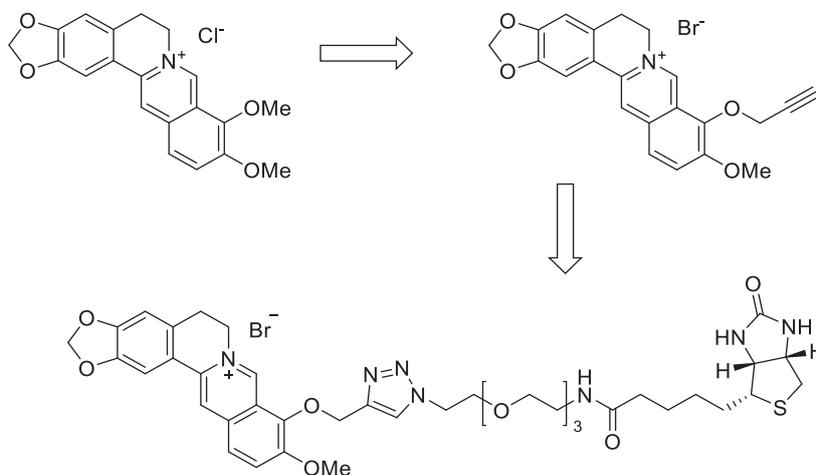
Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung und Synthese neuer Indolo[3,2-*a*]phenazine, die erstmals 2018 in der Müller-Gruppe etabliert wurden.<sup>[30]</sup> Die Synthese basierte dabei auf einer *Suzuki*-Kupplung unter der Verwendung von kommerziell erhältlichen Boronsäuren. Die in meiner Masterarbeit etablierte konvergente *ipso*-Iodierungs-*Suzuki* (KIIS)-Kupplungs-Ein-Topf-Sequenz sollte in der vorliegenden Arbeit weiter optimiert und eingesetzt werden.<sup>[31]</sup> Die neu erhaltenen Verbindungen sollten anschließend photophysikalisch untersucht und auf ihre Aktivität gegen den Parasiten *Toxoplasma gondii* getestet werden.

Ausgehend von der Leitstruktur sollten zusätzlich zwei weitere Struktur motive synthetisiert werden. Dabei sollte das Grundsystem der Indolo[3,2-*a*]phenazine um ein Stickstoffatom verringert werden. Zusätzlich sollte ein weniger ausgedehntes  $\pi$ -System dargestellt werden (Abbildung 7). Dazu sollte eine neue Syntheseroute entwickelt werden. Die neu erhaltenen Struktur motive sollten anschließend in einer Ein-Topf-Sequenz weiter funktionalisiert und auf ihre photophysikalischen und pharmazeutischen Eigenschaften hin untersucht werden.



**Abbildung 7:** Leitstruktur der Indolo[3,2-*a*]phenazine und daraus resultierende, vielversprechende Struktur motive.

Ebenfalls sollten Berberine synthetisiert werden, die durch Funktionalisierung für nachfolgende Tests präpariert werden sollten (Schema 4). Das Ziel war dabei die Untersuchung des Wirkmechanismus innerhalb des Parasiten.



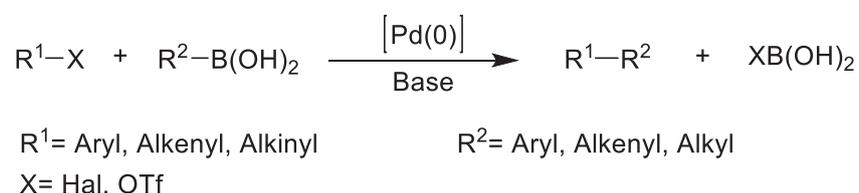
**Schema 4:** Allgemeines Schema zur Funktionalisierung von Berberin zur Verwendung in medizinischen Tests.

### 3 Allgemeiner Teil

#### 3.1 Literaturübersicht

##### 3.1.1 Suzuki-Kupplung

Die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindungen stellt in der Organischen Chemie einen essentiellen Prozess dar. Sie ermöglicht den Aufbau komplexer Moleküle, die in nahezu sämtlichen Gebieten der Chemie, wie beispielsweise der Agrochemie<sup>[32]</sup> oder der Medizinischen Chemie,<sup>[33]</sup> Anwendung finden können. Die meisten Reaktionen, die seit den 1970er Jahren entwickelt wurden, verwenden Übergangsmetalle, um den Ablauf der Reaktion in kontrollierter und selektiver Weise zu katalysieren.<sup>[34]</sup> Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen haben dabei einen entscheidenden Beitrag geleistet und bieten eine Möglichkeit, diverse Kohlenstoff-Zentren miteinander zu verknüpfen. Die *Suzuki-Miyaura*-Reaktion, oder kurz *Suzuki-Kupplung*, ermöglicht im Vergleich zu anderen palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen die Verknüpfung sowohl von  $sp$ - $sp^2$ ,  $sp^2$ - $sp^2$ - als auch  $sp^2$ - $sp^3$ -Bindungen.<sup>[35]</sup> Dabei erfolgt die Umsetzung von Organoborverbindungen, meist Boronsäuren, mit Aryl-, Alkenyl-, oder Alkinyl-Halogeniden oder Triflaten in Gegenwart einer Base und eines Pd(0)-Katalysators (Schema 5).<sup>[36]</sup>

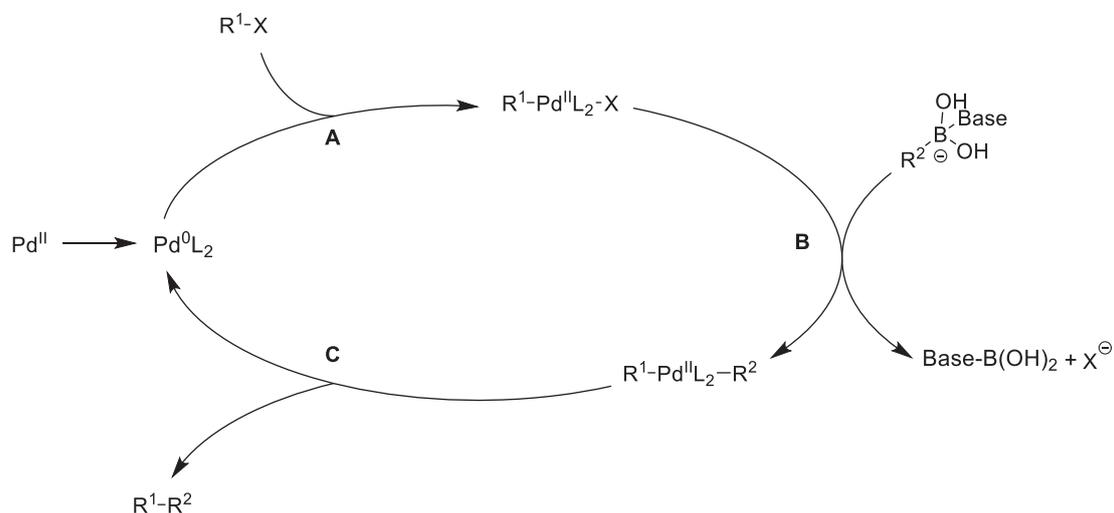


**Schema 5:** Allgemeine Reaktionsgleichung einer *Suzuki-Kupplung*.

Ein großer Vorteil gegenüber anderen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen ist die große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Darüber hinaus sind die Reaktanden leicht zugänglich und gegenüber Sauerstoff und Wasser stabil, weshalb die Reaktion auch in Wasser erfolgen kann.<sup>[34, 37]</sup> Zusätzlich weist die *Suzuki-Kupplung* eine hohe Regio- und Stereoselektivität auf, was sie attraktiv für Ein-Topf-Synthesen macht.<sup>[34, 38]</sup>

Der Katalysezyklus der *Suzuki-Kupplung*, wie auch bei anderen Kreuzkupplungsreaktionen, folgt mechanistisch einer Sequenz aus oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung (Schema 6).<sup>[39]</sup> Im ersten Schritt (**A**) reagiert die Organohalogen-Komponente in einer oxidativen Addition mit der Palladium(0)-Spezies. Nach einer *cis-trans*-Isomerisierung der Palladium(II)-Spezies findet die Transmetallierung (Schritt **B**) statt, bei der der Rest  $R^2$  von der Boronsäure auf die Palladium(II)-Spezies übertragen wird. Schließlich erfolgt eine *trans*-

*cis*-Isomerisierung der Palladium(II)-Spezies, gefolgt von der reduktiven Eliminierung (Schritt **C**). So wird sowohl das gewünschte Kupplungsprodukt erhalten, als auch der katalytisch aktive Palladium(0)-Komplex zurückgewonnen.

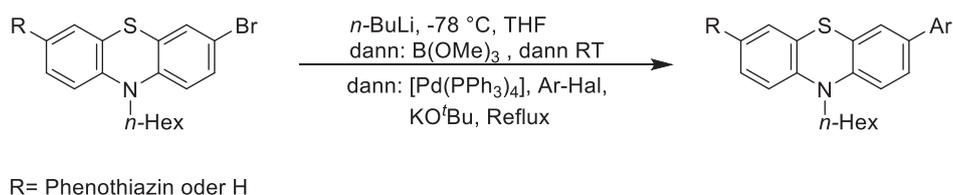


**Schema 6:** Katalysezyklus einer *Suzuki*-Kupplung.

Palladiumkatalysatoren mit der Oxidationsstufe +II können ebenfalls verwendet werden. Sie generieren *in situ* die entsprechenden Palladium(0)-Spezies. Phosphane wie Triphenylphosphan können beispielsweise zur Reduktion der Palladium(II)-Spezies zur entsprechenden Palladium(0)-Spezies genutzt werden, wobei sie selbst zum Triphenylphosphanoxid oxidiert werden.<sup>[40]</sup> Eine andere Methode zur Reduktion liegt in der Verwendung von Alkenen. Durch eine Abfolge aus  $\sigma$ -Komplexierung-Dehydropalladierung und anschließender reduktiver Eliminierung wird die Palladium(0)-Spezies erhalten. Darüber hinaus können auch Amine als Reduktionsmittel eingesetzt werden.<sup>[41]</sup>

### 3.1.2 BLEBS-Sequenz

Die BLEBS- (*engl.* Bromine-Lithium-Exchange-Borylation-*Suzuki*-coupling) Sequenz beschreibt ein Ein-Topf-Verfahren, das ausgehend von Halogenaromaten zu den gewünschten Kreuzkupplungsprodukten der *Suzuki*-Kupplung führt.<sup>[42]</sup> Sie basiert auf einem zweistufigen Reaktionsprotokoll, bei dem zunächst der Brom-Lithium-Austausch und die Borylierung durchgeführt werden und in einem zweiten Reaktionsschritt der isolierte Boronsäureester in einer *Suzuki*-Kupplung weiter eingesetzt wird.<sup>[43]</sup> Der Vorteil der BLEBS-Sequenz ist die Ermöglichung einer direkten Umsetzung der borylierten Spezies ohne weitere Isolierung. Erstmals eingesetzt wurde die Sequenz bei 3-substituierten Phenothiazinen und lieferte deutlich höhere Ausbeuten, zwischen 54 und 83 %, als über die zuvor durchgeführte zweistufige Synthese mit Ausbeuten zwischen 29 und 58 % (Schema 7).<sup>[42]</sup>

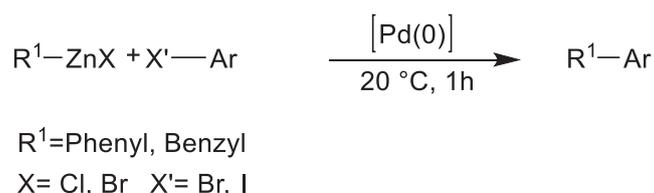


**Schema 7:** BLEBS-Sequenz eines Phenothiazins.

In den nachfolgenden Jahren konnte das Konzept um diverse Substanzklassen erweitert werden. So wurden beispielsweise unsymmetrisch substituierte Thiophene umgesetzt und (Hetero)arylierte *anti,anti*-Bis[1]benzothieno[1,4]thiazine mit unterschiedlichen Substituenten synthetisiert.<sup>[44]</sup> Weiterhin konnte die BLEBS-Sequenz für die Synthese von blauen Emittern mit Triarylaminen als Baustein verwendet werden.<sup>[45]</sup>

### 3.1.3 Negishi-Kupplung

Im Jahre 1977 publizierte *Negishi* eine Möglichkeit, unsymmetrische Biaryle durch Reaktion von *in situ* erzeugtem Aryl- und Benzylzink und Arylhalogeniden unter Nickel- oder Palladiumkatalyse aufzubauen.<sup>[46]</sup> Dazu wurden die verwendeten Aryl- oder Benzylhalogenide mit Butyllithium umgesetzt und die Lithiumspezies mit Zinkchlorid abgefangen, so dass das entsprechende Zinkorganyl erhalten wurde. Die Kupplung mit Arylhalogeniden konnte bei 20 °C innerhalb von 1 h durchgeführt werden und lieferte die gewünschten Produkte in Ausbeuten zwischen 70 und 95 % (Schema 8). Dabei waren die Palladiumkatalysatoren den Nickelvertretern in Anbetracht der Ausbeute überlegen, da die verwendeten Nickelkomplexe deutlich oxidationsempfindlicher sind.<sup>[46]</sup>



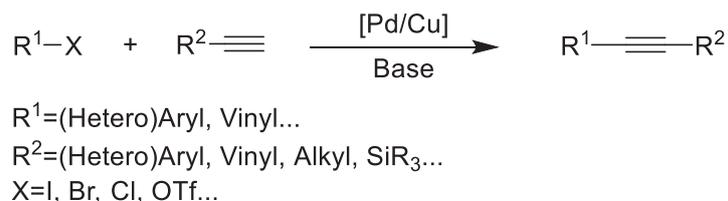
**Schema 8:** Synthese unsymmetrischer Biaryle durch *Negishi*.

Seitdem konnten diverse Alkyl- und Arylhalogenide und unterschiedliche Zinkorganyle in der *Negishi*-Kupplung eingesetzt werden.<sup>[47]</sup> Dabei werden viele funktionelle Gruppen wie Amine, Aniline, Alkohole und Phenole toleriert.<sup>[48]</sup> Obwohl Zinkorganyle weniger reaktiv sind als beispielsweise Grignard- oder Organolithium-Verbindungen, muss trotzdem auf ihre Sensitivität gegenüber Sauerstoff und Wasser geachtet werden.<sup>[49]</sup> Wird während der Durchführung der Kreuzkupplung Wasser oder Sauerstoff nicht ausreichend ausgeschlossen, kann es zu unerwünschter Protodemetallierung oder der Bildung des symmetrischen Biaryls durch oxidative Homokupplung kommen.<sup>[50]</sup> Dies ist, im Vergleich zu *Suzuki*-Kupplungen, ein großer Nachteil.<sup>[51]</sup> Die palladium-katalysierte Reaktion kann, wie bei der *Suzuki*-Kupplung,

über einen Mechanismus bestehend aus den Phasen der oxidativen Addition, der Transmetallierung und der reduktiven Eliminierung erklärt werden. Dabei ist die Bildung eines Zinkhalogenids als Salz und die gleichzeitige Bildung einer Palladium-Kohlenstoff-Bindung die Triebkraft der Reaktion.<sup>[52]</sup>

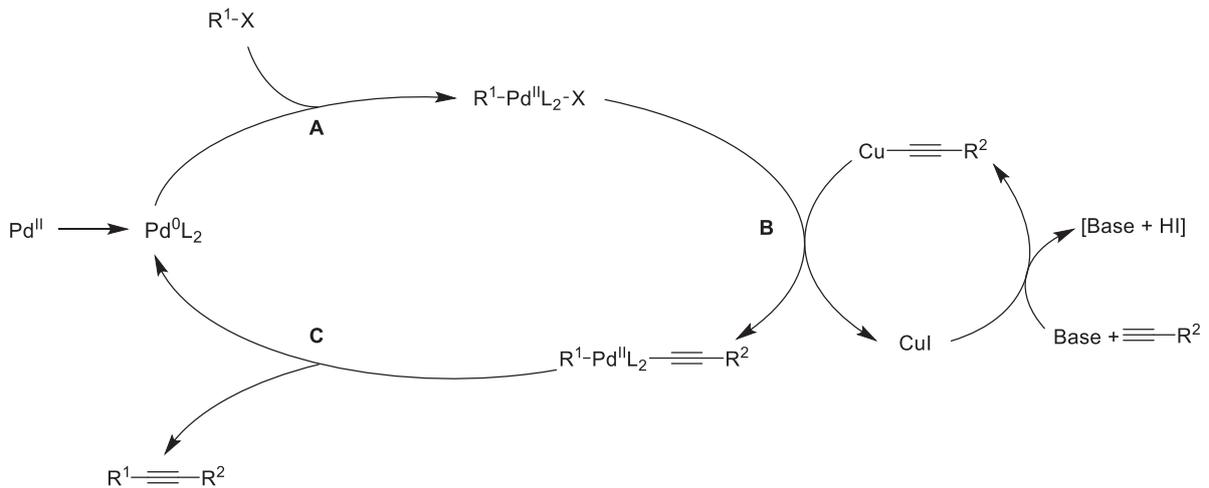
### 3.1.4 Sonogashira-Kupplung

Die palladium-/kupferkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion zwischen  $sp^2$ -hybridisierten halogenierten Aromaten und endständigen  $sp$ -hybridisierten Kupplungspartnern wurde 1975 von *Sonogashira* entwickelt (Schema 9).<sup>[53]</sup> Sie basiert auf der *Stephens-Castro*-Kupplung<sup>[54]</sup> und wurde zeitgleich unabhängig auch von *Dieck-Heck*<sup>[55]</sup> und *Cassar*<sup>[56]</sup> beschrieben. Die Verwendung eines Kupfer-Cokatalysators ermöglicht bereits bei Raumtemperatur die Synthese von unsymmetrischen Alkinen aus leicht zugänglichen Startmaterialien. Zusätzlich können neben Halogeniden auch Pseudohalogenide und Nickelkatalysatoren an Stelle von Palladiumkatalysatoren verwendet werden.<sup>[57]</sup>



**Schema 9:** Allgemeines Schema der *Sonogashira*-Kupplung.

Mechanistisch wird vermutet, dass zwei voneinander unabhängige Katalysezyklen ineinandergreifen (Schema 10).<sup>[53, 58]</sup> Wie bei den zuvor beschriebenen palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen beginnt der erste Katalysezyklus mit der oxidativen Addition (**A**) des Palladium-Ligand-Komplexes in die Arylhalogenid-Bindung. Im zweiten Schritt, der Transmetallierung (**B**), wird das Halogen durch das terminale Alkin ersetzt, welches zuvor durch den kupferkatalysierten Cyclus aktiviert wurde. Dabei reagiert das Kupferiodid mit dem Alkin mit Hilfe der Base zum Kupferacetylid, welches dann die Transmetallierung eingehen kann. Nach einer *trans-cis*-Isomerisierung erfolgt die reduktive Eliminierung, wodurch das gewünschte Kupplungsprodukt entsteht und der Katalysator zurückgewonnen werden kann.



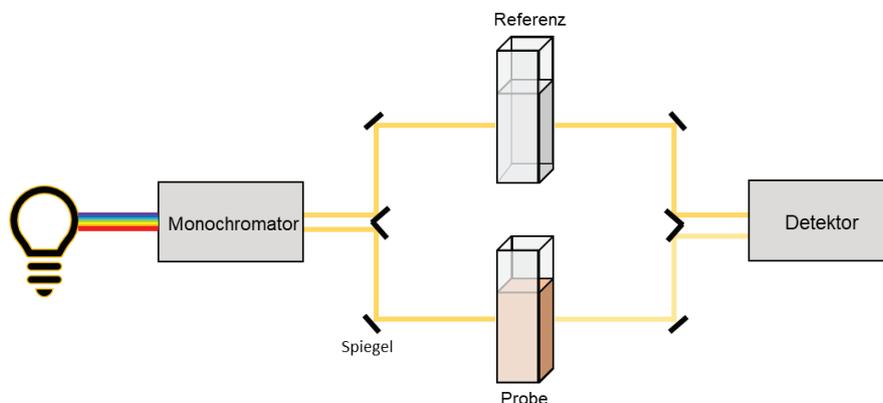
**Schema 10:** Katalysezyklen einer *Sonogashira*-Kupplung.

Auch bei der *Sonogashira*-Kupplung muss auf den Ausschluss von Luftsauerstoff geachtet werden, um der unerwünschten Bildung von Alkin Homokupplungsprodukten, die unter dem Namen der *Glaser*-Kupplung bekannt sind, entgegen zu wirken.<sup>[59]</sup>

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Grundlagen der Absorptionsspektroskopie

Für die UV/Vis-Spektroskopie wird in der Regel ein Zweistrahl-Spektrometer verwendet. Dabei werden zwei Lichtquellen, eine Deuteriumlampe zum Abdecken des UV-Bereichs (190 – 380 nm) und eine Halogenlampe für das sichtbare Licht (380 – 800 nm), verwendet.<sup>[60]</sup> Mit Hilfe des Monochromators kann die gewünschte Wellenlänge stufenlos eingestellt werden und Referenz (nur Lösungsmittel) und Probe (Chromophor in Lösung) können parallel bestrahlt werden (Abbildung 8). Ein Detektor empfängt die beiden Lichtstrahlen und wandelt sie in ein Messsignal um, welches dann über den angeschlossenen Computer visualisiert wird.



**Abbildung 8:** Aufbau eines Zweistrahl-Spektrometers.

Durch diesen Aufbau werden Verluste der Strahlungsleistung durch Reflexion und Streuung an der Gefäßwand kompensiert. Durch das erhaltene Spektrum kann die Energie ermittelt werden, die von den Valenzelektronen der Probe für den Übergang vom Grundzustand in einen elektronisch angeregten Zustand benötigt wird. Dabei sind vier Arten von Übergängen möglich:  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ,  $n \rightarrow \sigma^*$ ,  $n \rightarrow \pi^*$  und  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Im Vergleich zu den anderen möglichen Übergängen ist die benötigte Energie für einen  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  Übergang recht groß und liegt im Vakuum-UV-Bereich (10 – 180 nm), was mit konventionellen Absorptionsspektrometern nicht messbar ist.<sup>[60]</sup> Für die Zuordnung der Übergänge kann der molare Extinktionskoeffizient  $\varepsilon$  betrachtet werden. Dieser ist wellenlängenabhängig und kann experimentell mit Hilfe des *Lambert-Beer'schen* Gesetzes ermittelt werden. Das *Lambert-Beer'sche* Gesetz beschreibt dabei wie sich die Intensität der Strahlung beim Durchgang durch eine Lösung mit einer absorbierenden Substanz in Abhängigkeit von der Konzentration der Substanz und der Schichtdicke im Vergleich zur Anfangsintensität abschwächt.

$$A_\lambda = \log_{10} \left( \frac{I_0}{I} \right) = \varepsilon_\lambda \times c \times d$$

**Gleichung 1:** *Lambert-Beer'sches* Gesetz;  $A_\lambda$ : wellenlängenabhängige Absorbanz,  $I_0$ : Anfangsintensität,  $I$ : transmittierte Intensität,  $\varepsilon_\lambda$ : molarer Extinktionskoeffizient,  $c$ : Substanzkonzentration,  $d$ : Schichtdicke.

Werte für den molaren Extinktionskoeffizienten von  $n$ ,  $\sigma^*$ -Zuständen liegen zwischen 100 und 3000  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ , die Anzahl der entsprechenden funktionellen Gruppen, die im leicht zugänglichen ultravioletten Bereich liegen, ist jedoch relativ klein. Für  $n$ ,  $\pi^*$ -Zustände lassen sich Extinktionskoeffizienten zwischen 10 bis 100  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$  ermitteln, wohingegen  $\pi$ ,  $\pi^*$ -Zustände im Bereich zwischen 1000 und 10000  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$  liegen.<sup>[60]</sup>

### 3.2.2 Grundlagen der Fluoreszenzspektroskopie

Bei einer Vielzahl organischer Verbindungen, insbesondere bei ungesättigten Kohlenwasserstoffen, ist es möglich, nach Bestrahlung im Absorptionsbereich eine Lichtemission zu beobachten. Diese kann durch die Rückkehr eines Moleküls aus dem elektronisch angeregten Zustand in den Grundzustand erklärt werden. Dabei wird zwischen strahlenden und nicht-strahlenden Übergängen unterschieden. Zu den strahlenden Übergängen werden die Fluoreszenz und Phosphoreszenz gezählt, wobei die Energie in Form von Photonen abgegeben wird. Bei dem strahlenden Übergang vom angeregten Singulett- in den Grundzustand spricht man von Fluoreszenz. Die typischerweise kurzlebige Relaxation liegt im Bereich von Nanosekunden.<sup>[61]</sup> Bei einem Übergang aus dem Triplett- in den Grundzustand wird von Phosphoreszenz gesprochen, welche sich im Zeitraum von Millisekunden bis Sekunden abspielt.<sup>[61]</sup> Nach der Regel von *Kasha* erfolgen die strahlenden Übergänge immer aus dem niedrigsten schwingungsrelaxierten angeregten Zustand.<sup>[62]</sup> Über

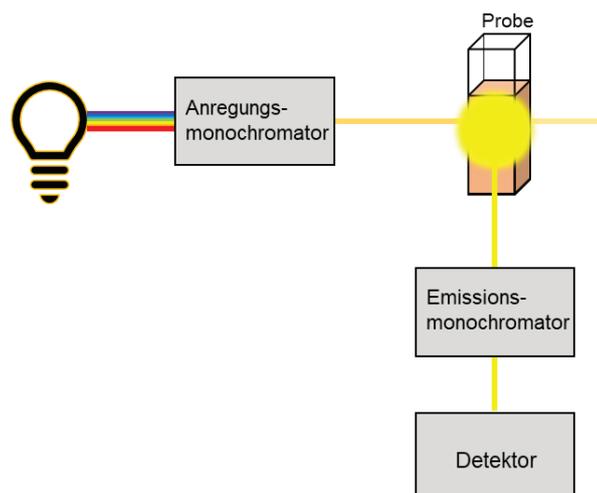
die *Stokes-Verschiebung* lassen sich Rückschlüsse auf den Unterschied der elektronischen Struktur im Grund- und angeregten Zustand ziehen. Dafür wird die Differenz aus der energetischen Lage des Absorptionsmaximums ( $\lambda_{\max,abs}$ ) und des Emissionsmaximums ( $\lambda_{\max,em}$ ) berechnet.

$$\Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{\max,abs}} - \frac{1}{\lambda_{\max,em}}$$

**Gleichung 2:** Berechnung der *Stokes-Verschiebung* aus Absorptions- und Emissionsmaximum.

Somit weisen der Grund- und angeregte Zustand bei einer großen *Stokes-Verschiebung* große Unterschiede in der elektronischen Struktur auf, was häufig eine Geometrieänderung bzw. ein *Charge Transfer* impliziert.<sup>[62]</sup>

Der Aufbau eines Fluoreszenzspektrometers wird im Folgenden beschrieben (Abbildung 9). Als Lichtquelle dient eine Xenonlampe, die durch einen Monochromator geleitet wird und so in die benötigte Wellenlänge aufgespalten werden kann, welche anschließend auf die Probe geleitet wird. Im Gegensatz zu einem Absorptionsspektrometer wird bei einem Fluoreszenzspektrometer die Emissionsstrahlung im 90°-Winkel zum eingestrahlt Licht detektiert, um eine Verfälschung durch den Anregungsstrahl zu vermeiden. Der Emissionsmonochromator selektiert die emittierte Strahlung nach den verschiedenen Wellenlängen und leitet sie an den Detektor weiter, der diese verstärkt und am angeschlossenen Computer visualisiert.<sup>[61]</sup>



**Abbildung 9:** Schematisch dargestellter Aufbau eines Fluoreszenzspektrometers.

### 3.2.3 Solvatochromie

Solvatochromie ist ein Phänomen, das die spektrale Verschiebung in der Absorption oder Emission von Molekülen aufgrund der Wechselwirkungen mit dem umgebenden Lösungsmittel beschreibt.<sup>[63]</sup> Sie wurde erstmals von *Arthur Hantzsch* im Jahre 1922 erkannt.<sup>[64]</sup> Unterschieden wird zwischen negativer und positiver Solvatochromie. Mit steigender Lösungsmittelpolarität wird die spektrale Bande bei der negativen Solvatochromie in den kürzerwelligen, energiereicheren Bereich des elektromagnetischen Spektrums verschoben, was auch als hypsochrome- oder Blauverschiebung bezeichnet wird. Die bathochrome- oder auch Rotverschiebung, die auch als positive Solvatochromie bezeichnet wird, stellt die Gegenform dar.<sup>[65]</sup>

Die Veränderung in der Polarität der Lösungsmittel beeinflusst die *Stokes-Verschiebung* von Luminophoren. Im Allgemeinen liegt die Emission von Fluorophoren bei längeren Wellenlängen und somit in einem energieärmeren Bereich als die Absorption. Es gibt also einen Energieverlust zwischen diesen Prozessen, der durch verschiedene dynamische Zustände ausgelöst wird (Abbildung 10).<sup>[61]</sup> In der Regel wird der Fluorophor in ein höheres vibronisches Niveau des ersten Singulett-Zustands ( $S_1$ ) angeregt. Die überschüssige Energie wird dabei durch Schwingungen an das umgebende Lösungsmittel abgegeben. Findet eine Anregung in den zweiten Singulett-Zustand ( $S_2$ ) statt, kommt es innerhalb von  $10^{-12}$  Sekunden zur Abgabe der Energie durch innere Konversion (engl. *Internal conversion*, IC). Üblicherweise haben Fluorophore ein größeres Dipolmoment im angeregten Zustand ( $\mu_E$ ) als im Grundzustand ( $\mu_G$ ). Die Lösungsmittelmoleküle haben jeweils ein eigenes Dipolmoment, welches den Dipol des angeregten Fluorophors durch Umorientierung stabilisieren kann. Dadurch kommt es zu einer Absenkung der Energie von  $\mu_E$  und der Verschiebung der Emission zu niedrigeren Energien.<sup>[61]</sup>

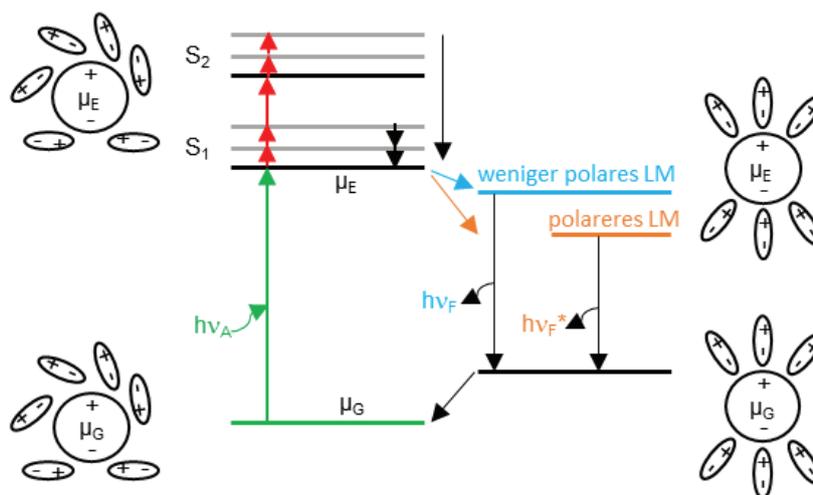


Abbildung 10: Jablonski-Diagramm für Fluoreszenz mit Solvensrelaxation.<sup>[61]</sup>

Eine quantitative Möglichkeit, um Dipolmomentsänderungen von Fluorophoren zu bestimmen, bietet die Methode nach *Lippert* und *Mataga*.<sup>[66]</sup> Dafür wird zunächst die Orientierungspolarisierbarkeit  $\Delta f$  nach folgender Gleichung bestimmt:

$$\Delta f = \frac{\varepsilon_r - 1}{2\varepsilon_r + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}$$

**Gleichung 3:** Gleichung zur Bestimmung der Orientierungspolarisierbarkeit.

$\varepsilon_r$  ist dabei die relative Dielektrizitätskonstante und  $n$  der Brechungsindex des jeweiligen Lösungsmittels. Trägt man nun die Orientierungspolarisierbarkeit gegen die *Stokes*-Verschiebung auf und es zeichnet sich ein proportionaler Zusammenhang mit gutem Determinationskoeffizienten ab, kann die Methode nach *Lippert-Mataga* zur Bestimmung der Übergangsdipolmomentsänderung verwendet werden.

Dafür wird die *Lippert-Mataga*-Gleichung (Gleichung 4) verwendet, welche die *Stokes*-Verschiebung durch die Änderung des Dipolmoments beschreibt.

$$\tilde{\nu}_a - \tilde{\nu}_f = \frac{2 \cdot \Delta f}{4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0 \cdot h \cdot c \cdot a^3} (\mu_E - \mu_G)^2 + const$$

**Gleichung 4:** *Lippert-Mataga*-Gleichung zur Bestimmung der Dipolmomentsänderung.

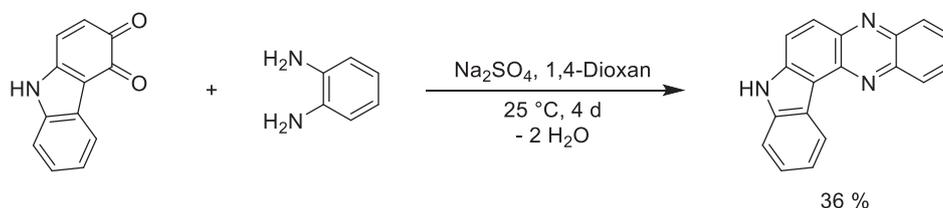
Die Variablen  $\tilde{\nu}_a$  und  $\tilde{\nu}_f$  definieren die Absorptions- und Emissionsmaxima (in  $\text{cm}^{-1}$ ).  $\varepsilon_0$  beschreibt die Vakuumpermittivitätskonstante ( $8.8542 \cdot 10^{-12} \text{ As V}^{-1} \text{ m}^{-1}$ ),  $h$  bezeichnet das *Planck'sche* Wirkungsquantum ( $6.2656 \cdot 10^{-34} \text{ J s}$ ) und  $c$  die Lichtgeschwindigkeit ( $2.9979 \cdot 10^{10} \text{ cm s}^{-1}$ ). Die Variable  $a$  beschreibt den Radius der Lösungsmittelkavität, die das Molekül besetzt, und wird häufig über DFT-Rechnungen im optimierten Grundzustand bestimmt.

Zuletzt beziehen sich  $\mu_E$  und  $\mu_G$  (in Cm) auf die Dipolmomente im angeregten und Grundzustand. Es ist wichtig zu beachten, dass es sich bei der Bestimmung der Werte um eine Näherung der Lösungsmittelsensitivität handelt und weitere Effekte einen Beitrag haben können.<sup>[61]</sup>

### 3.3 Arbeiten zu Indolo[3,2-*a*]phenazinen

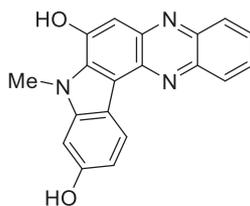
#### 3.3.1 Literaturüberblick

Bei den Indolo[3,2-*a*]phenazinen handelt es sich um einen an das Phenazingerüst anellierten Indolkörper. Damit gehören sie zur Unterklasse der weit verbreiteten Phenazine, die nicht nur als Strukturmotiv in Farbstoffen wie Safranin<sup>[67]</sup>, Neutral Rot<sup>[67]</sup> oder Pyocyanin<sup>[68]</sup> vorkommen, sondern darüber hinaus antibiotische-, antitumor-, antimalaria- und antiparasitäre Eigenschaften aufweisen.<sup>[69]</sup> Im Jahre 1954 beschrieben *Teuber* und *Staiger* als erste die Synthese eines Indol anellierten Phenazins.<sup>[70]</sup> Dabei wurde in einer Cyclokondensationsreaktion von 3*H*-Carbazol-3,4(9*H*)-dion und 1,2-Phenylendiamin ein unsubstituiertes Indolo[3,2-*a*]phenazin erhalten (Schema 11).



**Schema 11:** Erste Synthese eines Indolo[3,2-*a*]phenazins nach *Teuber* und *Staiger*.

Das erste pharmakologisch relevante Derivat eines Indolo[3,2-*a*]phenazins wurde 2006 publiziert (Abbildung 11).<sup>[71]</sup> Dieses dient als Inhibitor für die menschliche NAD(P)H Chinon Oxireduktase (NQO1), welche vermehrt in Tumorzellen exprimiert wird. Somit besteht die Möglichkeit, solche Derivate als potentielle Krebswirkstoffe einzusetzen.<sup>[72]</sup>

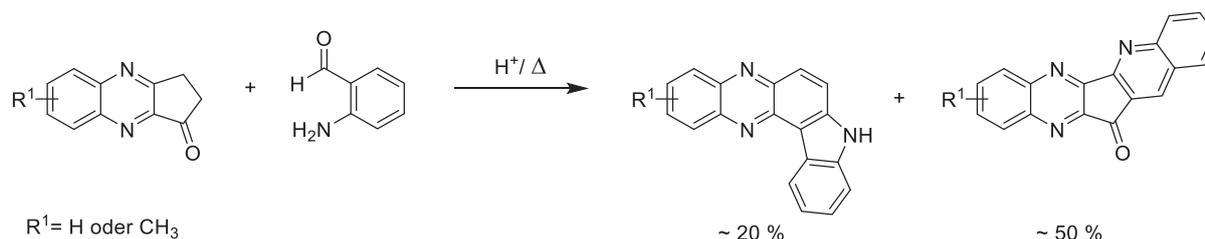


**Abbildung 11:** Pharmakologisch interessantes Derivat eines Indolo[3,2-*a*]phenazins.

Bis 2017 war das oben gezeigte Indolo[3,2-*a*]phenazin das einzig bekannte Indolophenazin mit pharmakologischer Aktivität. Dies liegt in der Tatsache begründet, dass bis zu diesem Zeitpunkt keine praktikable und rasche Synthesemethode für Indolophenazine und seine Derivate bekannt war.<sup>[73]</sup> Innerhalb der letzten Jahre wurden mehrere neue Ansätze zur Synthese von Indolo[3,2-*a*]phenazinen eingeführt.

Im Jahr 2012 entdeckten *Haddadin et al.* eine Methode zur Synthese unsymmetrischer Indolo[3,2-*a*]phenazine. Durch eine säurekatalysierte *Friedländer*-Reaktion konnten Derivate von 8*H*-Indolo[3,2-*a*]phenazinen sowie Chinolino[2,3-*c*]cyclopentadienon[2,3-*b*]chinoxalinen

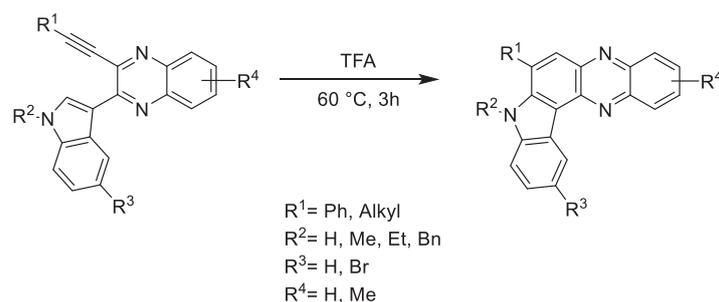
aus 2,3-Dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]chinoxalin-1-onen mit 2-Aminobenzaldehyd hergestellt werden (Schema 12).<sup>[74]</sup>



**Schema 12:** Säurekatalysierte *Friedländer*-Reaktion nach *Haddadin et al.*.

Die Produkte wurden eindeutig durch Röntgenstrukturanalysen charakterisiert. Allerdings stellt diese Route keine allgemein anwendbare Synthesesequenz für Indolo[3,2-*a*]phenazine dar. Das erhaltene 8*H*-Indolo[3,2-*a*]phenazin konnte lediglich als Nebenprodukt mit einer Ausbeute von 20 % erhalten werden und die Übertragung der Synthese auf andere Derivate wurde nicht weiter verfolgt.

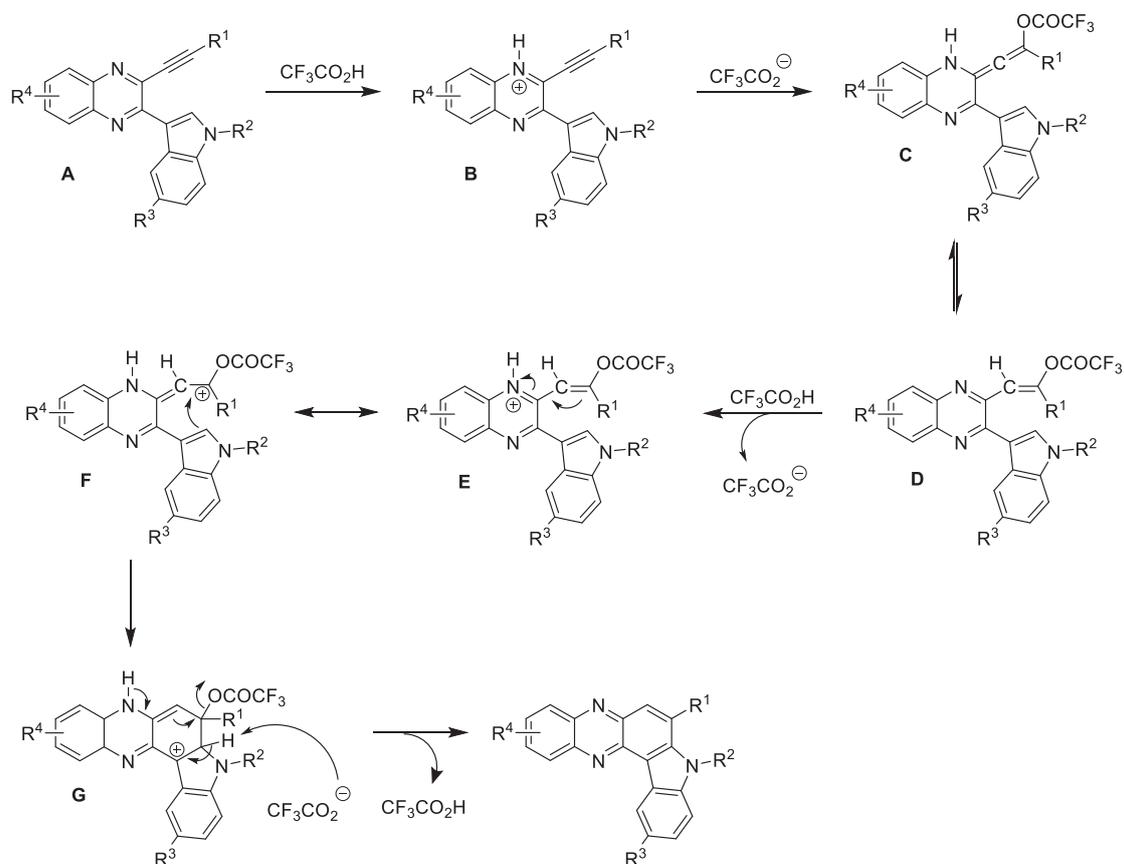
Einige Jahre später gelang es *Kumar et al.* eine Synthesemethode zu entwickeln, bei der indolsubstituierte 3-Ethynylchinoxaline unter sauren Bedingungen erfolgreich zu den entsprechenden Indolo[3,2-*a*]phenazinen umgesetzt und in Ausbeuten zwischen 75 und 86 % erhalten werden konnten (Schema 13).<sup>[73]</sup> Im Unterschied zu früheren veröffentlichten Synthesen für Benzo[*a*]phenazin-Derivate erfordert die von *Kumar et al.* präsentierte Synthese weder einen Metallkatalysator noch einen Präkursor wie Iodmonochlorid.<sup>[75]</sup> Stattdessen ist die Zugabe von Trifluoressigsäure im Überschuss unerlässlich. Auf diese Weise war es möglich, eine Vielzahl von unterschiedlich substituierten Indolo[3,2-*a*]phenazinen zu synthetisieren und in guten Ausbeuten zu isolieren.



**Schema 13:** Trifluoressigsäure katalysierte Cyclisierung von Indolo[3,2-*a*]phenazinen.

Mechanistisch wird dabei davon ausgegangen, dass zunächst aus der an 1-Position protonierten Verbindung **B** eine Allenverbindung **C** hervorgeht, an der das Gegenion angelagert ist. Diese Verbindung weist ein tautomeres Gleichgewicht mit Verbindung **D** auf. Durch wiederholte Protonierung an der 1-Position des Chinoxalinstickstoffes entsteht eine mesomere Grenzstruktur **E**, die auch als Carbokation **F** formuliert werden kann. Es kommt zur

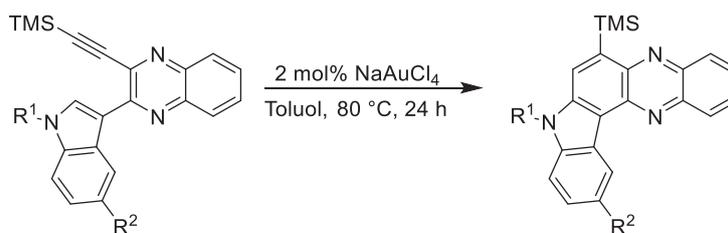
intramolekularen Cyclisierung **G** und nach Rearomatisierung und Abspaltung der Trifluoressigsäure erhält man das gewünschte Indolo[3,2-*a*]phenazin (Schema 14).



**Schema 14:** Vorgeschlagener Mechanismus der Synthese von Indolo[3,2-*a*]phenazinen nach *Kumar et al.*

Dieser Mechanismus erklärt, warum die Reaktion stark saurer Bedingungen bedarf und warum nur katalytisch eingesetzte Mengen von Trifluoressigsäure zu einer Verminderung der Ausbeute führen. Zudem wird ersichtlich, dass das Gegenion für die Synthese eine entscheidende Rolle spielt, was die deutlich schlechteren Ausbeuten bei der Verwendung von anderen Säuren erklärt.

Eine weitere Methode, um Indolo[3,2-*a*]phenazine darzustellen, wurde von *Merkt et al.* entwickelt.<sup>[76]</sup> Dafür wurde zunächst eine Vier-Komponenten Glyoxylierungs-Alkinylierungs-Cyclocondensations-Sequenz (GACK-Sequenz) nach *Gers et al.* angewendet, um zu den gewünschten 3-Ethynylchinoxalinen zu gelangen.<sup>[77]</sup> Anschließend wurden die 3-Ethynylchinoxaline in einer Gold-katalysierten Cycloisomerisierungsreaktion umgesetzt, um zu den gewünschten Indolo[3,2-*a*]phenazinen zu gelangen (Schema 15).

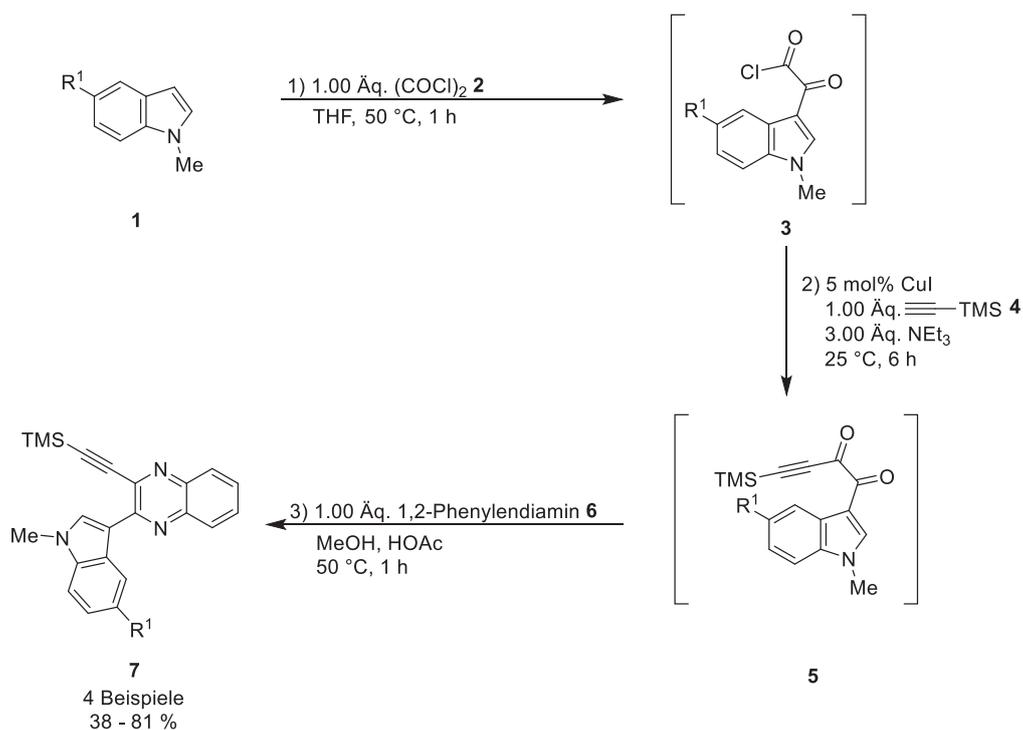


**Schema 15:** Gold-katalysierte Cycloisomerisierung nach *Merkt et al.*

Je nach Substituentenmuster konnten dabei Ausbeuten zwischen 9 und 75 % erhalten werden. Ein sterisch anspruchsvoller Rest am Stickstoff des Indols sorgte dabei für deutliche Einbußen in der Ausbeute. Die zuletzt dargestellten Methoden wurden für diese Arbeit genutzt, um Indolo[3,2-*a*]phenazine zu synthetisieren und weiterzuentwickeln.

### 3.3.2 Synthese der Edukte

Für die Synthese der Indolo[3,2-*a*]phenazine **10** wurden zunächst die benötigten Edukte in Anlehnung an die Arbeiten von *C. Gers* und *F. Merkt* synthetisiert.<sup>[76-77]</sup> Ausgehend von einem elektronenreichen  $\pi$ -Nucleophil **1** wurde dafür zunächst eine GACK-Sequenz durchgeführt.<sup>[78]</sup> Dabei wurde das elektronenreiche  $\pi$ -Nucleophil *N*-Methylindol (**1**) in einer Lewis-Säure-freien *Friedel-Crafts*-Acylierung mit Oxalylchlorid (**2**) umgesetzt, wodurch ein Glyoxylchlorid **3** generiert wird. Dieses reagiert in einer Cu(I) katalysierten *Stephens-Castro*-Alkinylierung weiter zum Alkindion **5**. Im letzten Schritt wurde 1,2-Phenylendiamin (**6**) hinzugegeben und über eine *Hinsberg-Körner*-Reaktion das zunächst gewünschte 3-Ethynylchinoxalin **7** erhalten (Schema 16).

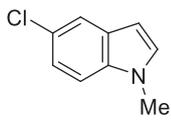
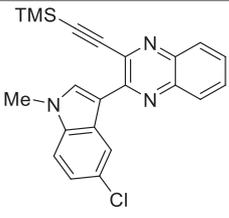


**Schema 16:** Synthese des 3-Ethynylchinoxalins nach Gers.

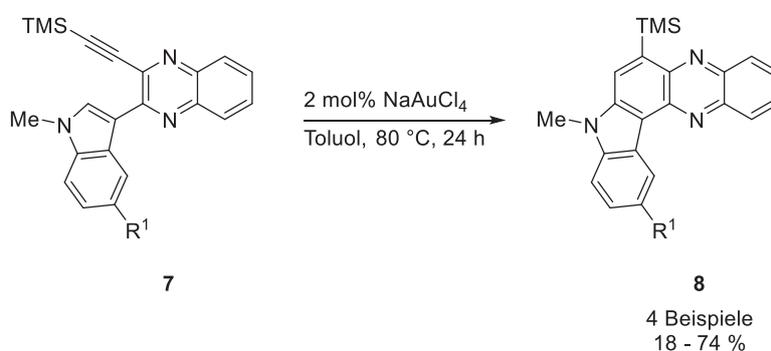
Die synthetisierten 3-Ethynylchinoxaline **7** sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1:** Synthetisierte 3-Ethynylchinoxaline **7**.

Eintrag	<i>N</i> -Methylindol <b>1</b>	3-Ethynylchinoxalin <b>7</b>	Ausbeute [%]
<b>1</b>			81
<b>2</b>			38
<b>3</b>			67

Eintrag	<i>N</i> -Methylindol 1	3-Ethynylchinoxalin 7	Ausbeute [%]
4	 <b>1d</b>	 <b>7d</b>	73

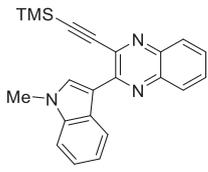
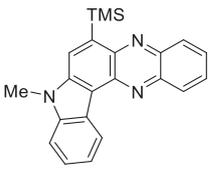
Die erhaltenen 3-Ethynylchinoxaline (**7**) wurden in einem nächsten Schritt in einer Gold(III)-katalysierten Cycloisomerisierungsreaktion umgesetzt und das Indolo[3,2-*a*]phenazin (**8**) dargestellt (Schema 17).<sup>[76]</sup>

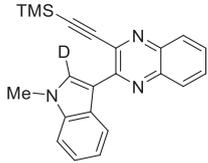
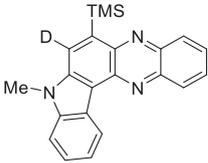
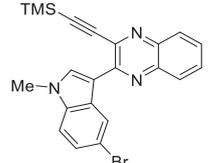
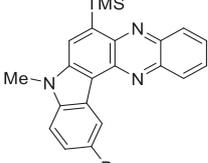
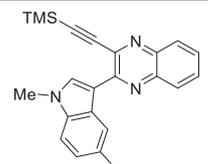
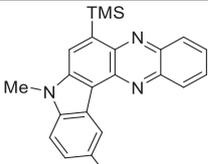


**Schema 17:** Gold(III)-katalysierte Cycloisomerisierung des Indolo[3,2-*a*]phenazins (**8**).

Die synthetisierten 6-TMS-Indolo[3,2-*a*]phenazine **8** sind in Tabelle 2 aufgeführt. Es wurde außerdem versucht, weitere 3-Ethynylchinoxaline mit einem erweiterten Chinoxalingerüst zu cyclisieren. Die gewünschten Produkte konnten jedoch nur in Spuren (<5 %) und in nicht ausreichender Reinheit isoliert werden, weshalb kein weiterer Fokus auf diese Substanzklasse gelegt wurde.

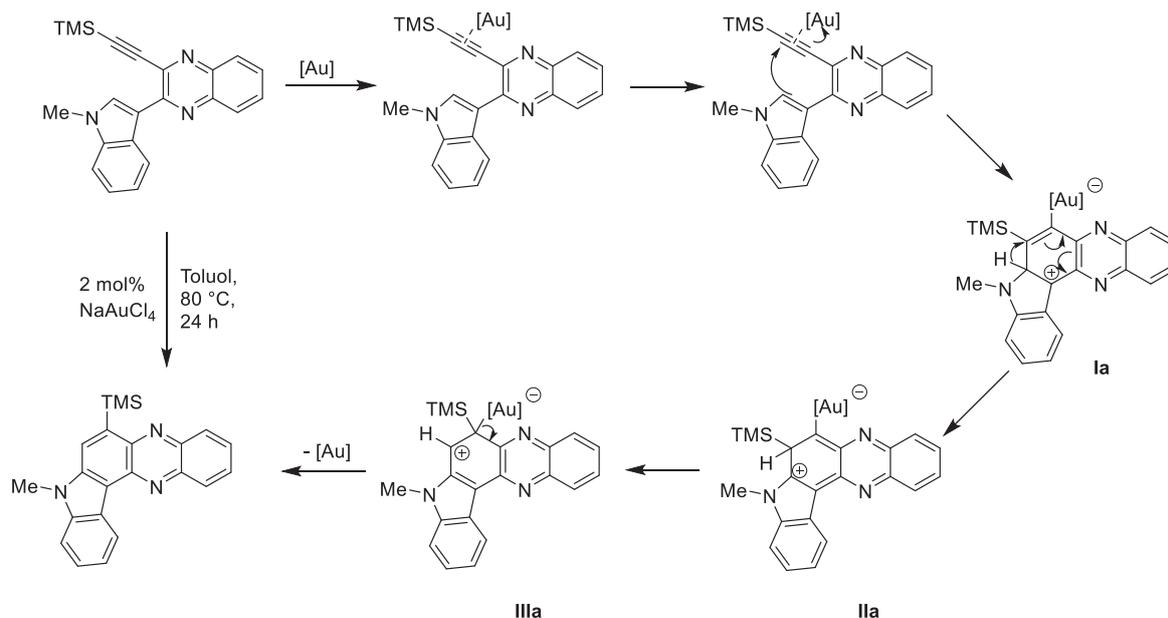
**Tabelle 2:** Synthetisierte 6-TMS-Indolo[3,2-*a*]phenazine **8**.

Eintrag	3-Ethynylchinoxalin 7	Indolo[3,2- <i>a</i> ]phenazin 8	Ausbeute [%]
1	 <b>7a</b>	 <b>8a</b>	74

Eintrag	3-Ethynylchinoxalin 7	Indolo[3,2-a]phenazin 8	Ausbeute [%]
2	 <b>7b</b>	 <b>8b</b>	53
3	 <b>7c</b>	 <b>8c</b>	22
4	 <b>7d</b>	 <b>8d</b>	18

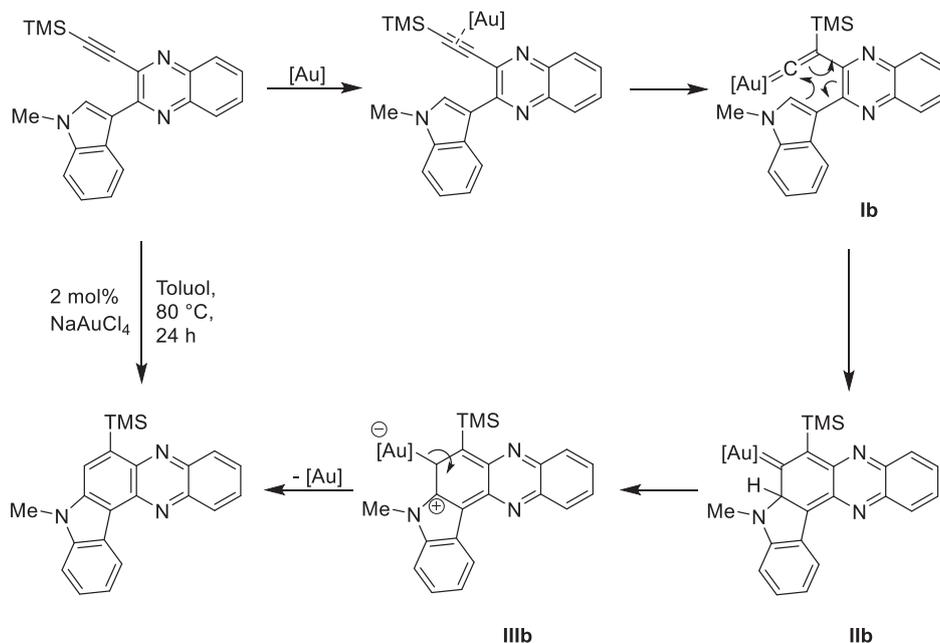
Um einen tieferen Einblick in den Mechanismus der Gold-katalysierten Cyclisierung zu erhalten, wurden Versuche mit deuterierten Verbindungen durchgeführt.<sup>[76]</sup> Dabei konnte herausgefunden werden, dass nicht nur die Silylgruppe eine 1,2-Wanderung unterläuft, sondern ebenfalls ein 1,2-Hydrid/Deuterium-Shift stattfindet. Die Beteiligung des Lösungsmittels konnte damit ausgeschlossen werden.

Mechanistisch kommen dabei zwei mögliche Wege in Frage: Die erste Möglichkeit sieht vor, dass zunächst der Goldkatalysator an die vorliegende Dreifachbindung koordiniert. Es folgt der intramolekulare Angriff des Indolfragments, welcher nach den *Baldwin*-Regeln nach einer 6-*endo*-dig Cyclisierung abläuft. Die entstandene cyclisierte, zwitterionische Vinylgoldspezies (**Ia**) unterzieht sich nun einer 1,2-Hydridwanderung und generiert dabei ein  $\beta$ -Silylkation stabilisiertes Indoliminium (**Ila**). Bei der folgenden 1,2-Silylwanderung wird die Stabilisierung durch das  $\beta$ -Silylkation beibehalten (**Illa**), so dass die Protodemetallierung und Rearomatisierung das gewünschte cyclisierte Indolo[3,2-a]phenazin (**8**) im letzten Schritt liefern (Schema 18).



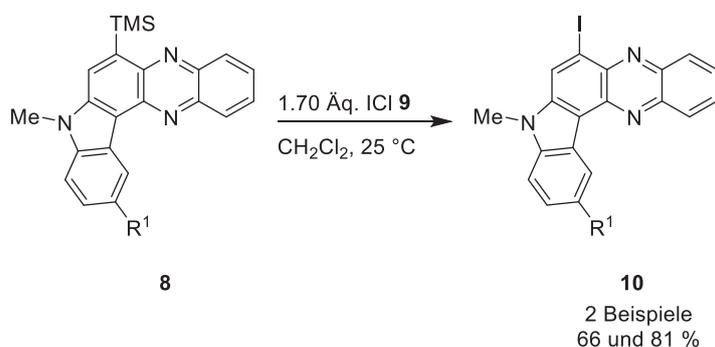
**Schema 18:** Möglicher Mechanismus der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung über eine Vinyl-Gold-Spezies.

Die zweite Möglichkeit läuft über ein Gold-Carbenoid-Intermediat ab. Auch dabei koordiniert zunächst der Goldkatalysator an die Dreifachbindung des Alkyls. Die 1,2-Silylwanderung generiert im Anschluss einen Gold-Vinyliden-Komplex (**Ib**), der nach Cyclisierung zum Carbenoid führt (**IIb**). Der folgende 1,2-Hydrid/Deuterium-Shift sorgt für die Bildung eines Zwitterions (**IIIb**), welches nach Protodemetalierung das gewünschte cyclisierte Indolo[3,2-*a*]phenazin (**8**) liefert (Schema 19).



**Schema 19:** Möglicher Mechanismus der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung über eine Gold-Carbenoid-Bildung.

Um das synthetisierte Indolo[3,2-*a*]phenazin (**8**) im Folgenden in einer *Suzuki*-Kupplung umsetzen zu können, wurde nach *F. Merkt* zunächst eine *ipso*-Substitution der TMS-Gruppe durchgeführt.<sup>[76]</sup> Dazu wurde das Indolo[3,2-*a*]phenazin (**8**) mit Iodmonochlorid (**9**) bei 25 °C eine halbe Stunde lang zur Reaktion gebracht und das gewünschte Iodindolo[3,2-*a*]phenazin (**10**) nach säulenchromatographischer Reinigung in Ausbeuten zwischen 66 und 81 % erhalten (Schema 20).



**Schema 20:** *ipso*-Substitution zum Iodindolo[3,2-*a*]phenazin (**10**).

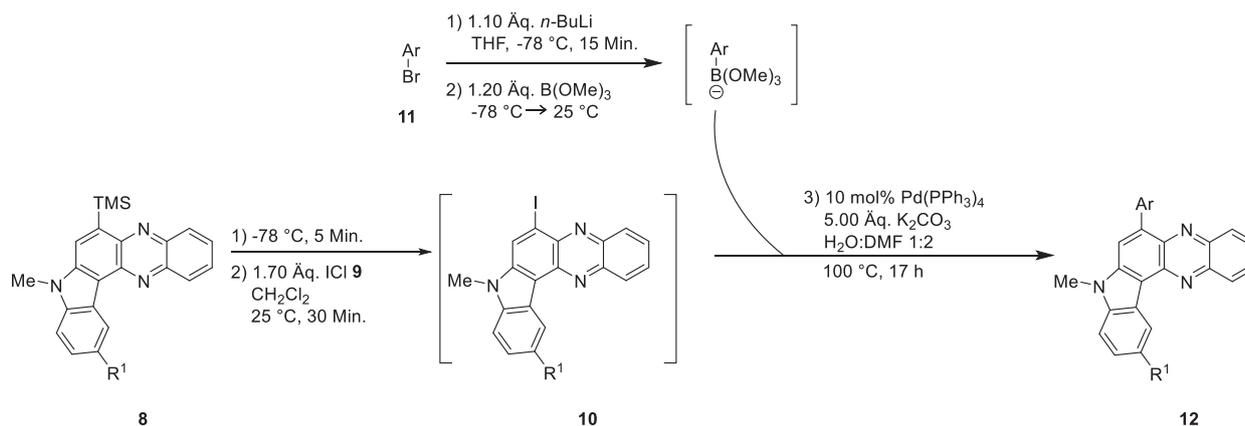
Die isolierten Iodindolo[3,2-*a*]phenazine (**10**) sind in der folgenden Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3:** Synthetisierte Iodindolo[3,2-*a*]phenazine (**10**).

Eintrag	Indolo[3,2- <i>a</i> ]phenazin <b>8</b>	Iodindolo[3,2- <i>a</i> ]phenazin <b>10</b>	Ausbeute [%]
1			66
2			81

### 3.3.3 Ein-Topf Sequenz zur Synthese der 6-Aryl-indolo[3,2-a]phenazinen

Um im Sinne der Idealen Synthese zu arbeiten und Zeit und Ressourcen zu sparen, wurde im Rahmen meiner Masterarbeit eine Ein-Topf-Sequenz entwickelt um die Isolierung des Iodindolo[3,2-a]phenazins (**10**) zu vermeiden.<sup>[31]</sup> Als zusätzlicher Faktor für die Ideale Synthese wurde die Verfügbarkeit von Boronsäuren für die *Suzuki*-Kupplung identifiziert. Durch die Verwendung von Bromiden und der Umsetzung in einer BLEBS-Sequenz, konnten die entsprechenden Boronate *in situ* erzeugt werden (Schema 21).



**Schema 21:** Ein-Topf-Sequenz aus der Masterarbeit.

Die bisher verwendeten Bedingungen der konvergenten *ipso*-Iodierungs-*Suzuki* (KIIS)-Kupplungs-Ein-Topf-Sequenz sollten optimiert werden. Diese Optimierungsstudie wurde von *Tobias Schneider* im Zuge seiner Bachelorarbeit durchgeführt. Das Augenmerk wurde dabei auf die *Suzuki*-Kupplung gelegt, da eine umfassende Optimierung der *ipso*-Substitution bereits von *F. Merkt* durchgeführt wurde und auch der Brom-Lithium-Austausch mit anschließender Borylierung unter den oben genannten Bedingungen etabliert ist.<sup>[42, 76]</sup> Dabei wurde das *p*-Bromfluorbenzol als Substituent gewählt, um mittels <sup>19</sup>F-NMR-Spektroskopie eine vergleichbare Reaktionskontrolle und Rohausbeutebestimmung durchführen zu können. Zunächst sollte die verwendete Base optimiert werden und bei höherer Ausbeute die verwendeten Äquivalente verringert werden (Tabelle 4). Aus vorangegangenen Studien von *F. Merkt* ist bekannt, dass fluorierte Basen aufgrund der vorhandenen Siliziumquelle keine guten Ausbeuten liefern.<sup>[76]</sup> Neben verschiedenen Carbonaten wurden außerdem Hydroxide sowie Kaliumphosphat, Kalium-*tert*-butanolat und die nicht nukleophile Base DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) untersucht. Als besonders effektiv haben sich dabei KOH und DBU (Tabelle 4, Eintrag 6 und 7) herausgestellt. Da die Fluor-NMR-Signale im Falle des Versuches mit KOH jedoch stark verbreitert waren und somit eine eindeutige Bestimmung der Rohausbeute nicht möglich war, wurde im weiteren Verlauf DBU verwendet. Dabei konnte die verwendete Menge auf vier Äquivalente bei gleichbleibender Ausbeute reduziert werden (Tabelle 4, Eintrag 10). Nach

säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt in 58 % isolierter Ausbeute erhalten werden.

**Tabelle 4:** Optimierung der verwendeten Base der konvergenten Ein-Topf-Sequenz.

Eintrag	Base	Äquivalente	Ausbeute <sup>a</sup> [%]
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5.00	54 (51) <sup>b</sup>
2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5.00	57
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5.00	67
4	KO <sup>t</sup> Bu	5.00	65
5	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	5.00	-
6	KOH	5.00	77 (58) <sup>b</sup>
7	DBU	5.00	71
8	NaOH	5.00	54
9	KOH	4.00	56
10	DBU	4.00	71 (58) <sup>b</sup>
11	KOH	3.00	55

<sup>a</sup> Bestimmt mittels <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum, <sup>b</sup> Ausbeute nach Isolierung durch Säulenchromatographie.

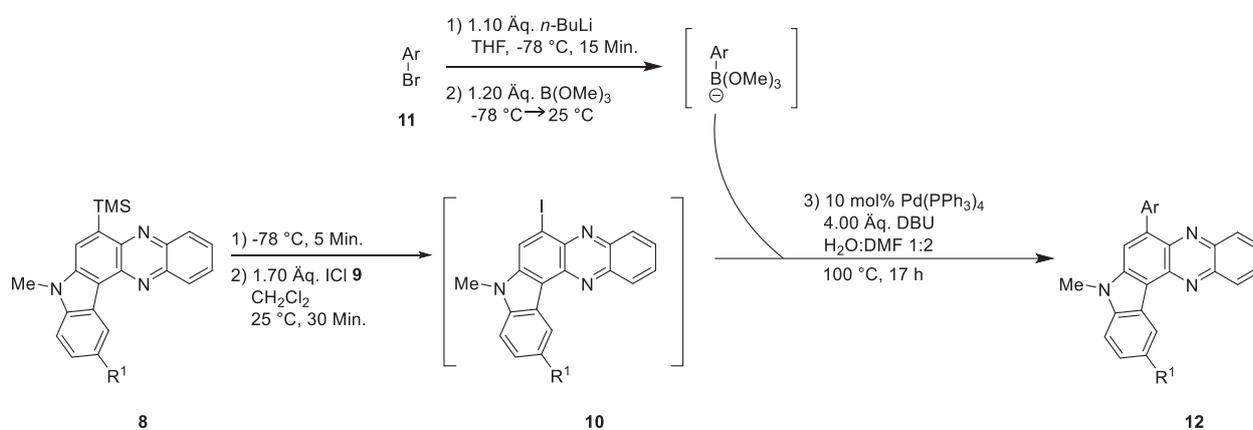
Nach der Identifizierung von DBU als beste Base, sollte noch das Katalysatorsystem überprüft werden. Dabei wurden zunächst verschiedene Katalysatoren getestet und anschließend von dem vielversprechendsten System die Äquivalente optimiert. Dabei stellte sich heraus, dass ein Phosphan-Ligand für gute Ausbeuten essentiell ist. Die Verwendung von Palladiumacetat und Palladiumbis(dibenzylideneaceton) ohne Ligand lieferte lediglich eine Ausbeute von 20 % (Tabelle 5, Einträge 4 und 6). Als bester Katalysator hat sich Palladiumtetrakis(triphenylphosphan) herausgestellt. Dieser muss jedoch weiterhin mit 10 mol% verwendet werden, da eine Reduktion der Katalysatormenge zu einem Ausbeuteeinbruch führt (Tabelle 5, Einträge 1, 10 und 11).

**Tabelle 5:** Optimierung des verwendeten Katalysatorsystems der konvergenten Ein-Topf-Sequenz.

Eintrag	Pd-Kat.	Äquivalente [mol%]	Ligand	Äquivalente [mol%]	Ausbeute [%]
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	10	-	-	71
2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10	-	-	52
3	Pd(CN(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	-	-	36
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	10	-	-	20
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	10	PPh <sub>3</sub>	40	42
6	Pd(dba) <sub>2</sub>	10	-	-	20
7	Pd(dba) <sub>2</sub>	10	PPh <sub>3</sub>	40	66

Eintrag	Pd-Kat.	Äquivalente [mol%]	Ligand	Äquivalente [mol%]	Ausbeute [%]
8	Pd(dba) <sub>2</sub>	10	S-Phos	40	44
9	Pd(dba) <sub>2</sub>	10	[ <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> PH]BF <sub>4</sub>	40	44
10	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	7.5	-	-	64
11	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	-	-	53

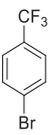
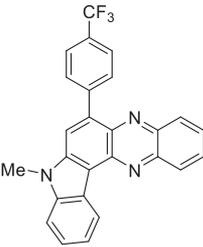
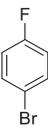
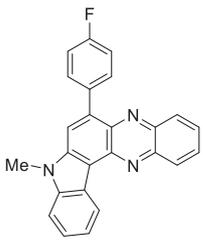
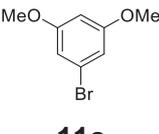
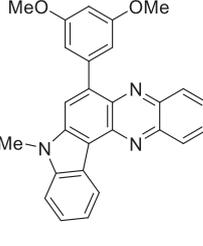
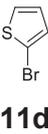
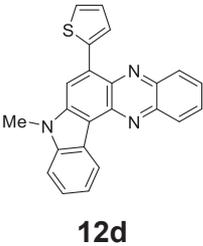
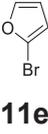
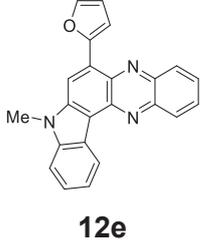
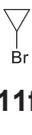
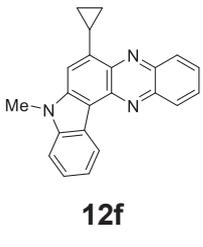
Die optimierten Bedingungen der Ein-Topf-Sequenz sind in Schema 22 noch einmal zusammengefasst und wurden für die weitere Synthese der Indolo[3,2-*a*]phenazine **12** verwendet.

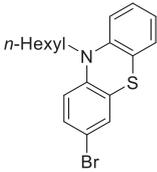
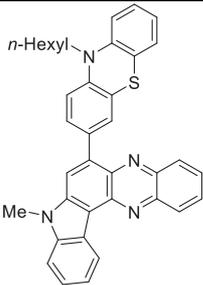
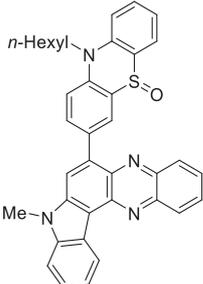
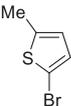
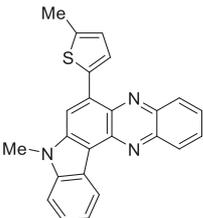
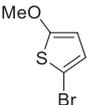
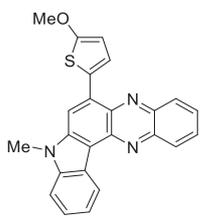
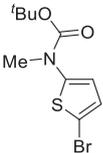
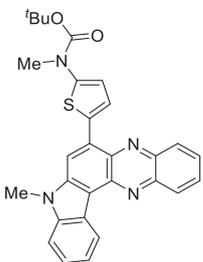


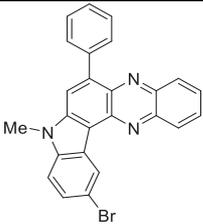
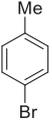
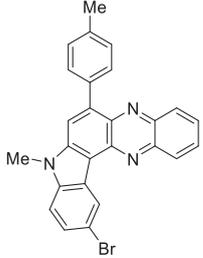
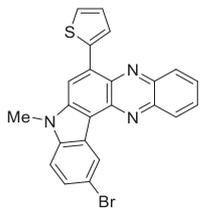
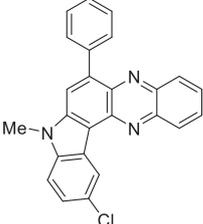
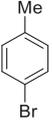
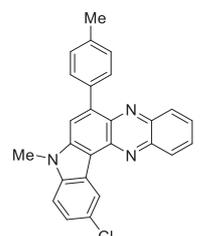
**Schema 22:** Optimierte Bedingungen der konvergenten Ein-Topf-Sequenz.

Insgesamt konnten damit 16 verschiedene Derivate in Ausbeuten zwischen 18 und 70 % synthetisiert werden (Tabelle 6). Dabei konnten elektronenziehende und -schiebende Substituenten, Heterocyclen und kleine Ringe wie Cyclopropan eingeführt werden. Das Cyclopropyl-Derivat **12f** wurde dabei in geringen Ausbeuten von lediglich 18 % erhalten. Auch die Derivate **12i** und **12m** wurden nur in Ausbeuten von 29 und 25 % erhalten und bilden damit einen Ausreißer bei der Ausbeutebetrachtung. Das Beispiel aus Eintrag 3 wurde von *Tobias Schneider* im Rahmen seiner Bachelorarbeit synthetisiert. Die Beispiele aus den Einträgen 5 und 6 sowie 15 und 16 wurden von *Océane Mazellier* im Rahmen ihres Forschungspraktikums synthetisiert.

Tabelle 6: Synthetisierte Derivate der Indolo[3,2-a]phenazine.

Eintrag	Arylbromid 11	Indolophenazin 12	Ausbeute [%]
1	 <b>11a</b>	 <b>12a</b>	64
2	 <b>11b</b>	 <b>12b</b>	58
3	 <b>11c</b>	 <b>12c</b>	56
4	 <b>11d</b>	 <b>12d</b>	49
5	 <b>11e</b>	 <b>12e</b>	41
6	 <b>11f</b>	 <b>12f</b>	18

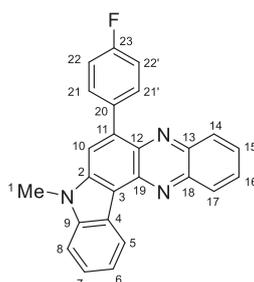
Eintrag	Arylbromid 11	Indolophenazin 12	Ausbeute [%]
7	 <b>11g</b>	 <b>12g</b>	49
8	 <b>11g</b>	 <b>12h</b>	45
9	 <b>11h</b>	 <b>12i</b>	58
10	 <b>11i</b>	 <b>12j</b>	32
11	 <b>11j</b>	 <b>12k</b>	45

Eintrag	Arylbromid 11	Indolophenazin 12	Ausbeute [%]
12	 <b>11k</b>	 <b>12l</b>	29
13	 <b>11l[a]</b>	 <b>12m</b>	25
14	 <b>11d</b>	 <b>12n</b>	51
15	 <b>11k</b>	 <b>12o</b>	40
16	 <b>11l[a]</b>	 <b>12p</b>	70

[a] Anstelle des Arylbromids wurde die entsprechende Boronsäure verwendet.

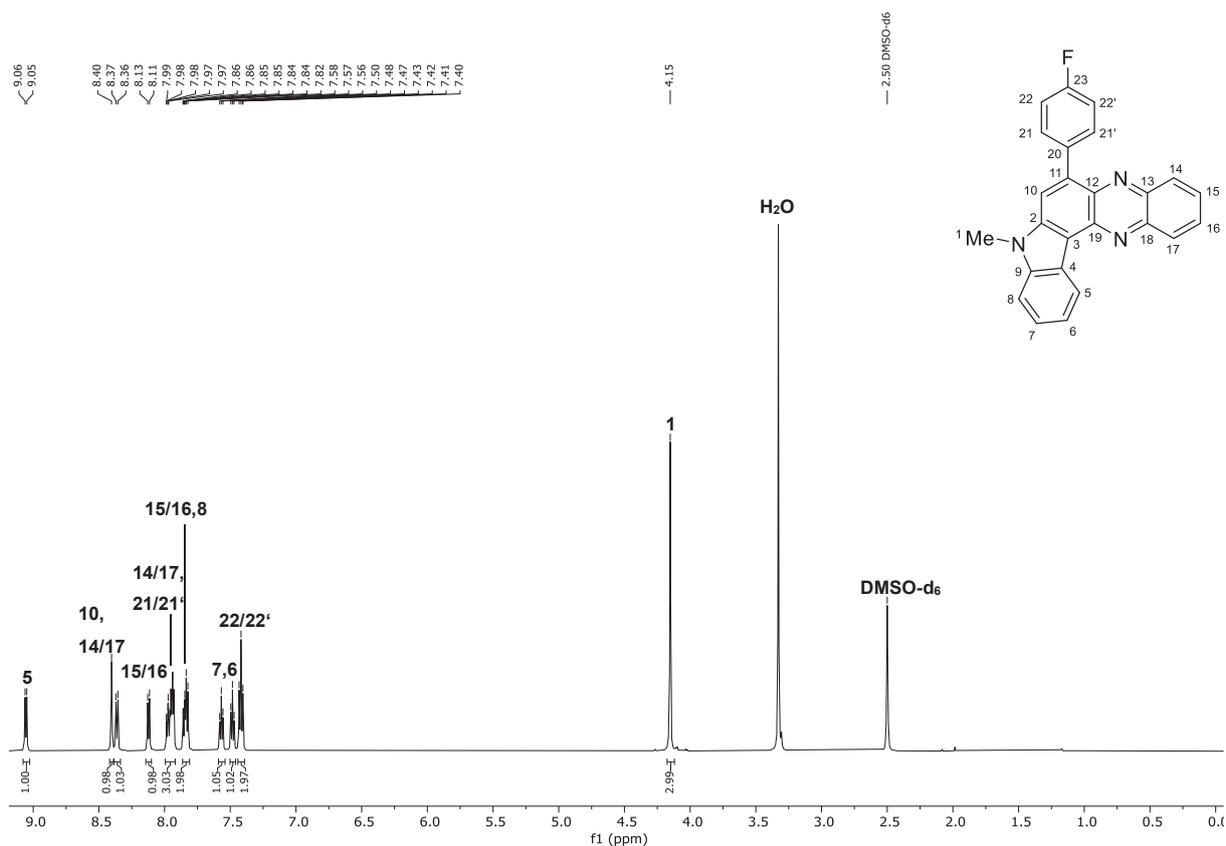
### 3.3.4 Strukturaufklärung

Die Strukturen der Indolo[3,2-*a*]phenazine **12** wurden durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie sowie 2D-NMR-Experimente und Massenspektrometrie eindeutig zugeordnet und die molekulare Zusammensetzung wurde durch Elementaranalyse oder hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt. Die synthetisierten Verbindungen liegen bei Raumtemperatur als amorphe Feststoffe mit hohen Schmelzbereichen vor. Im Folgenden soll beispielhaft das Derivat **12b** charakterisiert werden. Dazu wurden die Signale der NMR-Spektren nach dem Lokantensatz aus Abbildung 12 benannt.



**Abbildung 12:** Lokantensatz des 6-(4-Isopropoxyphenyl)-8-methyl-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazins (**12b**).

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum weist die erwartete Anzahl an Signalen auf. Das Singulett bei  $\delta$  4.09 mit einer Intensität von drei kann der Methylgruppe an Position eins zugeordnet werden (Abbildung 13). Diese ist wegen der Nähe zum Stickstoff tieffeldverschoben. Das Proton an Position zehn liegt bei  $\delta$  8.40, weil es neben der Methylgruppe als einziger Kern in einem Singulett resultiert. Aufgrund der Abschirmung des Fluor-Substituenten wird erwartet, dass die Protonen 22 und 22' ins Hochfeld verschoben werden, so dass sie dem Signal bei  $\delta$  7.42 zugewiesen werden können. Mit Hilfe eines COSY-Spektrums (COrelated Spectroscopy) kann die Kopplung zwischen zwei Wasserstoffkernen aufgedeckt werden. Hierüber konnten die Protonensignale des aromatischen Bereichs zugeordnet werden. Das Triplett bei  $\delta$  7.48 mit einer Intensität von eins kann dem Proton der Position sechs zugeteilt werden, da es mit dem Signal von Proton fünf koppelt. Mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.6$  Hz ist das Signal des benachbarten Protons der Position sieben bei  $\delta$  7.57 zu finden. Das Multiplett bei  $\delta$  7.81 – 7.88 weist eine Intensität von zwei auf und zeigt einen Kreuzpeak mit dem Dublett bei  $\delta$  8.12, welches eine Intensität von eins aufweist. Das Signal bei  $\delta$  7.81 – 7.88 kann den Protonen der Positionen acht und 15 oder 16 zugeschrieben werden, das Signal bei  $\delta$  8.12 dem Proton an Position 15 oder 16. Das Multiplett bei  $\delta$  7.91 – 8.02 erzeugen mit einer Intensität von drei die Protonen 14 oder 17 sowie 21 und 21'. Mit einer Kopplungskonstante von  $J = 8.5$  Hz liegt das Signal des Protons 14 oder 17 in Form eines Dubletts bei  $\delta$  8.36. Wegen der Multiplizität eines Dubletts und der starken Tieffeldverschiebung wird das Signal bei  $\delta$  9.06 dem Proton fünf zugewiesen.



**Abbildung 13:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **12b**. Aufgenommen in  $\text{DMSO-d}_6$  auf einem 600 MHz-NMR-Spektrometer bei 25 °C.

Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum weist die erwartete Anzahl an Signalen auf. Die Zuordnung erfolgte mittels eines DEPT-135-Spektrums und 2D-NMR-Spektren. Im aliphatischen Bereich wird das Signal bei  $\delta$  29.6 durch den Kohlenstoffkern der Position eins erzeugt (Abbildung 14). Mittels eines HSQC-Spektrums (Heteronuclear Single Quantum Coherence) kann die Zuordnung von Protonen und ihren direkt gebundenen Kohlenstoffkernen erfolgen. Damit konnten die Signale der Kohlenstoffkerne, die ein Proton gebunden haben, aufgrund von Kreuzpeaks eindeutig zugeordnet werden. Im Tieffeld liegen die Signale der aromatischen Kohlenstoffkerne. Bei  $\delta$  110.6 ist das Signal des Kohlenstoffkerns von Position acht zu finden. Das Signal bei  $\delta$  114.7 konnte dabei den Kohlenstoffkernen an den Positionen 22 und 22' zugewiesen werden und zeigt aufgrund des Fluoratoms eine Kopplungskonstante von  $J = 21.6$  Hz. Der Kohlenstoffkern an Position zehn ergibt das Signal bei  $\delta$  119.0. Die Signale der Positionen fünf, sechs und sieben liegen bei  $\delta$  122.8, 121.2 und 124.8. Die Signale der Positionen 15 und 16 treten bei  $\delta$  128.6 und 130.7 auf. In diesem Bereich, bei  $\delta$  128.6 und 129.7, befinden sich ebenfalls die Signale der Positionen 14 und 17. Das Signal für die Positionen 21 und 21' erscheint bei  $\delta$  133.0 und weist eine Kopplungskonstante von  $J = 8.3$  Hz zum Fluoratom auf. Die verbleibenden zehn Signale können den quartären Kohlenstoffkernen zugeordnet werden. Das Signal bei  $\delta$  112.3 kann dem quartären Kohlenstoffkern der Position drei zugesprochen

werden. Der Kohlenstoffkern der Position vier erzeugt das Signal bei  $\delta$  136.8. Das Signal bei  $\delta$  123.2 kann dem Kohlenstoffkern der Position elf zugeteilt werden. Durch die Kopplungskonstante von  $J = 3.3$  Hz zum Fluoratom kann das Signal bei  $\delta$  135.1 der Position 20 zugewiesen werden. Die quartären Kohlenstoffsignale der Positionen zwei und neun befinden sich aufgrund ihrer Nähe zum Stickstoff des Indolfragments bei  $\delta$  139.1 und 139.2. Wegen der Nähe zu zwei Stickstoffen treten die Signale der Kohlenstoffkerne der Positionen 13 und 18 bei  $\delta$  139.8 und 137.7 auf. Der Position zwölf kann aufgrund der räumlichen Nähe zu zwei Stickstoffen das Signal bei  $\delta$  140.9 zugesprochen werden. Der Kohlenstoffkern der Position 19 weist wegen seiner Nähe zu drei Stickstoffen ein Signal bei  $\delta$  141.6 auf. Das am weitesten tieffeldverschobene Signal bei  $\delta$  163.3 wird durch den Kohlenstoffkern der Position 23 erzeugt, da es in direkter Nachbarschaft ein Fluoratom aufweist. Es bildet ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 244.9$  Hz.

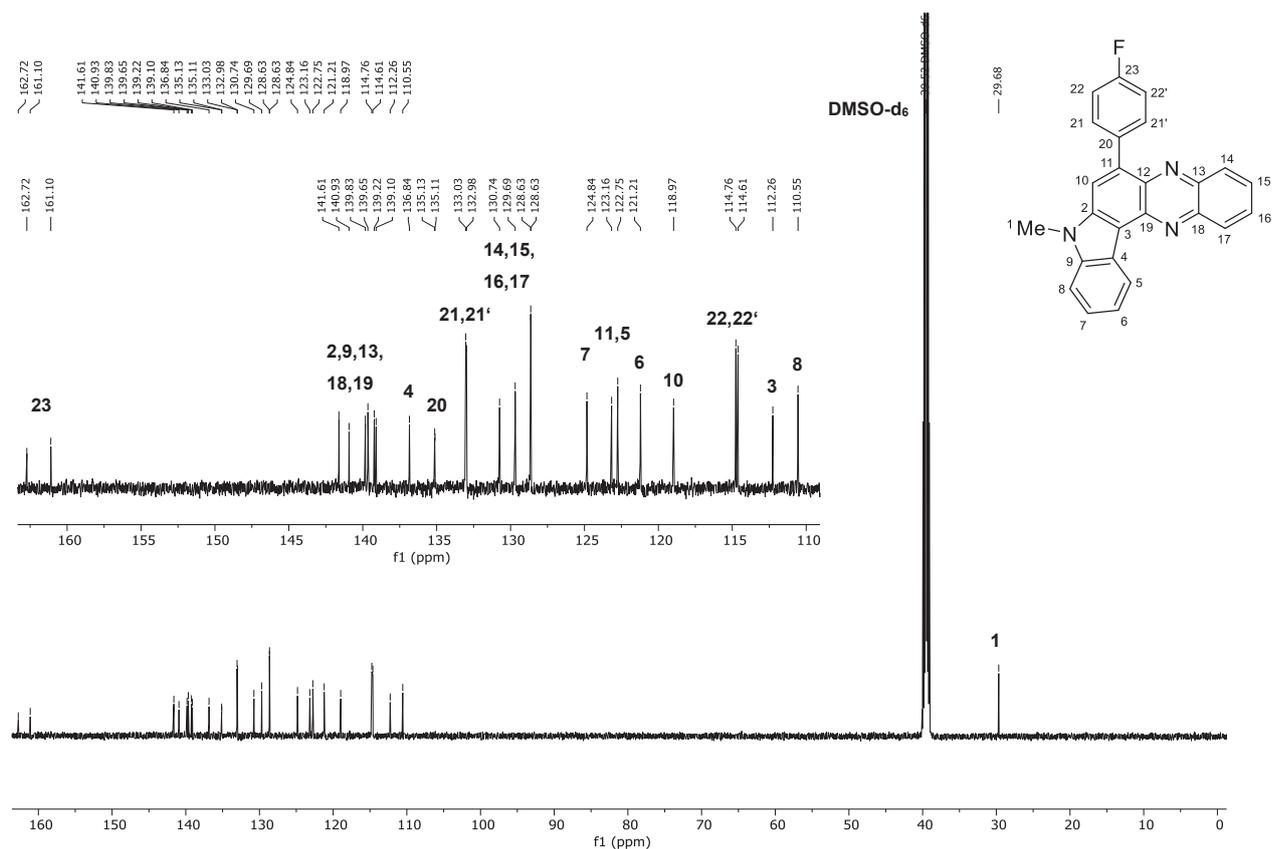
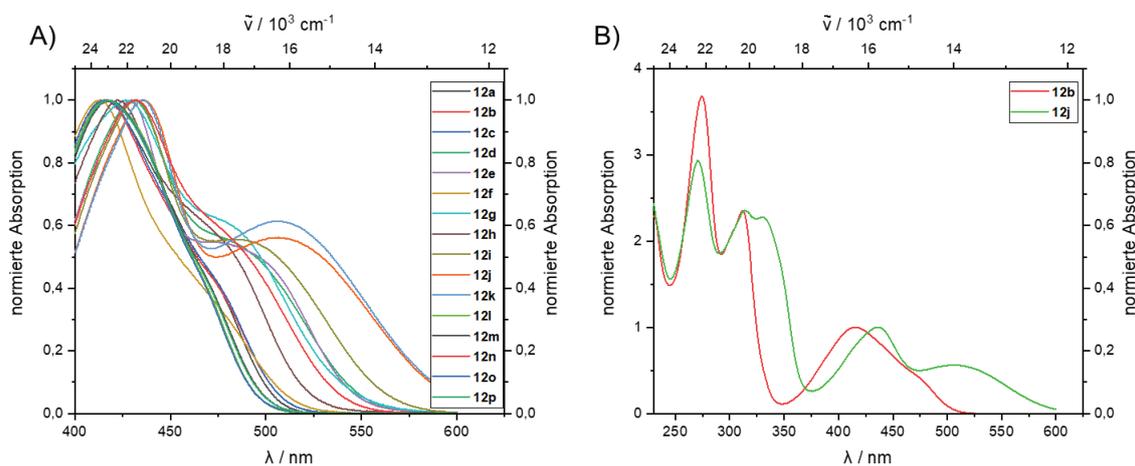


Abbildung 14:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 12b. Aufgenommen in  $\text{DMSO-d}_6$  auf einem 600 MHz-NMR-Spektrometer bei 25 °C.

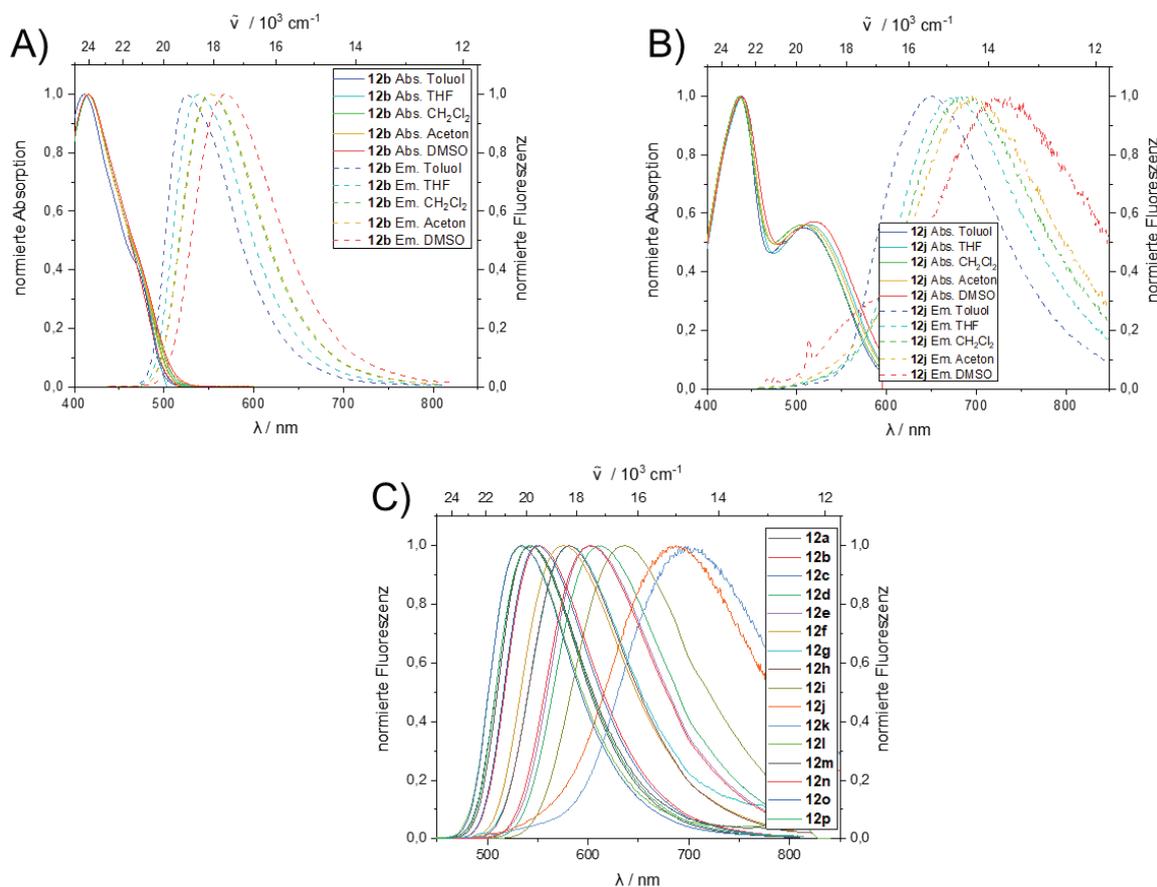
### 3.3.5 Photophysikalische Eigenschaften

Alle synthetisierten Indolo[3,2-*a*]phenazine **12** lumineszieren intensiv in Lösung und die meisten Verbindungen auch im Festkörper. Deshalb wurden die photophysikalischen Eigenschaften der Substanzen mittels UV/Vis- und Fluoreszenzspektroskopie untersucht. Je nach Substituent an der 6-Position der Indolophenazine zeigen sich unterschiedliche Eigenschaften in den Absorptionsspektren (Abbildung 15 A). Während *para*-substituierte Phenyl- (**12a-c**, **l-m**, **o-p**) oder Cyclopropyl-Derivate (**12f**) ein längstwelliges Absorptionsmaximum in einem Bereich zwischen 413 und 423 nm mit Absorptionskoeffizienten  $\epsilon$  zwischen 11500 und 24500 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> aufweisen, zeigen die Absorptionsspektren der Derivate mit Heterocyclen (**12d-e**, **g-k**, **n**), aufgrund des Elektronenreichtums, bathochrom verschobene längstwellige Absorptionsmaxima zwischen 425 und 445 nm mit Absorptionskoeffizienten  $\epsilon$  zwischen 11500 und 19700 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> (Abbildung 15). Zusätzlich kann eine ausgeprägte Schulter bei ca. 500 nm für diese Beispiele detektiert werden, welche bei den Phenyl-Derivaten kaum sichtbar ist. Im Allgemeinen weisen die gelösten Verbindungen, je nach verwendetem Lösungsmittel, ein bis fünf breite, strukturlose Absorptionsmaxima auf (Abbildung 15 B). In Aceton kann lediglich ein Maximum und, je nach Derivat, die entsprechende Schulter des längstwelligsten Absorptionsmaximums detektiert werden. Die weiteren untersuchten Lösungsmittel zeigen mehr Absorptionsmaxima. Dabei ist unter den verwendeten Lösungsmitteln (Toluol, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und DMSO) kein signifikanter Unterschied (< 0.1 eV) in der Lage der Absorptionsbanden festzustellen.

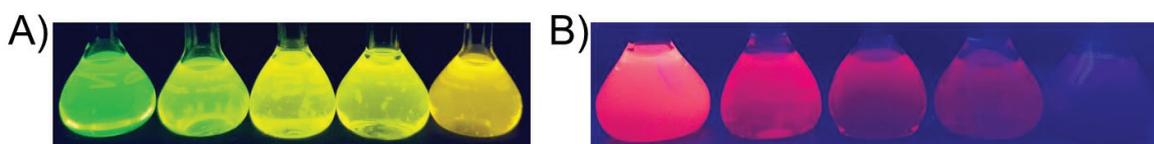


**Abbildung 15:** A) Absorptionsspektren der längstwelligsten Absorptionsmaxima der Verbindungen **12** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, B) Vollständige UV/Vis-Absorptionsspektren der Verbindungen **12b** und **12j** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. ( $c = 10^{-4} \text{ M}$ ,  $T = 293 \text{ K}$ ).

Die Emissionsspektren zeigen eine klare Abhängigkeit des Emissionsmaximums vom Substitutionsmuster und der Lösungsmittelpolarität. Die meisten Derivate, die keinen Heterocyclus als Substituenten tragen, offenbaren mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels einen Farbverlauf von grün zu gelb mit Emissionsmaxima zwischen 527 und 566 nm (Abbildung 16 und Abbildung 17). Elektronenreiche Verbindungen mit Heterocyclen in 6-Position weisen einen Farbverlauf von Gelb zu Rot, teilweise von Rot bis ins nahe Infrarot, mit zunehmender Lösungsmittelpolarität und zunehmendem Donorcharakter des Substituenten auf. Die Emissionsmaxima liegen dabei zwischen 652 und 743 nm (Abbildung 16 und Abbildung 17). Exemplarisch sind für Verbindung **12b** und **12j** die Absorptions- und Emissionsspektren in verschiedenen Lösungsmitteln in Abbildung 16 A) und B) zusammengefasst. Dabei kann sowohl die ausgeprägte Schulter der Absorptionsspektren bei elektronenreichen Substituenten, wie beispielsweise dem Methoxythiophen (**12j**), beobachtet werden, als auch die bathochrome Verschiebung der Emissionsspektren mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels. Zusätzlich sind die Fotos der Verbindungen **12b** und **12j** in unterschiedlichen Lösungsmitteln unter Bestrahlung mit UV-Licht abgebildet (Abbildung 17). Dabei kann man die oben erwähnte bathochrome Verschiebung bei zunehmender Lösungsmittelpolarität erkennen. Die *Stokes*-Verschiebungen liegen zwischen 4530 (**12i**) und 8090  $\text{cm}^{-1}$  (**12g**). Bezieht man die Schulter der elektronenreichen Derivate mit ein, werden Werte bis 9260  $\text{cm}^{-1}$  (**12k**) erreicht. Es wurden außerdem die FWHM-Werte ermittelt. Die Bandenbreiten liegen zwischen 3040 (**12o**) und 3435  $\text{cm}^{-1}$  (**12j** und **12k**). Mit größerem Elektronenreichtum des Substituenten nimmt dabei auch die Bandenbreite zu.



**Abbildung 16:** A) Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-4}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs}$ ) der Verbindung **12b** in unterschiedlichen Lösungsmitteln, B) Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-4}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs}$ ) der Verbindung **12j** in unterschiedlichen Lösungsmitteln, C) Emissionsspektren der Verbindungen **12** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs}$ ), alle Spektren aufgenommen bei  $T = 293$  K.



**Abbildung 17:** Emission der Verbindung A) **12b** und B) **12j** in Lösung (von links nach rechts in Toluol, THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Aceton and DMSO,  $\lambda_{exc} = 365$  nm,  $c = 10^{-4}$  M).

Bei Verbindung **12e** konnte im Laufe der photophysikalischen Untersuchungen in Lösung festgestellt werden, dass eine Instabilität, vor allem in chlorierten Lösungsmitteln, vorliegt. Dabei verändert sich die Farbe der Lösung in Dichlormethan innerhalb von wenigen Stunden von hellorange zu fast schwarz (Abbildung 18). Ebenso konnte diese Veränderung in deuteriertem Chloroform beobachtet werden, eine Veränderung im NMR-Spektrum wurde jedoch nicht erkannt.



**Abbildung 18:** Verbindung **12e** in THF, DMSO, Toluol, Aceton und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $c = 10^{-4}$  M).

Die Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  liegt, je nach Substituent, in Dichlormethan zwischen 0.01 (**12l**) und 0.71 (**12h**). Derivate mit einem Halogenatom am Indolteil weisen tendenziell eine geringere Quantenausbeute  $\Phi_F$  auf, die zwischen unter 0.01 (**12l**) und 0.33 (**12n**) liegt. Dies kann vermutlich auf Spin-Bahn-Kopplungen durch den Schweratomeffekt zurückgeführt werden. Die höchsten Quantenausbeuten  $\Phi_F$  konnten bei heterocyclisch substituierten Derivaten mit 0.66 (**12d**) und 0.71 (**12h**) detektiert werden. Die erhobenen Werte sind in der untenstehenden Tabelle 7 zusammengefasst.

**Tabelle 7:** Absorptions- und Emissionscharakteristika der Indolphenazine **12**.

Verbindung	Lösungsmittel	$\lambda_{\text{max(Abs.)}}[\text{nm}]$ ( $\epsilon$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\text{max(Em.)}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
<b>12a</b>	Toluol	307 (55200), 414(24500)	519	4890
	THF	274 (53500), 310 (32800), 415 (13500)	532	5300
	Dichlormethan	274 (59200), 312 (37700), 416 (16000)	542 (0.15)	5590
	Aceton	414 (18000)	547	5870
	DMSO	267 (48000), 304 (30000), 420 (13000)	562	6020
<b>12b</b>	Toluol	296 (33200), 307 (37900), 416 (14700)	526	5030
	THF	298 (38400), 312 (41800), 416 (16100)	540	5520

Verbindung	Lösungsmittel	$\lambda_{\max(\text{Abs.})}[\text{nm}]$ ( $\epsilon$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
	Dichlormethan	273 (58400),	551 (0.36)	5890
		312 (40100),		
		416 (15400)		
	Aceton	416 (16200),	552	5920
		270 (52400),		
		296 (33600),		
	DMSO	310 (35600),	569	6230
		420 (14900)		
		296 (37800),		
	Toluol	305 (40600),	527	5060
		416 (16300)		
		299 (42500),		
THF	309 (44500),	540	5460	
	417 (17500)			
	273 (63500),			
<b>12c</b>	Dichlormethan	311 (40600),	552 (0.26)	5860
		417 (16300)		
		416 (16500)		
Aceton	416 (16500)	551	5890	
	270 (59200),			
	296 (37700),			
DMSO	308 (38600),	566	6030	
	422 (15300)			
	316 (33000),			
Toluol	433 (14900)	587	6060	
	274 (39600),			
	319 (32100),			
THF	433 (13500)	599	6400	
	276 (45700),			
	319 (34500),			
<b>12d</b>	Dichlormethan	613 (0.66)	6890	
		431 (14800)		
		432 (15800)		
Aceton	432 (15800)	614	6860	
	272 (42200),			
	317 (34700),			
DMSO	637 (0.47)	7130		
	438 (14800)			

Verbindung	Lösungsmittel	$\lambda_{\max(\text{Abs.})}[\text{nm}]$ ( $\epsilon$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm] ( $\Phi_{\text{F}}$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
<b>12e</b>	Toluol	311 (34100),	570	5660
		326 (34900),		
		431 (14700)		
	THF	270 (44900),	582	6020
		308 (38700),		
		323 (38900), 431 (15400)		
	Dichlormethan	273 (47800),	601 (0.60)	6670
		325 (39500), 429 (15900)		
	Aceton	430 (13700)	603	6670
	DMSO	275 (44600),	623	6990
312 (37500),				
328 (37200), 434 (14700)				
<b>12f</b>	Toluol	292 (34900),	541	5730
		304 (44100),		
		413 (14200)		
	THF	295 (38500),	555	6140
		308 (46400),		
		414 (14900)		
	Dichlormethan	297 (41400),	575 (0.51)	6820
		309 (50200), 413 (16200)		
	Aceton	412 (13100)	573	6820
	DMSO	265 (42300),	591	7000
294 (32900),				
305 (37900), 418 (13400)				
Toluol	311 (42500),	657 (0.29)	8090	
	429 (13000)			
THF	310 (38500),	572	5830	
	429 (11500)			

## Allgemeiner Teil

Verbindung	Lösungsmittel	$\lambda_{\max(\text{Abs.})}[\text{nm}]$ ( $\epsilon$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
<b>12g</b>	Dichlormethan	266 (70000), 311 (44800), 427 (13400)	581 (0.02)	6210
	Aceton	427 (14700)	587	6380
	DMSO	270 (61100), 313 (40200), 431 (12500)	612 (0.04)	6860
<b>12h</b>	Toluol	311 (43100), 425 (14300)	553	5450
	THF	310 (46500), 424 (14900)	572	6100
	Dichlormethan	275 (50300), 311 (47400), 422 (15700)	581 (0.71)	6480
<b>12i</b>	Aceton	423 (14000)	588	6630
	DMSO	278 (47700), 314 (46700), 428 (15400)	610 (0.57)	6970
	Toluol	322 (29500), 434 (13300)	604 (0.71)	6490
<b>12j</b>	THF	323 (36300), 435 (15100)	620	6860
	Dichlormethan	275 (42200), 319 (34400), 432 (14700)	636 (0.33)	7420
	Aceton	433 (15900)	638	7420
<b>12k</b>	DMSO	272 (38800), 322 (33700), 440 (13900)	657 (0.18)	7510
	Toluol	314 (27300), 333 (25300), 438 (11900), 507 (sh, 6500)	652 (0.22)	7490 (sh, 4390)

Verbindung	Lösungsmittel	$\lambda_{\max(\text{Abs.})}[\text{nm}]$ ( $\epsilon$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
12j	THF	315 (29700), 332 (28900), 439 (12300), 514 (sh, 6900)	677	8010 (sh, 4690)
	Dichlormethan	271 (36600), 314 (29200), 332 (28200), 436 (12500), 507 (sh, 7000)	684 (0.11)	8320 (sh, 5100)
	Aceton	438 (8700), 511 (sh, 4900)	688	8300 (sh, 5030)
	DMSO	270 (29300), 313 (24100), 330 (24200), 445 (10200), 521 (sh, 5700)	743	9010 (sh, 5730)
12k	Toluol	315 (33800), 337 (31600), 438 (14700), 510 (sh, 8800)	645 (0.35)	7330 (sh, 4100)
	THF	315 (35600), 338 (35800), 439 (14800), 516 (sh, 9100)	685	8180 (sh, 4780)
	Dichlormethan	315 (32400), 335 (31400), 436 (13700), 508 (sh, 8400)	701 (0.09)	8670 (sh, 5420)
	Aceton	438 (14600), 512 (sh, 9100)	721	8960 (sh, 5660)
	DMSO	274 (40100), 319 (33200), 340 (34500),	757	9260 (sh, 5950)

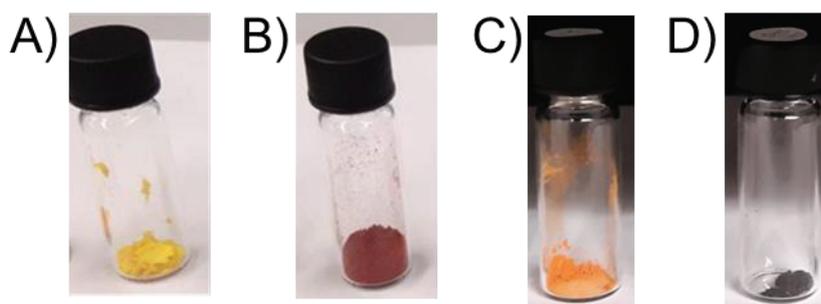
## Allgemeiner Teil

Verbindung	Lösungsmittel	$\lambda_{\max(\text{Abs.})}[\text{nm}]$ ( $\epsilon$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
		445 (14200), 522 (sh, 8400)		
<b>12l</b>	Toluol	300 (31500), 311 (35100), 415 (15400)	511	4530
	THF	303 (37200), 315 (40200), 415 (17100)	520	4870
	Dichlormethan	275 (69900), 315 (39900), 418 (17100)	533 (<0.01)	5160
	Aceton	415 (16000)	536	5440
	DMSO	270 (62300), 300 (34200), 313 (36300), 421 (16300)	548	5500
<b>12m</b>	Toluol	300 (34200), 313 (36900), 418 (16000)	519	4660
	THF	303 (35800), 316 (37600), 416 (15900)	530	5170
	Dichlormethan	275 (70200), 316 (41000), 418 (17600)	544 (0.02)	5540
	Aceton	416 (15500)	543	5620
	DMSO	270 (58300), 301 (33500), 314 (34600), 423 (16100)	565	5940
	Toluol	319 (33500), 433 (15900)	576	5730

Verbindung	Lösungsmittel	$\lambda_{\max(\text{Abs.})}[\text{nm}]$ ( $\epsilon [\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}]$ )	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm] ( $\Phi_{\text{F}}$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}]$	
<b>12n</b>	THF	272 (56200),	590	6090	
		324 (39800),			
		434 (17600)			
	Dichlormethan	277 (65400),	601 (0.33)	6510	
323 (43800), 432 (19700)					
Aceton	432 (17800)	606	6650		
DMSO	DMSO	273 (47400),	626	6800	
		320 (33900), 439 (14900)			
<b>12o</b>	Toluol	303 (30500),	512	4620	
		314 (33500),			
		414 (14700)			
	THF	THF	301 (33900),	523	4980
			313 (36500), 415 (15600)		
	Dichlormethan	Dichlormethan	273 (63600),	534 (0.07)	5370
			313 (36100), 415 (15600)		
	Aceton	Aceton	415 (14900)	534	5370
DMSO	DMSO	274 (51400),	550	5630	
		305 (28100),			
		315 (29500), 420 (13100)			
<b>12p</b>	Toluol	303 (36000),	520	4750	
		316 (38200),			
		417 (16900)			
	THF	THF	302 (37300),	531	5210
			314 (38500), 416 (16500)		
	Dichlormethan	Dichlormethan	273 (66900),	542 (0.11)	5470
314 (38500), 418 (16700)					
Aceton	Aceton	415 (15900)	544	5710	

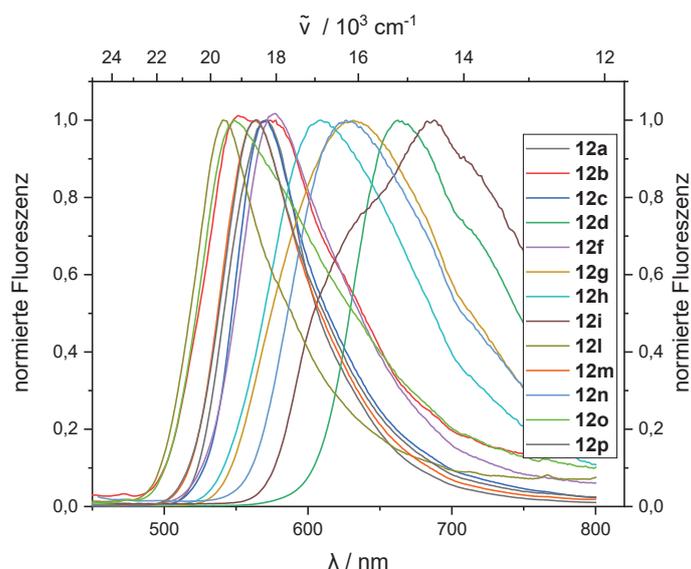
Verbindung	Lösungsmittel	$\lambda_{\max(\text{Abs.})}[\text{nm}]$ ( $\epsilon$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
	DMSO	275 (53000), 305 (30600), 317 (31100), 422 (14500)	559	5810

Alle synthetisierten Verbindungen sind intensiv farbige Feststoffe, die, je nach etabliertem Substituenten, in ihrer Farbe zwischen gelb und dunkelrot variieren. Die meisten Derivate mit einem Aryl-Substituent (**12a-c**, **f**, **l-m**, **o-p**) liegen als gelbe bis orange Feststoffe vor. Derivate mit einem Heterocyclus reichen in ihrem Farbspektrum von orange (**12g-h**, **n**) bis rot (**12d-e**, **i**) und mit weiter steigender Donorstärke (**12j-k**) bis augenscheinlich fast schwarz (Abbildung 19).

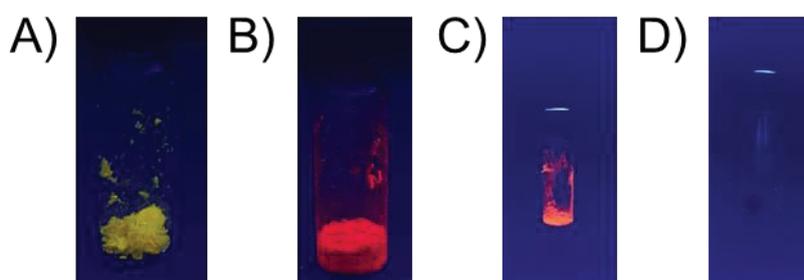


**Abbildung 19:** Festkörperaufnahmen unter Tageslicht der Verbindung A) **12b**, B) **12d**, C) **12h** und D) **12j**.

Einige der synthetisierten Verbindungen lumineszieren zusätzlich im Festkörper mit Emissionsmaxima zwischen 541 und 688 nm. Während die Emissionsmaxima für die Phenyl-substituierten Farbstoffe **12a-c**, **12f**, **12l-m**, **12o-p** im Festkörper nah beieinander liegen (zwischen 541 und 576 nm), zeigen die heterocyclisch substituierten Verbindungen **12d**, **12g-l** und **12n** Emissionsmaxima im Bereich zwischen 608 und 688 nm (Abbildung 20 und Abbildung 21). Tendenziell emittieren elektronenreichere Verbindungen dabei weiter rotverschoben. Betrachtet man beispielsweise die Derivate mit einem Halogenatom am Indolteil (**12l-n** und **12o-p**), so ist jeweils das Tolylderivat (**12n** und **12p**) stärker bathochrom verschoben als das Phenyl-Derivat (**12l** und **12o**). Auch bei den heterocyclisch substituierten Derivaten kann mit zunehmender Donorstärke eine bathochrome Verschiebung beobachtet werden. Durch das Hinzufügen einer Methylgruppe an den Thiophen-Substituenten, konnte die Emission von 665 (**12d**) zu 688 nm (**12i**) verschoben werden. Bei den elektronenreicheren Derivate **12j** und **12k** konnte hingegen nahezu keine Emission detektiert und somit auch kein Emissionsmaximum bestimmt werden.



**Abbildung 20:** Festkörperemission der Verbindungen **12** ( $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max,abs}}$ ,  $T = 293 \text{ K}$ ).



**Abbildung 21:** Festkörperemission unter UV-Licht ( $\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$ ) der Verbindung A) **12b**, B) **12d**, C) **12h** und D) **12j**.

Die Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  im Festkörper konnten zwischen 0.01 (**12e** und **I**) und 0.11 (**12c** und **g**) determiniert werden. Ein klarer Trend nach Substitutionsmuster kann dabei nicht identifiziert werden. Mit zunehmendem Elektronenreichtum am Thiophen (**12i-12k**) nimmt die Quantenausbeute  $\Phi_F$  ab. Das ebenfalls elektronenreiche Phenothiazin-Derivat **12g** zeigt hingegen eine der höchsten Quantenausbeuten  $\Phi_F$  im Festkörper. Die Derivate mit Halogenatom am Indolkörper (**12l-12p**) zeigen tendenziell geringere Quantenausbeuten  $\Phi_F$  zwischen 0.02 und 0.08, das jeweilige Tolylderivat emittiert dabei jedoch am stärksten. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tabelle 8:** Festkörperemission und Festkörper Quantenausbeuten der Indolophenazine **12**.

Verbindung	Quantenausbeute $\Phi_F$	$\lambda_{\text{max(Em.)}}$ [nm]
<b>12a</b>	0.10	571
<b>12b</b>	0.02	577
<b>12c</b>	0.11	570

Verbindung	Quantenausbeute $\Phi_F$	$\lambda_{\max(\text{Em.})}[\text{nm}]$
<b>12d</b>	0.10	665
<b>12e</b>	<0.01	-
<b>12f</b>	0.03	576
<b>12g</b>	0.11	632
<b>12h</b>	0.03	608
<b>12i</b>	0.04	688
<b>12j</b>	<0.01	-
<b>12k</b>	<0.01	-
<b>12l</b>	0.01	541
<b>12m</b>	0.08	564
<b>12n</b>	0.02	626
<b>12o</b>	0.02	549
<b>12p</b>	0.06	564

### 3.3.6 Quantenchemische Betrachtungen

Die Ergebnisse der photophysikalischen Messungen sollten zusätzlich mit TD-DFT-Rechnungen erklärt werden. Zunächst wurden die Geometrien des elektronischen Grundzustandes und des ersten angeregten Zustands mit *Gaussian09*<sup>[79]</sup> und *Gaussian16*<sup>[80]</sup> unter Verwendung des PBE1PBE-Funktional<sup>[81]</sup> oder wB97XD-Funktional<sup>[82]</sup> und des 6-31G\*\*<sup>[83]</sup>-Basissatzes in Gasphase und anschließend in Anwesenheit eines selbstkonsistenten Lösungsmittel-Reaktionsfeldes (SCRF; Polarizable Continuum Model (PCM)<sup>[84]</sup>) für Dichlormethan optimiert. Mittels numerischer Frequenzanalyse wurden alle Minimumstrukturen eindeutig zugeordnet.

Die Berechnungen zeigen dabei, dass die längstwelligen Absorptionsbanden der Indolophenazine **12** als HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO-Übergänge charakterisiert werden können. Zusätzlich zeigen die TD-DFT-Rechnungen, dass der HOMO  $\rightarrow$  LUMO-Übergang für die auftretenden Schultern dominant ist, welche vor allem bei den Indolophenazinen mit Heterocyclus in 6-Position auftritt. Im Allgemeinen stimmen die berechneten und experimentellen Werte der längstwelligen Absorptionsbanden mit geringen Differenzen zwischen 0.01 (**12c**) und 0.21 eV (**12f**) gut überein (Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Ausgewählte experimentelle Absorptionsbanden und TD-DFT berechnete Absorptionsmaxima der Verbindung **12** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (PBE1PBE/6-31G\*\*).

Verbindung	$\lambda_{\text{max(abs.)}}$ [nm] ( $\epsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\text{max,ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\text{max(abs.) -}}$ $\lambda_{\text{max,ber.}}$ [eV]
<b>12a</b>	475 (sh, 6600)	460	HOMO→LUMO (98%)	0.1216	0.07
	416 (16000)	403	HOMO-1→LUMO (92%)	0.3090	0.11
	312 (37700)	307	HOMO-4→LUMO (27%) HOMO→LUMO+1 (63%)	0.4247	0.06
	274 (59200)	303	HOMO-4→LUMO (46%) HOMO→LUMO+1 (32%) HOMO→LUMO+2 (13%)	0.1471	0.43
	471 (sh, 7300)	464	HOMO→LUMO (98%)	0.1197	0.03
<b>12b</b>	416 (15400)	401	HOMO-1→LUMO (95%)	0.2806	0.11
	312 (40100)	313	HOMO-4→LUMO (82%)	0.0334	0.01
	273 (58400)	303	HOMO→LUMO+2 (10%) HOMO→LUMO+1 (19%) HOMO-4→LUMO (56%)	0.1042	0.45
	472 (sh, 6700)	463	HOMO→LUMO (98%)	0.1225	0.05

## Allgemeiner Teil

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{abs.})}$ [nm] ( $\epsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\max(\text{abs.}) - \lambda_{\max,\text{ber.}}$ [eV]
	417 (16300)	416	HOMO-1→LUMO (72%)	0.0353	0.01
	311 (40600)	335	HOMO-3→LUMO (95%)	0.0228	0.29
	273 (63500)	318	HOMO-4→LUMO (29%) HOMO-5→LUMO (65%)	0.0112	0.64
<b>12d</b>	495 (sh, 7400)	493	HOMO→LUMO (98%)	0.1616	0.03
	431 (14800)	411	HOMO-1→LUMO (95%)	0.2464	0.14
	319 (34500)	318	HOMO-4→LUMO (82%)	0.0616	0.01
	276 (45700)	312	HOMO→LUMO+1 (77%)	0.5511	0.52
<b>12e</b>	488 (sh, 8300)	516	HOMO→LUMO (98%)	0.1665	0.22
	429 (15900)	414	HOMO-1→LUMO (95%)	0.2397	0.11
	325 (39500)	318	HOMO-4→LUMO (90%)	0.0379	0.08
	273 (47800)	313	HOMO→LUMO+1 (70%) HOMO-5→LUMO (16%)	0.5638	0.58
<b>12f</b>	469 (sh, 6200)	468	HOMO→LUMO (98%)	0.0773	0.01

## Allgemeiner Teil

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{abs.})}$ [nm] ( $\epsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\max(\text{abs.}) - \lambda_{\max,\text{ber.}}$ [eV]
	413 (16200)	400	HOMO-1→LUMO (95%)	0.3126	0.21
	309 (50200)	305	HOMO→LUMO+1 (26%)	0.1000	0.05
			HOMO-3→LUMO (61%)		
297 (41400)	290	HOMO→LUMO+1 (67%)	0.8151	0.10	
		HOMO-4→LUMO (22%)			
<b>12g</b>	485 (sh, 7900)	554	HOMO→LUMO (98%)	0.1402	0.31
	427 (13400)	450	HOMO-1→LUMO (98%)	0.0576	0.14
	311 (44800)	362	HOMO→LUMO+2 (19%)	0.1803	0.56
			HOMO→LUMO+1 (65%)		
266 (70000)	346	HOMO-3→LUMO (90%)	0.0130	1.08	
<b>12h</b>	477 (sh, 8700)	487	HOMO→LUMO (98%)	0.1895	0.05
	422 (15700)	417	HOMO-1→LUMO (95%)	0.2043	0.04
	311 (47400)	325	HOMO-4→LUMO (54%)	0.0087	0.17
			HOMO-5→LUMO (30%)		
275 (50300)	323	HOMO→LUMO+1 (74%)	0.0583	0.67	

## Allgemeiner Teil

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{abs.})}$ [nm] ( $\epsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\max(\text{abs.})} -$ $\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [eV]
<b>12i</b>	496 (sh, 7900)	521	HOMO→LUMO (98%)	0.1848	0.12
	432 (14700)	420	HOMO-1→LUMO (95%)	0.2456	0.08
	319 (34400)	326	HOMO-3→LUMO (15%)	0.0715	0.08
			HOMO-4→LUMO (56%)		
			HOMO-5→LUMO (15%)		
275 (42200)	325	HOMO→LUMO+1 (79%) HOMO-5→LUMO (10%)	0.6955	0.69	
<b>12j</b>	507 (sh, 7000)	543	HOMO→LUMO (98%)	0.1898	0.35
	436 (12500)	421	HOMO-1→LUMO (95%)	0.2032	0.04
	332 (28200)	330	HOMO→LUMO+1 (92%)	0.7854	0.02
	314 (29200)	324	HOMO-3→LUMO (18%) HOMO-4→LUMO (77%)	0.0011	0.12
<b>12k</b>	508 (sh, 8400)	500	HOMO→LUMO (98%)	0.1845	0.04
	436 (13700)	417	HOMO-1→LUMO (95%)	0.2564	0.13

## Allgemeiner Teil

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{abs.})}$ [nm] ( $\epsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\max(\text{abs.}) -}$ $\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [eV]
<b>12l</b>	335 (31400)	324	HOMO→LUMO+1 (20%)	0.1828	0.13
			HOMO-3→LUMO (11%)		
			HOMO-4→LUMO (63%)		
	315 (32400)	321	HOMO→LUMO+1 (72%)	0.5327	0.07
			HOMO-4→LUMO (18%)		
	466 (sh, 7600)	450	HOMO→LUMO (98%)	0.1351	0.11
	418 (17100)	404	HOMO-1→LUMO (95%)	0.2795	0.11
	315 (39900)	309	HOMO-2→LUMO (13%)	0.0187	0.08
			HOMO-4→LUMO (50%)		
			HOMO-5→LUMO (26%)		
275 (69900)	306	HOMO→LUMO+1 (14%)	0.0920	0.46	
		HOMO-5→LUMO (25%)			
		HOMO-6→LUMO (42%)			
<b>12m</b>	466 (sh, 8200)	455	HOMO→LUMO (98%)	0.1548	0.07
	418 (17600)	404	HOMO-1→LUMO (95%)	0.2693	0.10

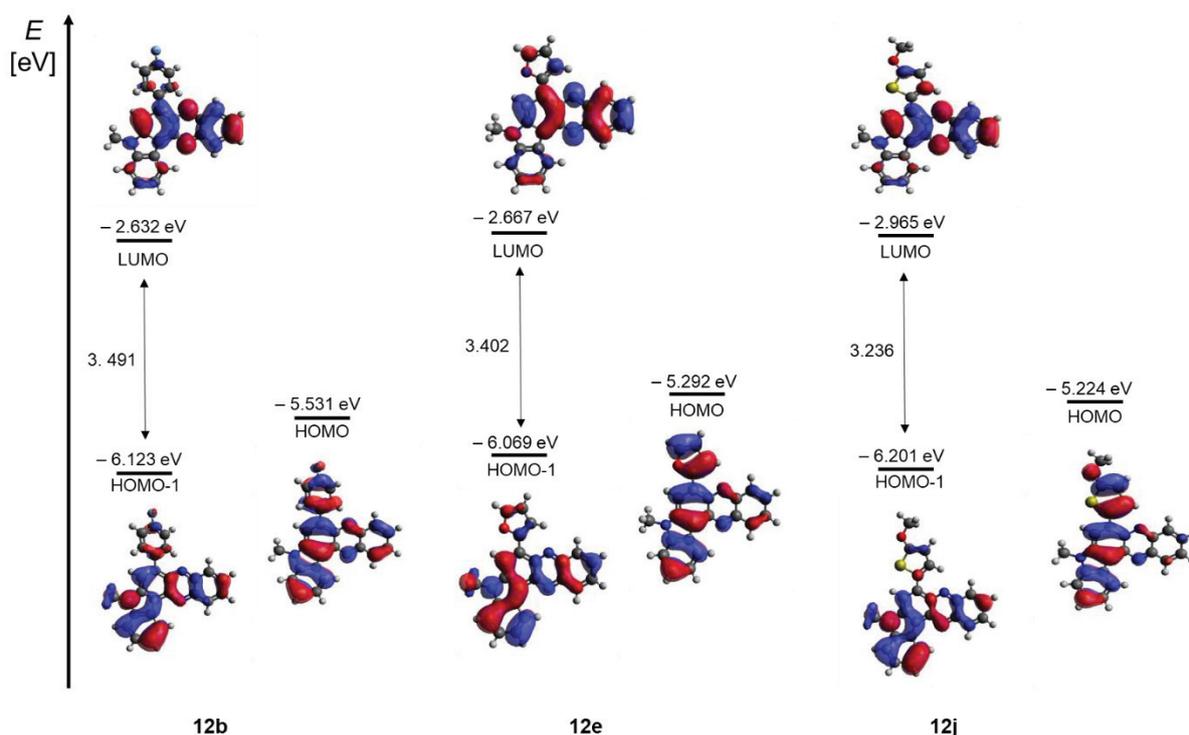
## Allgemeiner Teil

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{abs.})}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\max(\text{abs.})} -$ $\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [eV]
	316 (41000)	313	HOMO-4→LUMO (74%)	0.0085	0.04
	275 (70200)	308	HOMO-3→LUMO (14%) HOMO-5→LUMO (74%)	0.0079	0.48
<b>12n</b>	488 (sh, 10200)	482	HOMO→LUMO (98%)	0.1906	0.04
	432 (19700)	414	HOMO-1→LUMO (95%)	0.2376	0.13
	323 (43800)	316	HOMO→LUMO+1 (30%) HOMO-4→LUMO (56%)	0.2069	0.09
	277 (65400)	314	HOMO→LUMO+1 (41%) HOMO-4→LUMO (30%) HOMO-6→LUMO (25%)	0.3286	0.53
	461 (sh, 7800)	456	HOMO→LUMO (98%)	0.1267	0.03
	415 (15600)	408	HOMO-1→LUMO (95%)	0.3052	0.05
<b>12o</b>	313 (36100)	311	HOMO-2→LUMO (17%) HOMO-4→LUMO (48%) HOMO-5→LUMO (26%)	0.0057	0.03

## Allgemeiner Teil

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{abs.})}$ [nm] ( $\epsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\max(\text{abs.})} -$ $\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [eV]
<b>12p</b>	273 (63600)	308	HOMO→LUMO+1 (26%) HOMO-6→LUMO (61%)	0.1800	0.52
	469 (sh, 7100)	462	HOMO→LUMO (98%)	0.1407	0.04
	418 (16700)	409	HOMO-1→LUMO (95%)	0.2957	0.07
	314 (38500)	317	HOMO-4→LUMO (74%)	0.0111	0.04
	273 (66900)	311	HOMO-3→LUMO (16%) HOMO-5→LUMO (70%)	0.0241	0.55

Im höchstbesetzten Molekülorbital (HOMO) ist die Elektronendichte überwiegend auf der Carbazoleinheit und dem Substituenten an der 6-Position des Indolo[3,2-a]phenazins lokalisiert, während sie im LUMO fast ausschließlich im Phenazingerüst zu finden ist. Die elektronenreiche Indoleinheit und das elektronenarme Phenazingerüst verstärken dabei einen Charge-Transfer-Übergang, der zu dem sichtbaren Farbeindruck führt. Die Grenzorbitalstrukturen der Verbindungen **12b**, **12e** und **12j** sind beispielhaft in Abbildung 22 gezeigt. Dabei wird erkennbar, dass der Abstand zwischen HOMO und LUMO mit zunehmendem Elektronenreichtum des Substituenten kleiner wird, was sich in einer bathochromen Verschiebung der Absorptionsbande und einer ausgeprägten Schulter bei elektronenreichen Derivaten widerspiegelt.



**Abbildung 22:** Berechnete *Kohn-Sham* Grenzorbitale (HOMO-1, HOMO und LUMO) der Verbindungen **12b**, **12e** und **12j** (PBE1PBE/6-31G\*\*, PCM CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Bei den durchgeführten Berechnungen zur Fluoreszenz führte das PBE1PBE-Funktional zu überwiegend sehr guten Ergebnissen. Es sind Unterschiede im Bereich von 0.01 und 0.32 eV zwischen den berechneten und experimentellen Daten zu verzeichnen (Tabelle 10). Für einige der Verbindungen wurde das nicht relaxierte Lösungsmittel-Reaktionsfeld im Grundzustand berücksichtigt ( $\lambda_{\max(\text{Em.}),\text{ber.solv.}}$ ). Die Abweichungen zu den experimentellen Werten verringern sich dabei in den meisten Fällen. Besonders bei den elektronenreichen Verbindungen **12g** bis **12k** brachte die Verwendung des wB97XD-Funktional eine deutlich bessere Übereinstimmung zwischen experimentellen und berechneten Werten (Abweichung zwischen 0.02 und 0.17 eV) als die Verwendung des PBE1PBE-Funktional (Abweichung zwischen 0.43 und 1.67 eV). Durch die Größe des Phenothiazins und die elektronische Struktur werden die Emissionseigenschaften durch das verwendete Funktional nicht den experimentellen Werten entsprechend wiedergegeben. Die Verwendung eines anderen Funktional oder Basissatzes könnte zu einer besseren Wiedergabe der elektronischen Struktur der Fluoreszenz dieser Derivate führen.

**Tabelle 10:** Vergleich der experimentellen und berechneten (PBE1PBE oder wB97XD/6-31G\*\*) Werte der Fluoreszenz für die Indolophenazine **12**.

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm]	$\lambda_{\max(\text{Em.}),\text{ber.}}$ [nm]	$\lambda_{\max(\text{Em.}),\text{ber.solv.}}$ [nm]	$\Delta \lambda_{\max(\text{Em.}) - \lambda_{\max,\text{ber.}}$ [eV]	$\Delta \lambda_{\max(\text{Em.}) - \lambda_{\max,\text{ber.solv.}}$ [eV]
<b>12a</b>	542	546	-	0.02	-
<b>12b</b>	551	562	-	0.04	-
<b>12c</b>	552	555	-	0.01	-
<b>12d</b>	613	620	-	0.02	-
<b>12e</b>	601	633	-	0.11	-
<b>12f</b>	575	546 <sup>[a]</sup>	609 <sup>[a]</sup>	0.11	0.12
<b>12g</b>	581	524 <sup>[a]</sup>	565 <sup>[a]</sup>	0.23	0.06
<b>12h</b>	581	543 <sup>[a]</sup>	587 <sup>[a]</sup>	0.15	0.02
<b>12i</b>	636	552 <sup>[a]</sup>	593 <sup>[a]</sup>	0.30	0.14
<b>12j</b>	684	583 <sup>[a]</sup>	638 <sup>[a]</sup>	0.31	0.13
<b>12k</b>	701	588 <sup>[a]</sup>	638 <sup>[a]</sup>	0.34	0.17
<b>12l</b>	533	541	-	0.03	-
<b>12m</b>	544	555	-	0.05	-
<b>12n</b>	601	606	-	0.02	-
<b>12o</b>	534	603	-	0.27	-
<b>12p</b>	542	629	-	0.32	-

[a] Es wurde das wB97XD-Funktional verwendet.

### 3.3.7 Biologische Aktivität

Die synthetisierten Indolo[3,2-*a*]phenazine **12** wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. K. Pfeffer aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf auf ihre Wirksamkeit gegen den Parasiten *T. gondii* untersucht. Die biologischen Experimente wurden dabei von Dr. Flaminia Mazzone und Imke U. K. Bradtmöller durchgeführt.

Um die Inhibierung der Reproduktion bzw. Zellteilung von *Toxoplasma gondii* zu testen, wurde eine Methode mit radioaktivem Tritiumuracil genutzt. Dabei wurden menschliche Fibroblasten der Vorhaut (HS27 Zelllinie) kultiviert und mit der zu testenden Substanz versetzt. Anschließend wurden frisch kultivierte *Toxoplasma gondii* zugesetzt und erneut kultiviert. Nach Zugabe von Tritiumuracil und weiterer Kultivierung kann mit Hilfe von Radioaktivitätsmessung die Aktivität der einzelnen Substanzen gegen *Toxoplasma gondii* ermittelt werden. Eine Messung hoher Radioaktivität spricht dabei für gut proliferierende *Toxoplasma gondii* Zellen und damit für eine niedrige Aktivität der Testsubstanz. Der erhaltene Wert wird als mittlere inhibitorische Konzentration (IC<sub>50</sub>) angegeben. Er beschreibt die Konzentration, an der eine halbmaximale Inhibition beobachtet wird – ein geringer Wert ist dabei erstrebenswert.

Um die Zellviabilität zu untersuchen, wurde ein MTT-Assay durchgeführt. Dafür wurde die Reduktion eines gelben Tetrazoliums Salzes (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT)) zu violettfarbenen Formazankristallen beobachtet, nachdem es mit der Testsubstanz inkubiert wurde. Lebensfähige Zellen enthalten NAD(P)H-abhängige Oxireduktase-Enzyme, die das MTT zu Formazan reduzieren. Die farbige Lösung wird durch Messung der Extinktion bei 500 – 600 nm mit einem Multiwell-Spektralphotometer quantifiziert. Der dabei erhaltene Wert wird als mittlere zytotoxische Konzentration (CC<sub>50</sub>) angegeben. Er beschreibt die Konzentration, an der eine halbmaximale Zytotoxizität beobachtet wird – ein hoher Wert ist dabei erstrebenswert.

Die meisten synthetisierten Indolophenazine **12** zeigen eine sehr gute Aktivität, die ähnlich der Vergleichssubstanz Berberin etwas unter 1 µM liegt (**12a-c, l, n-o**) (Tabelle 11). Besonders aktiv ist dabei Verbindung **12o** mit einer Aktivität von 0.064 µM. Die restlichen Verbindungen haben eine Aktivität zwischen 1.1 und 2.2 µM (**12d-f, m, p**). Es ist allerdings festzuhalten, dass die aktiveren Verbindungen mit geringen CC<sub>50</sub>-Werten einhergehen, also eine hohe Zytotoxizität aufweisen. Nur Verbindungen **12d-f** zeigen eine geringe Zytotoxizität mit Werten zwischen 241 und 357 µM. Obwohl die IC<sub>50</sub>-Werte dieser Verbindungen nicht herausragend klein sind, ergibt sich durch die geringe Zytotoxizität ein gutes therapeutisches Fenster. Besonders Verbindung **12f** ist dabei wegen seiner hohen Aktivität und geringsten Zytotoxizität zu beachten (Tabelle 11).

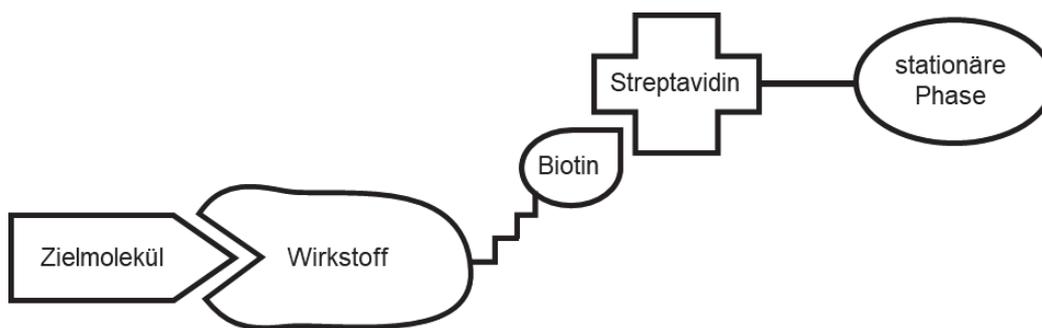
**Tabelle 11:** Aktivitäts- und Zytotoxizitätsmessungen der Indolophenazine **12**.

Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM]	CC <sub>50</sub> [μM]
<b>Berberin</b>	0.94 ± 0.48	> 400 ± 0
<b>12a</b>	0.74 ± 0.2	16.1 ± 3.32
<b>12b</b>	0.65 ± 0.13	8.07 ± 2.96
<b>12c</b>	0.59 ± 0.07	10.1 ± 7.08
<b>12d</b>	1.95 ± 0.82	240.66 ± 13.47
<b>12e</b>	1.56 ± 0.52	269.33 ± 4.50
<b>12f</b>	1.11 ± 0.35	357.33 ± 27.02
<b>12l</b>	< 0.6	2.7 ± 1.22
<b>12m</b>	1.81 ± 0.53	10.13 ± 0.11
<b>12n</b>	< 0.6	1.56 ± 1.02
<b>12o</b>	0.064 ± 0.011	5.15 ± 0.52
<b>12p</b>	2.22 ± 1.54	29.71 ± 9.01

Wie bereits in Kapitel 3.3.5 beschrieben, zeigt Verbindung **12e** eine gewisse Instabilität in Lösung, weshalb trotz des guten therapeutischen Fensters keine weitergehenden Tests durchgeführt wurden. Mit Verbindung **12d** konnten, aufgrund der Fluoreszenzeigenschaften, Untersuchungen zum Wirkungsort durchgeführt werden. Die abschließenden Ergebnisse stehen noch aus.

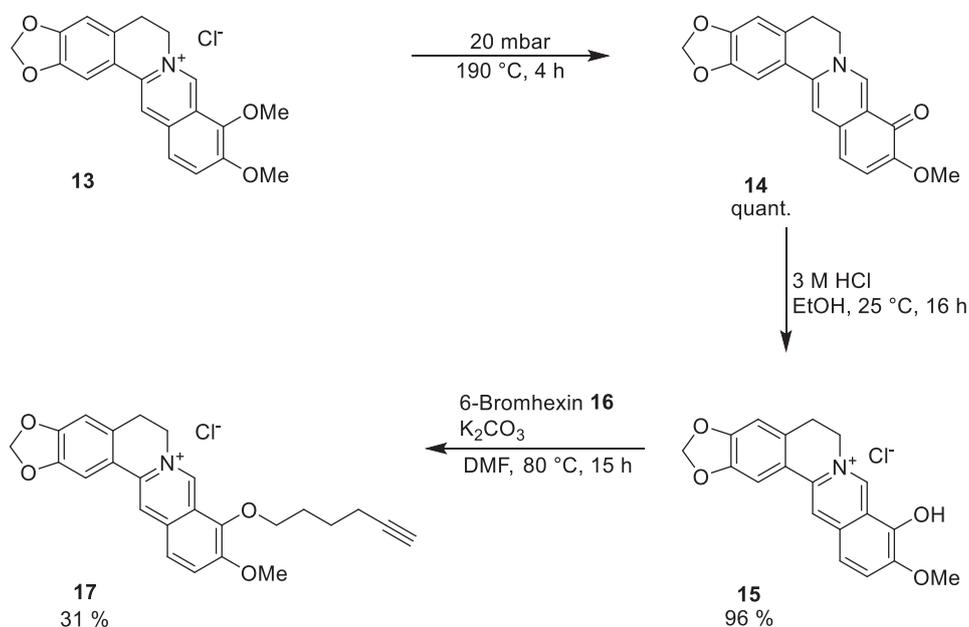
### 3.3.8 Untersuchungen zum Wirkmechanismus

Des Weiteren wurden genauere Einblicke in den Wirkmechanismus des Moleküls innerhalb des Parasiten untersucht, da dieser noch unbekannt ist. Dazu sollte das in der Struktur verwandte Berberin mittels Proteinaffinitätschromatographie für Aufschluss sorgen. Dafür musste zunächst Berberin mit einem Linker versehen werden, der dann in einer Kupfer-Click-Reaktion an Biotinazid geknüpft werden sollte. Dieses würde im Anschluss bei der Proteinaffinitätschromatographie zusammen mit dem gebundenen Zielmolekül an Streptavidin binden und im Anschluss spektroskopisch identifiziert werden können (Abbildung 23).<sup>[85]</sup>



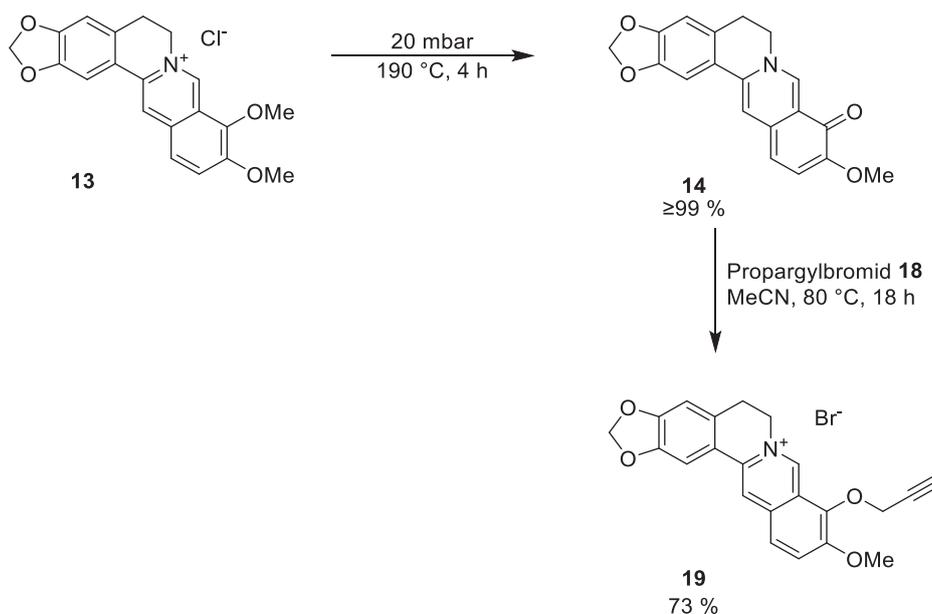
**Abbildung 23:** Schematische Darstellung der Proteinaffinitätschromatographie.

Zunächst wurde dafür Berberinchlorid (**13**) im Vakuum bei 190 °C zum Berberrubin (**14**) umgesetzt.<sup>[86]</sup> Durch Zugabe von Salzsäure in Ethanol konnte das entsprechende Hydrochlorid (**15**) erhalten werden,<sup>[87]</sup> welches anschließend in einer *Williamson*-Ethersynthese mit dem zuvor synthetisierten 6-Bromhexin (**16**) weiter umgesetzt wurde (Schema 23).<sup>[88]</sup>



**Schema 23:** Synthese des Berberins mit Hexinlinker **17**.

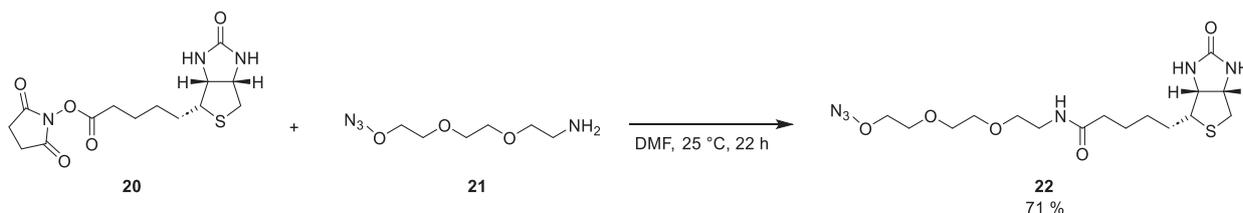
Das synthetisierte Derivat wurde anschließend für Aktivitätstests an den Arbeitskreis *Pfeffer* übergeben. Dabei wurde herausgefunden, dass keine Aktivität mehr vorliegt. Dies kann auf die lange unpolare Seitenkette zurückzuführen sein. Aus diesem Grund sollte ein Berberin-Derivat mit einer kürzeren Alkin Seitenkette synthetisiert werden. Es wurde dabei zunächst versucht, wie in Schema 23, über eine *Williamson*-Ethersynthese das gewünschte Produkt zu erhalten. Da nach wiederholtem Versuch über diese Syntheseroute kein Produkt erhalten werden konnte, wurde eine Synthese direkt ausgehend vom Berberrubin (**14**) versucht (Schema 24).<sup>[89]</sup> Dabei konnte das gewünschte Produkt ohne Zugabe einer Base in 73% Ausbeute erhalten werden.



**Schema 24:** Synthese des Berberin-Derivats mit kürzerer Alkin Seitenkette **19**.

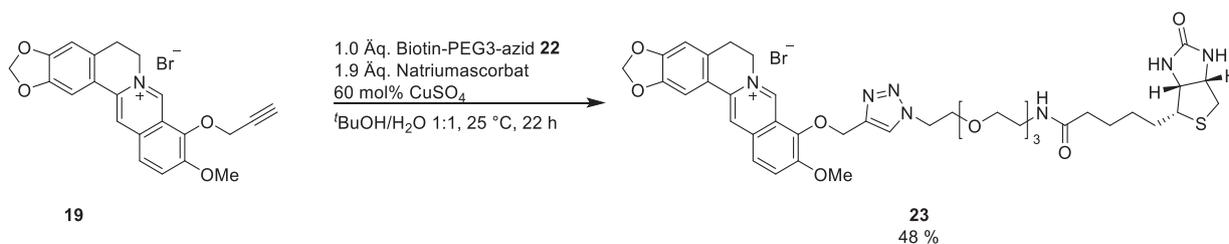
Das Berberin mit Propargyl-Kette (**19**) wurde als weiterhin aktiv eingestuft und konnte somit für die weiteren Experimente verwendet werden.

Um über Proteinaffinitätschromatographie das Wirkzentrum im Parasiten identifizieren zu können, sollte an das Berberin über eine Kupfer-Click-Reaktion ein Biotin-Linker geknüpft werden. Dazu musste das Biotin-PEG3-azid (**22**) zunächst noch synthetisiert werden. Dabei wurde Biotin-NHS (**20**) mit Amino-PEG3-azid (**21**) umgesetzt, um eine Amid-Bindung zu knüpfen (Schema 25).<sup>[90]</sup>



**Schema 25:** Darstellung des Biotin-PEG3-azids (**22**).

Das synthetisierte Biotin-PEG3-azid (**22**) konnte nun in einer Kupfer-Click-Reaktion mit Berberin umgesetzt werden (Schema 26).<sup>[91]</sup> Dabei wurde eine Ausbeute von 52 % erhalten. Das gewünschte Produkt lag dabei zu 48 % vor. Ein zusätzlich am Schwefel oxidiertes Produkt wurde in einer Ausbeute von 4 % erhalten. Die beiden Verbindungen konnten chromatographisch nicht getrennt werden. Die Verhältnisse wurden spektroskopisch ermittelt.



**Schema 26:** Kupfer-Click-Reaktion von Berberin (**19**) und Biotin-PEG3-azid (**22**).

Da die Oxidation am Schwefel für die weitergehenden medizinischen Untersuchungen nicht hinderlich war, konnte das erhaltene Produkt an die Arbeitsgruppe von Prof. *Pfeffer* gegeben werden. Die abschließenden Ergebnisse stehen noch aus.

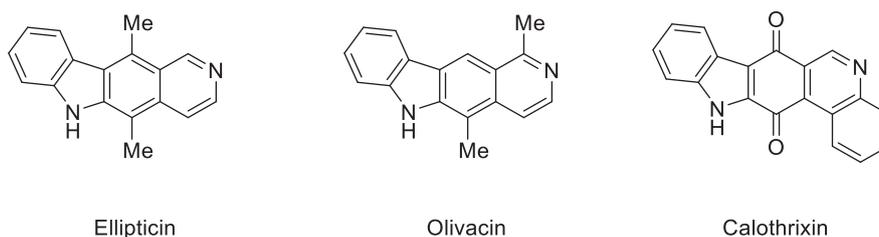
### 3.3.9 Fazit

Mittels einer konvergenten *ipso*-Iodierungs-*Suzuki*-Kupplungs (KIIS)-Ein-Topf-Sequenz konnten 16 neue Indolo[3,2-*a*]phenazine **12** in moderaten bis guten Ausbeuten synthetisiert werden. Dabei ermöglichte die *in situ* Erzeugung von Boronaten ein breit gefächertes Substanzspektrum an Arylbromiden. Die photophysikalischen Eigenschaften der erhaltenen Produkte wurden in Lösung und im Festkörper untersucht. In Lösung konnte dabei eine ausgeprägte Emissionssolvatochromie festgestellt werden, die zwischen grünen und tiefroten Emissionen liegt. Dabei konnten *Stokes*-Verschiebungen von bis zu 9260 cm<sup>-1</sup> beobachtet werden. Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  in Dichlormethan konnten zwischen 0.09 und 0.71 bestimmt werden. Alle synthetisierten Indolo[3,2-*a*]phenazine **12** liegen als farbige Feststoffe vor, die in ihrem Farbeindruck sowohl in der Absorption als auch Emission von gelb über orange bis rot reichen. Dabei konnten Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  von bis zu 0.10 erreicht werden. Die quantenchemischen Rechnungen belegen deutlich einen CT-Charakter. Von ausgewählten Derivaten wurden zusätzlich die antiparasitären Eigenschaften gegen *Toxoplasma gondii* bestimmt. Dabei konnte Verbindung **12f** als aktivste und am geringsten cytotoxische Substanz ermittelt werden. Des Weiteren konnten Derivate von Berberin **13** synthetisiert werden, welche für die Ermittlung des Wirkmechanismus im Parasiten *Toxoplasma gondii* genutzt werden können.

### 3.4 Arbeiten zu Pyrido[2,3-*c*]carbazolen

#### 3.4.1 Literaturübersicht

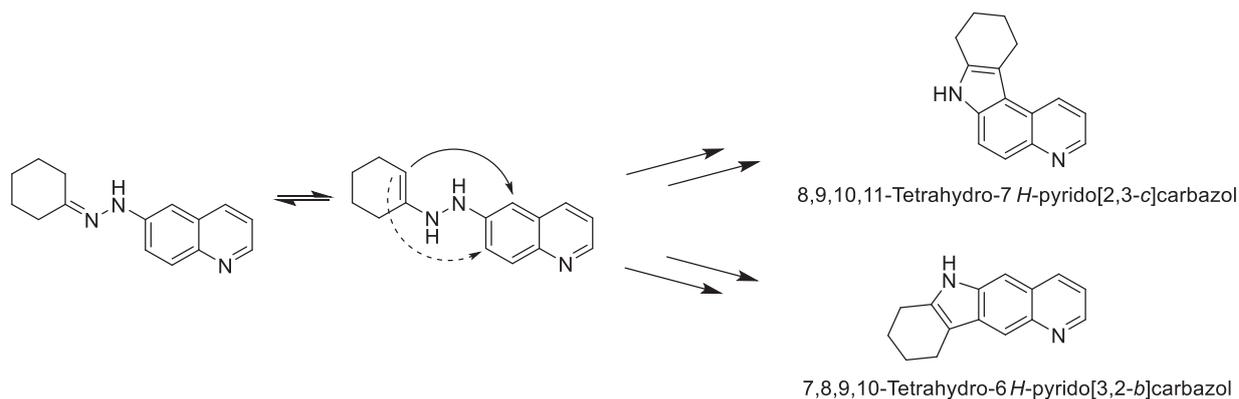
Bei den Pyrido[2,3-*c*]carbazolen handelt es sich um ein an das Carbazolgerüst anelliertes Pyridin. Damit gehören sie zur Unterklasse der weit verbreiteten Carbazole, die in vielen Naturstoffen als Strukturmotiv gefunden werden können.<sup>[92]</sup> Die bekanntesten Naturstoffe mit Pyridocarbazolen als Strukturmotiv stellen Ellipticin<sup>[93]</sup>, Olivacin<sup>[94]</sup> und Calothrixin<sup>[95]</sup> dar (Abbildung 24).<sup>[96]</sup>



**Abbildung 24:** Strukturen von ausgewählten Pyridocarbazolalkaloiden.

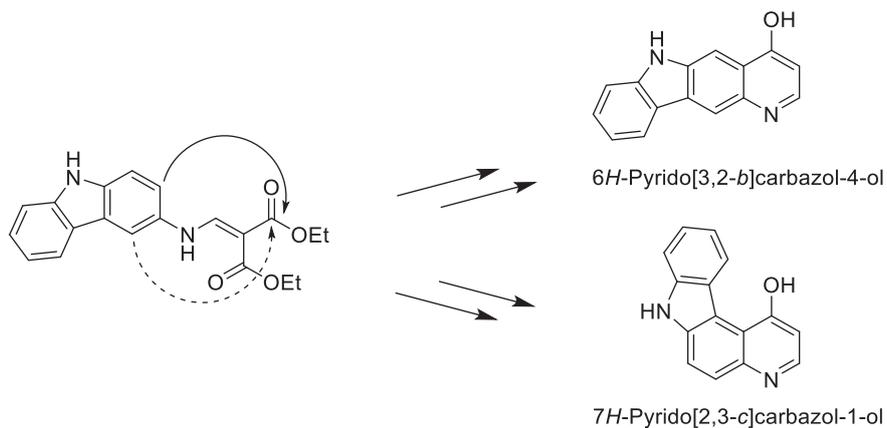
Die oben gezeigten Pyridocarbazol-Derivate weisen alle Aktivitäten gegen verschiedene Krebsarten auf und zeigen zusätzlich Wirkung gegen eine Infektion mit Malaria.<sup>[95, 97]</sup> Darüber hinaus zeigen einige Pyridocarbazol-Derivate interessante photophysikalische Eigenschaften wie Solvatochromie.<sup>[98]</sup>

Im Jahre 1951 beschrieben *Clemo* und *Felton* erstmals die Synthese eines Pyrido[2,3-*c*]carbazols ausgehend von dem entsprechenden Tetrahydro-Derivat durch Dehydrierung mit Palladium.<sup>[99]</sup> Dazu wurde, wie bereits 1944 von *Dewar*, zunächst das Tetrahydropyridocarbazol ausgehend von 6-(2-Cyclohexylidenhydrazinyl)chinolin in einer säurekatalysierten Cyclisierung dargestellt.<sup>[100]</sup> *Dewar* gelang damals jedoch die Oxidation der Tetrahydro-Spezies nicht. Zusätzlich erwähnte er nicht, dass die Cyclisierung auf zwei verschiedenen Wegen ablaufen kann. Der intramolekulare Angriff an der 5-Position des Chinolins resultiert dabei in einem gewinkelten (Pyrido[2,3-*c*]carbazol)-Produkt, wohingegen der Angriff an der 7-Position des Chinolins ein stäbchenförmiges (Pyrido[3,2-*b*]carbazol) Produkt liefert (Schema 27).<sup>[99, 101]</sup> Schlussendlich wurde sowohl von *Dewar* als auch von *Clemo* und *Felton* angenommen, dass das gewinkelte Produkt entsteht.<sup>[99-100]</sup>



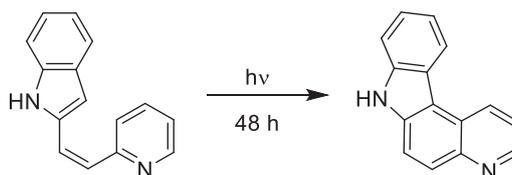
**Schema 27:** Darstellung von Tetrahydrocarbazolen ausgehend von Cyclohexylidenhydrazinylcholininen.

Ein Jahr später wurde von *Kulka* und *Manske* die Synthese von Hydroxypyridocarbazolen, ausgehend von  $\alpha$ -Carbethoxy- $\beta$ -carbazolylaminoacrylaten publiziert.<sup>[102]</sup> Auch sie konnten, aufgrund von zwei möglichen Cyclisierungswegen, keine eindeutige strukturelle Orientierung des Pyridocarbazols angeben (Schema 28). Dabei kann der Angriff entweder von der 2-Position des Carbazols starten und damit das stäbchenförmige Pyrido[3,2-*b*]carbazol bilden, oder durch Angriff von der 4-Position wird das gewinkelte Pyrido[2,3-*c*]carbazol gebildet.



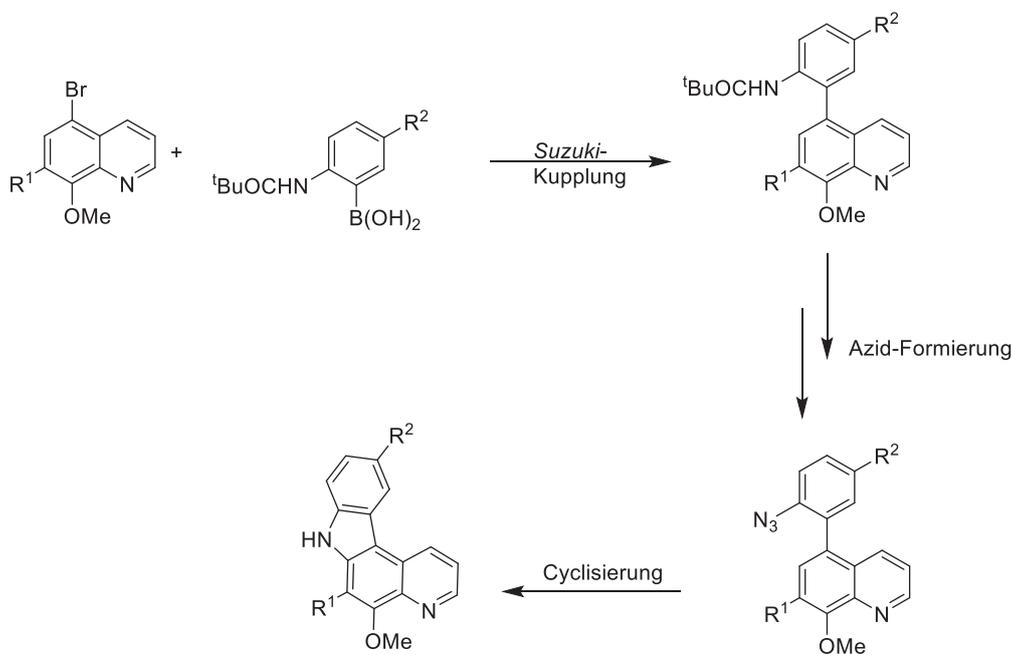
**Schema 28:** Synthese von Hydroxypyridocarbazolen ausgehend von  $\alpha$ -Carbethoxy- $\beta$ -carbazolylaminoacrylaten.

Zwanzig Jahre später gelang es *De Silva* und *Snieckus* die Struktur des Pyrido[2,3-*c*]carbazols mittels einer photochemischen Synthese zu bestätigen.<sup>[103]</sup> Ausgehend von 1-(2-Indolyl)-2-pyridinylethylen-Derivaten konnten sie verschiedene Pyridocarbazole synthetisieren und mit den zuvor dargestellten Verbindungen vergleichen (Schema 29).



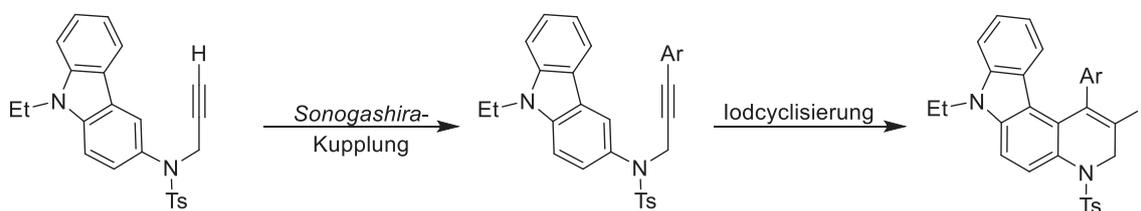
**Schema 29:** Photochemische Synthese eines Pyrido[2,3-*c*]carbazols.

Seitdem wurden verschiedene Methoden veröffentlicht, um die Synthese von Pyrido[2,3-*c*]carbazolen zu ermöglichen. So wurde im Jahre 1995 eine Kombination aus *Suzuki*-Kupplung und Azid-Cyclisierung, ausgehend von 5-Brom-8-methoxychinolinen, beschrieben. Dabei konnten vier Derivate mit unterschiedlichen Substituenten an 6- und 10-Position erhalten werden (Schema 30).<sup>[104]</sup>



**Schema 30:** Synthese von Pyrido[2,3-*c*]carbazolen mittels *Suzuki*-Kupplung und Azid-Cyclisierung.

Eine Methode, um substituierte Dihydropyrido[2,3-*c*]carbazole zu synthetisieren, wurde 2011 veröffentlicht. Ausgehend von propargylierten Aminocarbazolen wurde zunächst eine *Sonogashira*-Reaktion zur weiteren Funktionalisierung der Aminocarbazole durchgeführt. Diese wurden anschließend in einer Iodcyclisierung eingesetzt, um in 1-Position arylierte 2-Iodpyrido[2,3-*c*]carbazole zu erhalten (Schema 31).<sup>[105]</sup>

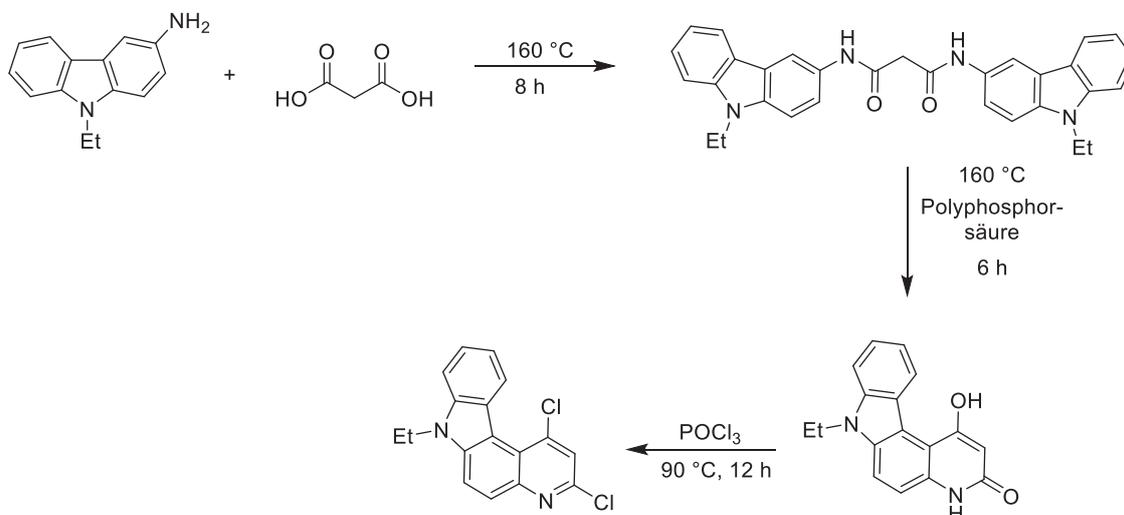


**Schema 31:** Synthese von Dihydropyrido[2,3-*c*]carbazolen über eine Iodcyclisierung.

Durch die zusätzliche Iodierung, die mit der Cyclisierung einhergeht, wird die Option einer weiteren Funktionalisierung und damit der Synthese von mehrfach substituierten Pyridocarbazolen möglich.

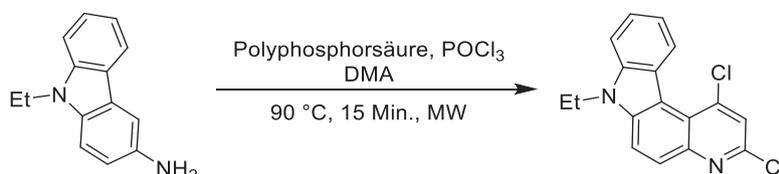
Vor kurzem wurde eine Mikrowellen unterstützte Synthese von Pyridocarbazolen ausgehend von 3-Amino-9-ethylcarbazol veröffentlicht.<sup>[106]</sup> Dabei konnte die bisherige Synthese, bei der

Malonsäure, Polyphosphorsäure und Phosphoroxychlorid eingesetzt werden und eine Gesamtreaktionszeit von 26 Stunden benötigt wird, optimiert werden (Schema 32).



**Schema 32:** Synthese von Pyrido[2,3-c]carbazol ausgehend von 3-Amino-9-ethylcarbazol.

Für die Optimierung der Synthese wurde ebenfalls von 3-Amino-9-ethylcarbazol ausgegangen und dieses mit Polyphosphorsäure und Phosphoroxychlorid in einer Mikrowellenreaktion in Dimethylacetamid umgesetzt. Dabei konnte die Reaktionszeit auf 15 Minuten reduziert werden und das gewünschte chlorierte Pyrido[2,3-c]carbazol in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 33).



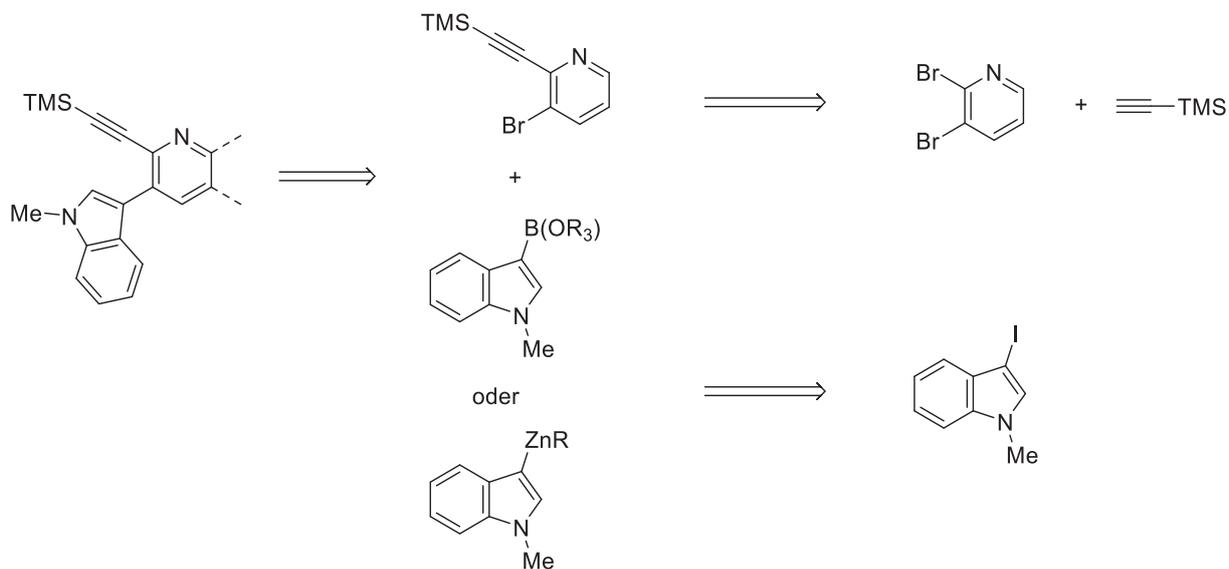
**Schema 33:** Mikrowellen unterstützte Synthese von Pyrido[2,3-c]carbazol.

Im Folgenden wird eine neue Syntheseroute zur Darstellung von Pyrido[2,3-c]carbazolen vorgestellt.

### 3.4.2 Synthese

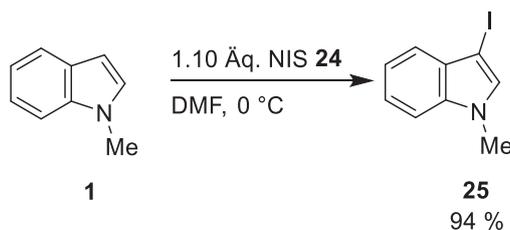
Für die Synthese der Pyrido[2,3-c]carbazole sollten zunächst die entsprechenden 2-Ethynylpyridine dargestellt werden. Diese sollten im Folgenden, in Anlehnung an die 3-Ethynylchinoxaline, in einer Gold-katalysierten Cycloisomerisierung umgesetzt werden. Für die katalytische Bindungsknüpfung von Aromaten kann auf unterschiedliche Werkzeuge des Organischen Chemikers zurückgegriffen werden. Beispielsweise *Suzuki*- und *Negishi*-Kupplung ermöglichen den Zugang zu diesem Strukturmotiv. Um das Motiv eines Ethynyls an

das Pyridin zu knüpfen, kann retrosynthetisch eine *Sonogashira*-Reaktion durchgeführt werden (Schema 34).



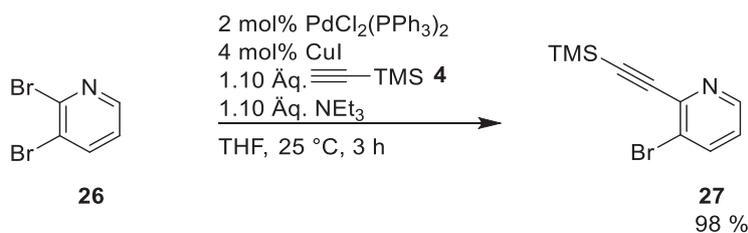
**Schema 34:** Retrosynthetische Betrachtung zur Darstellung der 2-Ethynylpyridine.

Damit ergeben sich als Startmaterialien 2,3-Dibrompyridin und 3-Iod-1-methylindol. Zunächst musste das 3-Iod-1-methylindol (**25**) dargestellt werden. Durch die Reaktion mit *N*-Iodsuccinimid (**24**) konnte das gewünschte Produkt, ausgehend von *N*-Methylindol (**1**) in Ausbeuten von 94 % erhalten werden (Schema 35).<sup>[107]</sup> Dabei ist zu beachten, dass das iodierte Produkt aufgrund seines Elektronenreichtums bei  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  gelagert werden muss, da ansonsten eine Zersetzung innerhalb weniger Stunden stattfindet.



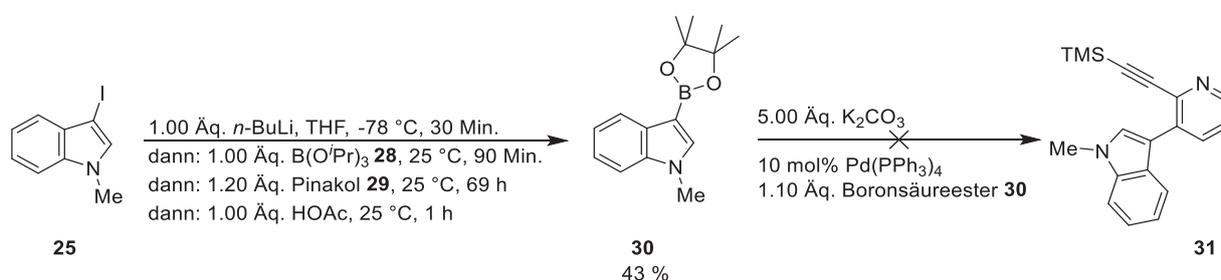
**Schema 35:** Iodierung von *N*-Methylindol (**1**).

Im nächsten Schritt folgte die Funktionalisierung des Pyridins mit einer Ethynyl-Gruppe in 2-Position. Mittels *Sonogashira*-Kupplung wurden 2,3-Dibrompyridin (**26**) und TMS-Acetylen (**4**) unter Palladium- und Kupferkatalyse umgesetzt und das gewünschte Produkt wurde in 98 % Ausbeute erhalten (Schema 36).



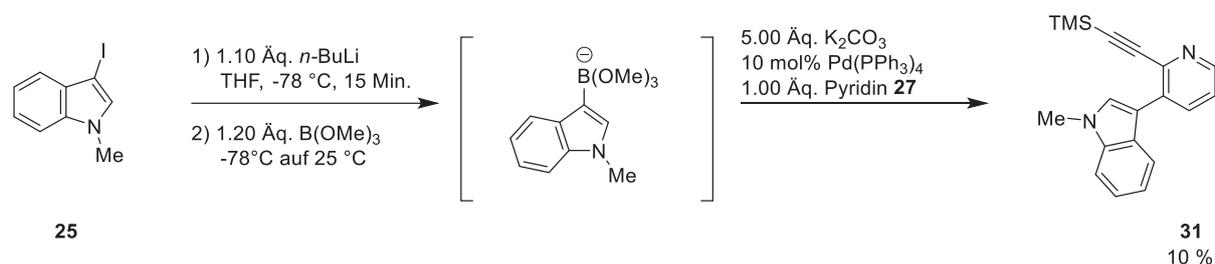
**Schema 36:** Sonogashira-Kupplung an 2,3-Dibrompyridin (**26**).

Nun sollte die Bindungsknüpfung zwischen den beiden zuvor synthetisierten Aromaten **25** und **27** stattfinden. Als erste Option wurde die *Suzuki*-Kupplung getestet. Dafür wurde ausgehend von 3-Iod-1-methylindol (**25**) der entsprechende Pinakolboronsäureester **30** synthetisiert und in 43 % Ausbeute erhalten. Eine anschließende Umsetzung in der *Suzuki*-Kupplung fand jedoch nicht statt (Schema 37).



**Schema 37:** Darstellung des Pinakolboronsäureesters **30** und anschließende erfolglose Umsetzung in der *Suzuki*-Kupplung.

Ein weiterer Ansatzpunkt war die Darstellung der Boronsäure über eine BLEBS-Sequenz und eine weitere Umsetzung in der *Suzuki*-Kupplung ohne vorherige Isolierung. Das gewünschte Produkt konnte in 10 % Ausbeute erhalten werden (Schema 38).



**Schema 38:** BLEBS-Sequenz ausgehend von 3-Iod-1-methylindol (**25**).

Aus diesem Grund wurde eine Optimierungsstudie durchgeführt, in der zunächst verschiedene Basen mit jeweils fünf Äquivalenten getestet wurden (Tabelle 12). Dabei konnte weder bei Cäsiumcarbonat, Kalium-*tert*-butanolat oder Kaliumphosphat (Eintrag 2-4) ein Umsatz über Dünnschichtchromatographie festgestellt werden. Auch bei der Verwendung von DBU (Eintrag 6) konnten nur Spuren des Produkts auf der DC erkannt werden. Nur beim Einsatz von Triethylamin (Eintrag 5) konnte das Produkt in 7 % Ausbeute isoliert werden.

**Tabelle 12:** Optimierung der Base für die *Suzuki*-Kupplung.

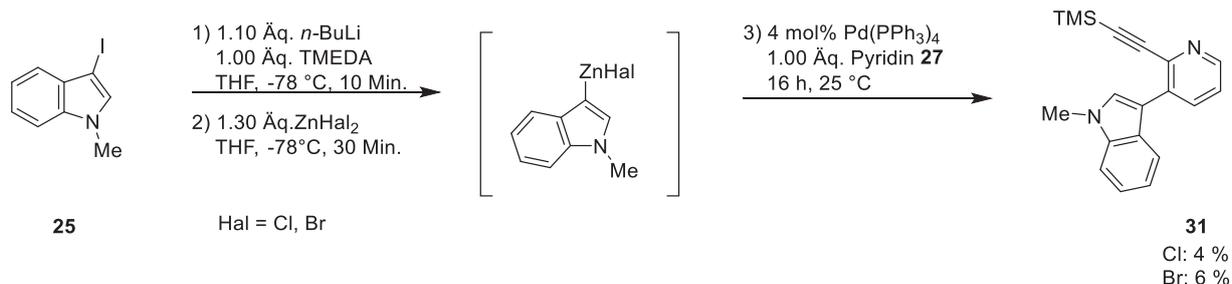
Eintrag	Base	Ausbeute [%]
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10
2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
3	KO <sup>t</sup> Bu	-
4	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-
5	NEt <sub>3</sub>	7
6	DBU	Spuren

Anschließend wurde versucht, durch Optimierung des Katalysatorsystems eine bessere Ausbeute zu erzielen (Tabelle 13). Dabei konnte bei PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> kein Umsatz erkannt werden, auch nicht bei zusätzlicher Ligandzugabe (Eintrag 2 und 3). Auch die Verwendung von Pd(dba)<sub>2</sub> in Kombination mit „*Fu*-Salz“ ([<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>PH]BF<sub>4</sub>) lieferte das Produkt nur in einer Ausbeute von 5 % (Eintrag 4).

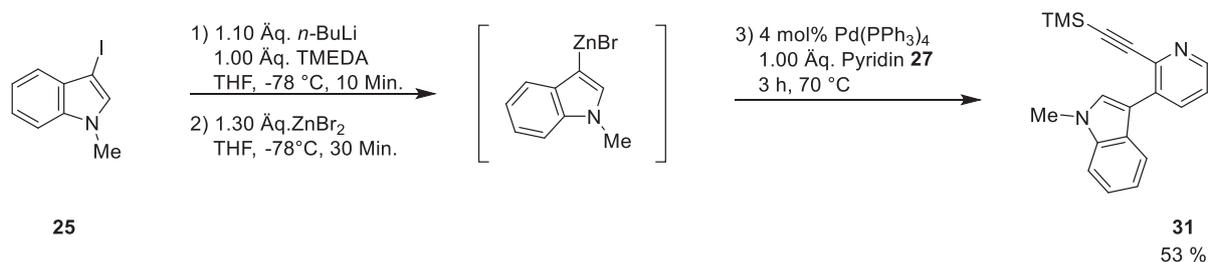
**Tabelle 13:** Optimierung des Katalysatorsystems für die *Suzuki*-Kupplung.

Eintrag	Katalysator	Ligand	Ausbeute [%]
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	10
2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-
3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub> (40 mol%)	Spuren
4	Pd(dba) <sub>2</sub>	[ <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> PH]BF <sub>4</sub> (40 mol%)	5

Da die Versuche, das gewünschte 2-Ethynylpyridin über eine *Suzuki*-Kupplung darzustellen, wenig Erfolg zeigten, wurde im weiteren Verlauf eine *Negishi*-Kupplung durchgeführt. Die Reaktion wurde dabei in Anlehnung an *M. Stephan* durchgeführt.<sup>[108]</sup> Das gewünschte Produkt konnte bei 25 °C und der Verwendung von trockenem Zinkchlorid in einer Ausbeute von 4 % erhalten werden, auch die Verwendung von Zinkbromid lieferte das Ethynylpyridin **31** lediglich in einer Ausbeute von 6 % (Schema 39).

**Schema 39:** *Negishi*-Kupplung nach Reaktionsbedingungen von *M. Stephan*.

Erst der Versuch die *Negishi*-Kupplung in Anlehnung an die Bedingungen von *L. May* für drei Stunden bei 70 °C rühren zu lassen, lieferte eine Ausbeute von 53 % (Schema 40).<sup>[109]</sup>



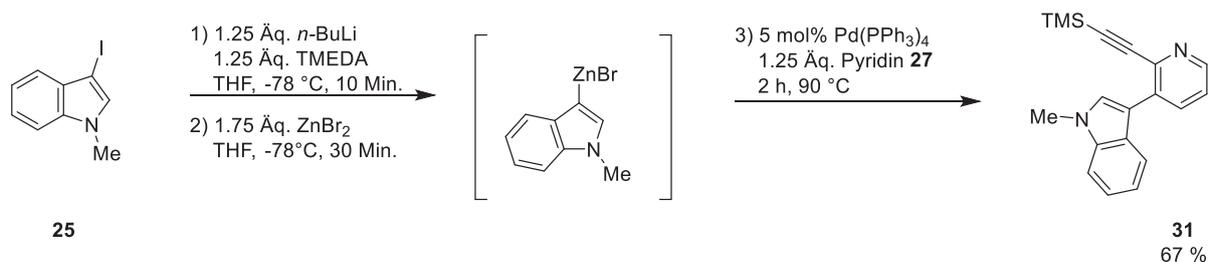
**Schema 40:** *Negishi*-Kupplung nach Bedingungen von *L. May*.

Um den Einfluss der Ölbad Temperatur auf die Reaktion zu bestimmen, wurde die Ausbeute der Reaktion nach gleicher Laufzeit und unterschiedlicher Ölbad Temperatur bestimmt (Tabelle 14). Dabei gilt zu beachten, dass die Ausbeute jeweils nach Säulenchromatographie und Trocknung im Hochvakuum bestimmt wurde und Schwankungen unterliegen kann, die bei Reaktionsoptimierungen mittels <sup>19</sup>F-NMR-Spektroskopie nicht auftreten. Es wurde herausgefunden, dass eine Erhöhung der Temperatur auf 90 °C eine Ausbeutesteigerung auf 63 % erbrachte. Bei weiterer Erhöhung der Temperatur halbierte sich die Ausbeute im Vergleich zum Ausgangswert, was vor allem damit erklärt werden kann, dass die Siedetemperatur von THF deutlich überschritten wurde und ein Verdampfen des Lösungsmittels aus dem *Schlenk*-Rohr nicht verhindert werden konnte.

**Tabelle 14:** Optimierung der Reaktionstemperatur zur Synthese von Ethinylpyridin **31**.

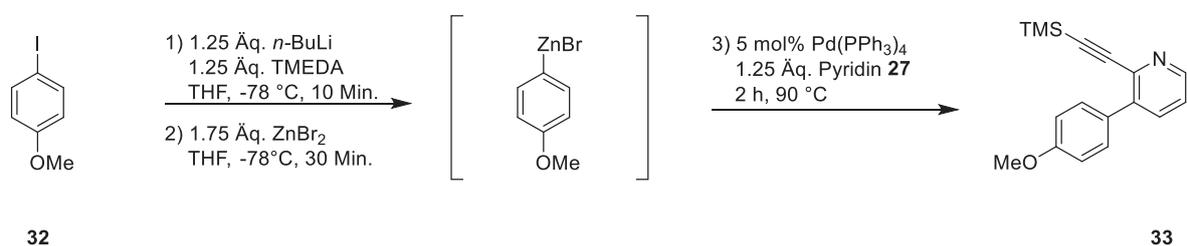
Eintrag	Reaktionsdauer [h]	Ölbad Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	1	70	47
2	1	90	56 - 63
3	1	110	23

Da in den bisher durchgeführten Reaktionen die meisten Komponenten (fast) äquimolar zugegeben wurden, sollte im Folgenden noch der Einfluss eines Überschusses überprüft werden. Außerdem wurde die Katalysatorbeladung auf 5 mol% erhöht und eine längere Reaktionszeit von zwei Stunden wurde getestet. Dabei konnte eine maximale Ausbeute von 67 % erzielt werden (Schema 41).



**Schema 41:** Reaktionsbedingungen der *Negishi*-Kupplung nach ersten Optimierungen.

Für die weitere Optimierung der *Negishi*-Kupplung wurde anstelle von 3-Iod-1-methylindol (**25**) auf 4-Iodanisol (**32**) zurückgegriffen, da dieses kommerziell leicht zugänglich ist und ebenso leicht gelagert werden kann (Schema 42).



**Schema 42:** *Negishi*-Kupplung mit 4-Iodanisol (**32**).

Die Optimierungsstudie wurde dabei in Hinsicht auf das Katalysator- und Ligandensystem durchgeführt (Tabelle 15 und Tabelle 16). Dabei konnte herausgefunden werden, dass vor allem bidentate Liganden wie XantPhos und BINAP zu keiner Produktbildung führten (Eintrag 5 und 6). Durch die Verwendung von Pd(dba)<sub>2</sub> und RuPhos als Ligand konnte hingegen eine Ausbeute von 71 % erhalten werden (Eintrag 4).

**Tabelle 15:** Optimierungsstudie zum Ligandensystem.

Eintrag	Katalysator	Ligand	Ausbeute [%]
<b>1</b>	5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	40
<b>2</b>	5 mol% Pd(dba) <sub>2</sub>	20 mol% [ <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> PH]BF <sub>4</sub>	6
<b>3</b>	5 mol% Pd(dba) <sub>2</sub>	20 mol% SPhos	65
<b>4</b>	5 mol% Pd(dba) <sub>2</sub>	20 mol% RuPhos	71
<b>5</b>	5 mol% Pd(dba) <sub>2</sub>	20 mol% XantPhos	Spuren
<b>6</b>	5 mol% Pd(dba) <sub>2</sub>	20 mol% BINAP	Spuren

Nachdem RuPhos als bester Ligand identifiziert wurde, sollte noch der Einfluss eines anderen Pd-Katalysators untersucht werden (Tabelle 16). Dabei hat sich die Ausbeute unter der Verwendung von Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> als Katalysator leicht verbessert. Die Halbierung der

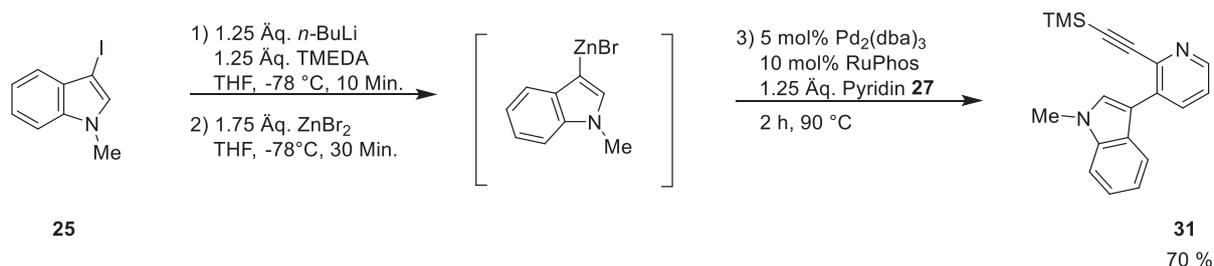
Ligandenmenge bei dem verwendeten Katalysator lieferte nur minimal schlechtere Ausbeuten, so dass die weiteren Reaktionen mit 10 mol% Ligand durchgeführt wurden (Eintrag 4).

**Tabelle 16:** Optimierung des Katalysators.

Eintrag	Katalysator	Ligand [mol%]	Ausbeute [%]
1	5 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	20 mol% RuPhos	58
2	5 mol% PdCl <sub>2</sub>	20 mol% RuPhos	51
3	5 mol% Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	20 mol% RuPhos	74
4	5 mol% Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	10 mol% RuPhos	72

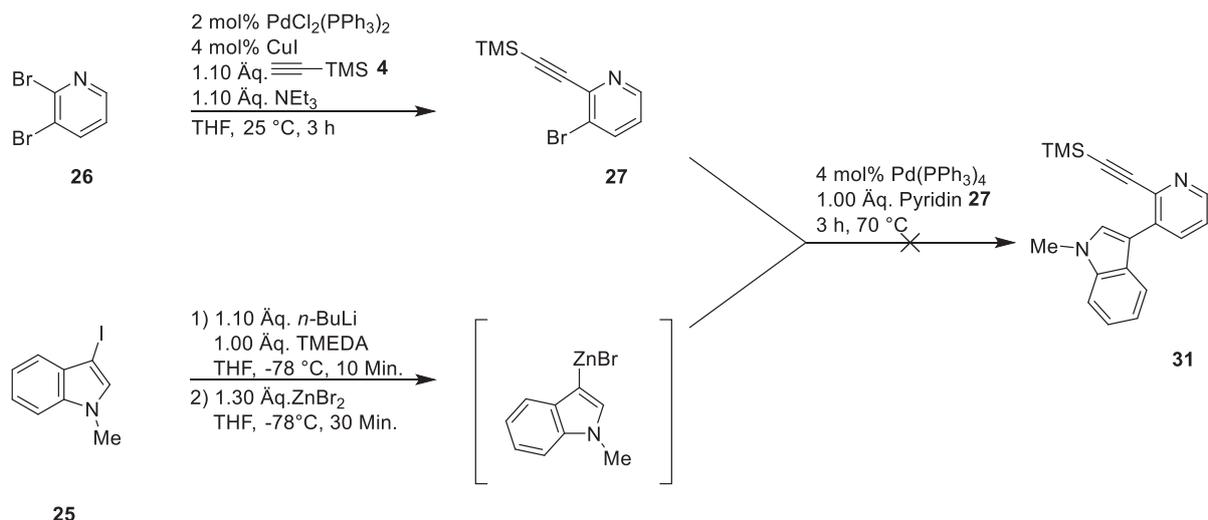
Mit dem Modellsystem konnte somit eine Ausbeutesteigerung von 40 auf 72 % erreicht werden.

Die Übertragung der Versuchsbedingungen auf das Ursprungssystem mit 3-Iod-1-methylindol (**25**) lieferte das gewünschte Produkt in einer leicht verbesserten Ausbeute von 70 % (Schema 43).



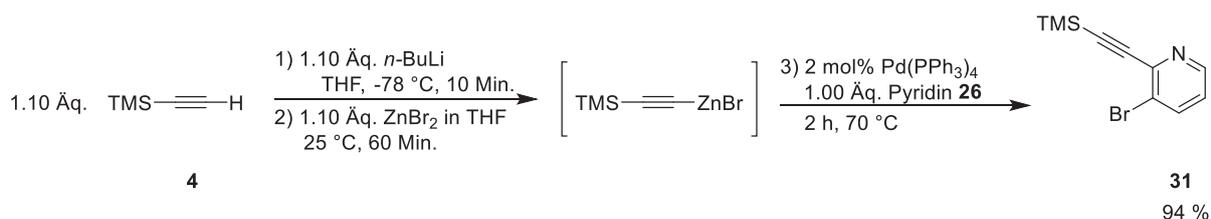
**Schema 43:** Synthese von 2-Ethynylpyridin **31** unter optimierten Bedingungen.

Es wurde außerdem versucht, das 2-Ethynylpyridin **31** in einer konvergenten Ein-Topf-Sequenz darzustellen. Zunächst wurden dafür die Versuchsbedingungen der *Sonogashira*-Kupplung und der ersten *Negishi*-Kupplung in Kombination getestet. Es konnte jedoch kein Produkt erhalten werden (Schema 44).



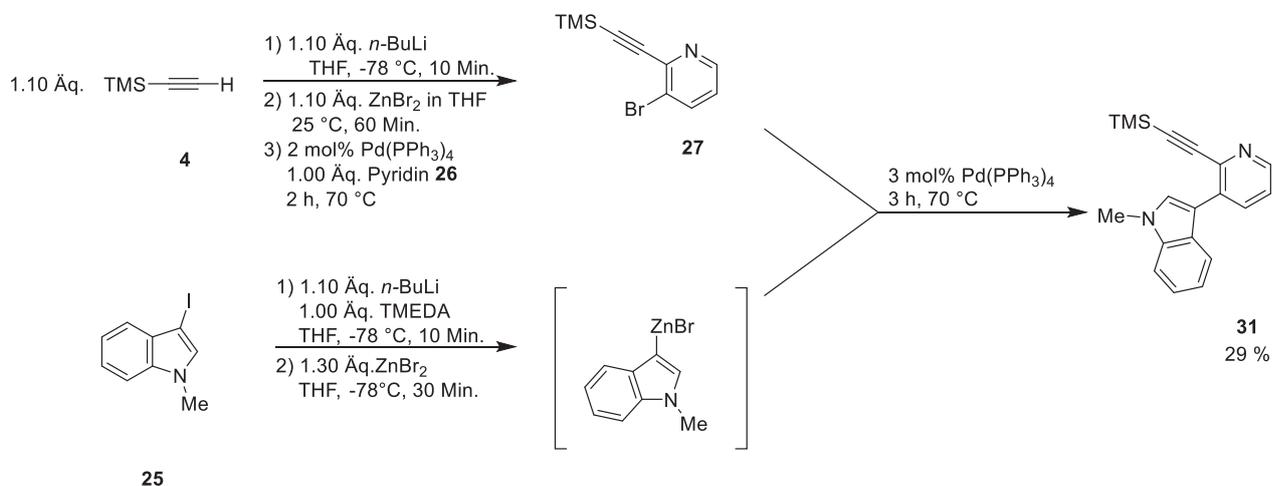
**Schema 44:** Versuch einer konvergenten Ein-Topf-Sequenz zur Synthese des 2-Ethynylpyridins **31**.

Um eventuell störende Metall-Kombinationen in Lösung zu vermeiden, wurde getestet, ob das Pyridin **27** in einer *Negishi*-Kupplung anstelle einer *Sonogashira*-Kupplung erhalten werden kann (Schema 45). Das gewünschte Produkt wurde in 94 % Ausbeute isoliert.



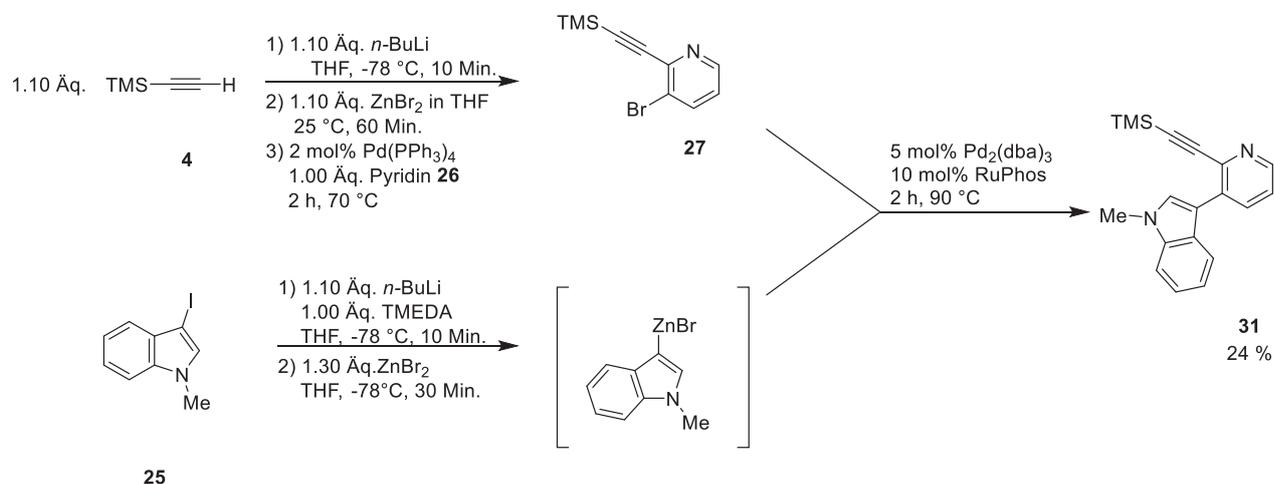
**Schema 45:** *Negishi*-Kupplung zur Darstellung des Pyridins **27**.

Im Folgenden wurden die Reaktionsbedingungen der beiden *Negishi*-Kupplungen miteinander kombiniert. Das gewünschte Produkt konnte dabei in 29 % Ausbeute erhalten werden (Schema 46).



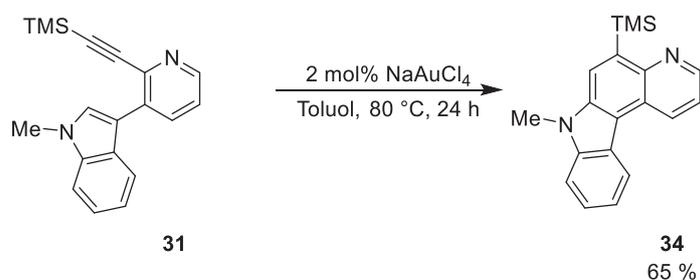
**Schema 46:** Konvergente *Negishi*-Ein-Topf-Sequenz zur Synthese des 2-Ethynylpyridins **31**.

Nachdem die Einzelreaktion der *Negishi*-Kupplung optimiert wurde, wurden die optimierten Bedingungen auch in der konvergenten Ein-Topf-Reaktion getestet. Das 2-Ethynylpyridin **31** konnte dabei in 24 % Ausbeute erhalten werden (Schema 47). Für die weitere Synthese wurde auf Grund von höheren Ausbeuten auf die Einzelreaktionen zurückgegriffen.



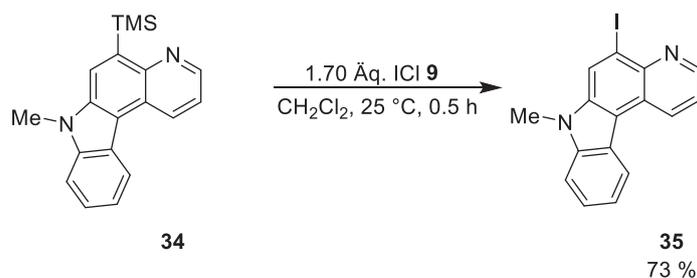
**Schema 47:** Konvergente *Negishi*-Ein-Topf-Sequenz mit optimierten Bedingungen zur Synthese des 2-Ethynylpyridins **31**.

In Anlehnung an die Indolophenazine wurde, ausgehend von den 2-Ethynylpyridinen **31**, die Gold-katalysierte Cyclisierung zum Pyridocarbazol **34** durchgeführt. Dazu wurden die bereits bekannten Reaktionsbedingungen der Indolophenazine verwendet, was zu einer Ausbeute von 65 % führte (Schema 48).



**Schema 48:** Gold-katalysierte Cycloisomerisierung zum Pyrido[2,3-*c*]carbazol (**34**).

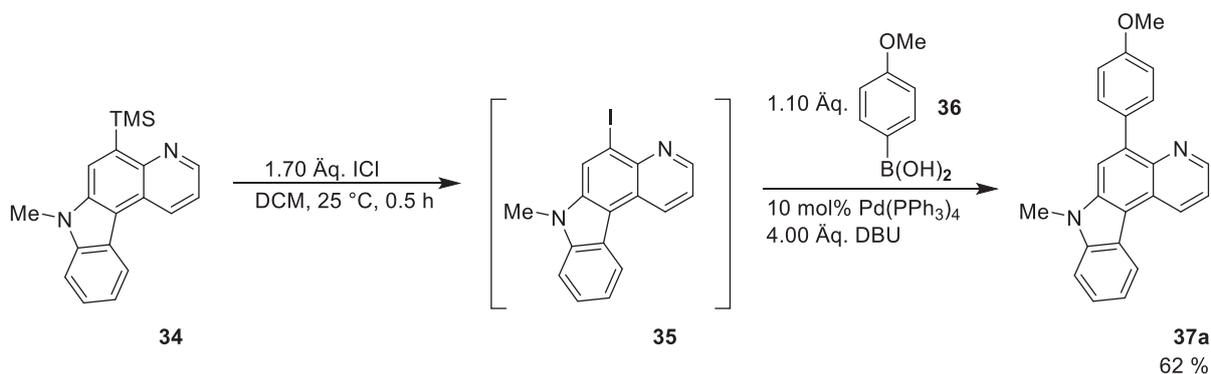
Anschließend wurde die *ipso*-Substitution mit Iodmonochlorid (**9**) analog zu den Indolophenazinen durchgeführt (Schema 49).



**Schema 49:** *Ipsi*-Substitution zum Iod-Pyridocarbazol (**35**).

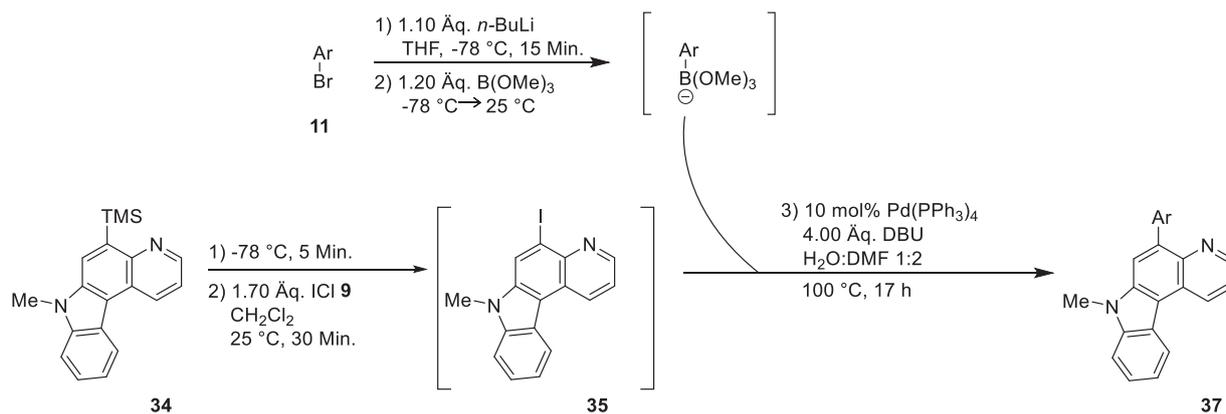
Dabei konnte beobachtet werden, dass sich im Zuge der Reaktionszeit von 30 Minuten ein orange-brauner Niederschlag gebildet hat, der, anders als bei den Indolophenazinen (**10**), in den gängigsten Lösungsmitteln schwer löslich ist. Der Feststoff wurde somit abfiltriert und mehrfach mit Dichlormethan gewaschen und suspendiert.

Als nächstes wurde exemplarisch eine Ein-Topf-Reaktion mit 4-Methoxyphenylboronsäure (**36**) durchgeführt, um zu bestätigen, dass eine *Suzuki*-Kupplung am Pyridocarbazol funktioniert (Schema 50). Dabei konnte das gewünschte Produkt in 62 % Ausbeute erhalten werden.



**Schema 50:** Exemplarische Ein-Topf-Reaktion am Pyridocarbazol **35**.

Im Folgenden sollte die konvergente BLEBS-Ein-Topf-Reaktion durchgeführt werden, um zu zeigen, dass nicht zwangsweise Boronsäuren verwendet werden müssen, sondern auch Bromide eingesetzt und *in situ* zu Boronaten umgesetzt werden können. Dazu wurde die Reaktion analog zu den Indolophenazinen durchgeführt (Schema 51).

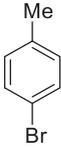
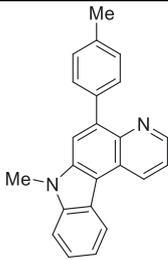
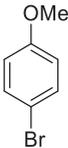
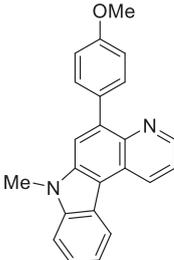
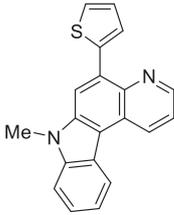


**Schema 51:** Erweiterte BLEBS-Ein-Topf-Sequenz mit Pyridocarbazolen **34**.

Insgesamt konnten damit sechs Derivate der substituierten Pyridocarbazole **37** mit Ausbeuten zwischen 23 und 62 % dargestellt werden. Dabei wurden sowohl elektronenziehende und -schiebende Substituenten, als auch Thiophen als Heterocyclus, eingebracht (Tabelle 17). Einzig das elektronenziehende Benzotrifluorid-Derivat (**37a**) wurde in einer geringen Ausbeute von 23 % erhalten, die weiteren Derivate liegen im Bereich von 40 und 60 %.

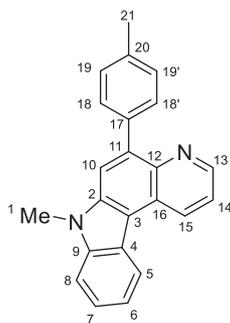
**Tabelle 17:** Synthetisierte Pyridocarbazole **37**.

Eintrag	Arylbromid <b>11</b>	Pyridocarbazol <b>37</b>	Ausbeute [%]
1	<p><b>11m</b></p>	<p><b>37a</b></p>	23
2	<p><b>11b</b></p>	<p><b>37b</b></p>	43
3	<p><b>11k</b></p>	<p><b>37c</b></p>	41

Eintrag	Arylbromid 11	Pyridocarbazol 37	Ausbeute [%]
4	 <b>11l</b>	 <b>37d</b>	62
5	 <b>11n</b>	 <b>37e</b>	59
6	 <b>11d</b>	 <b>37f</b>	41

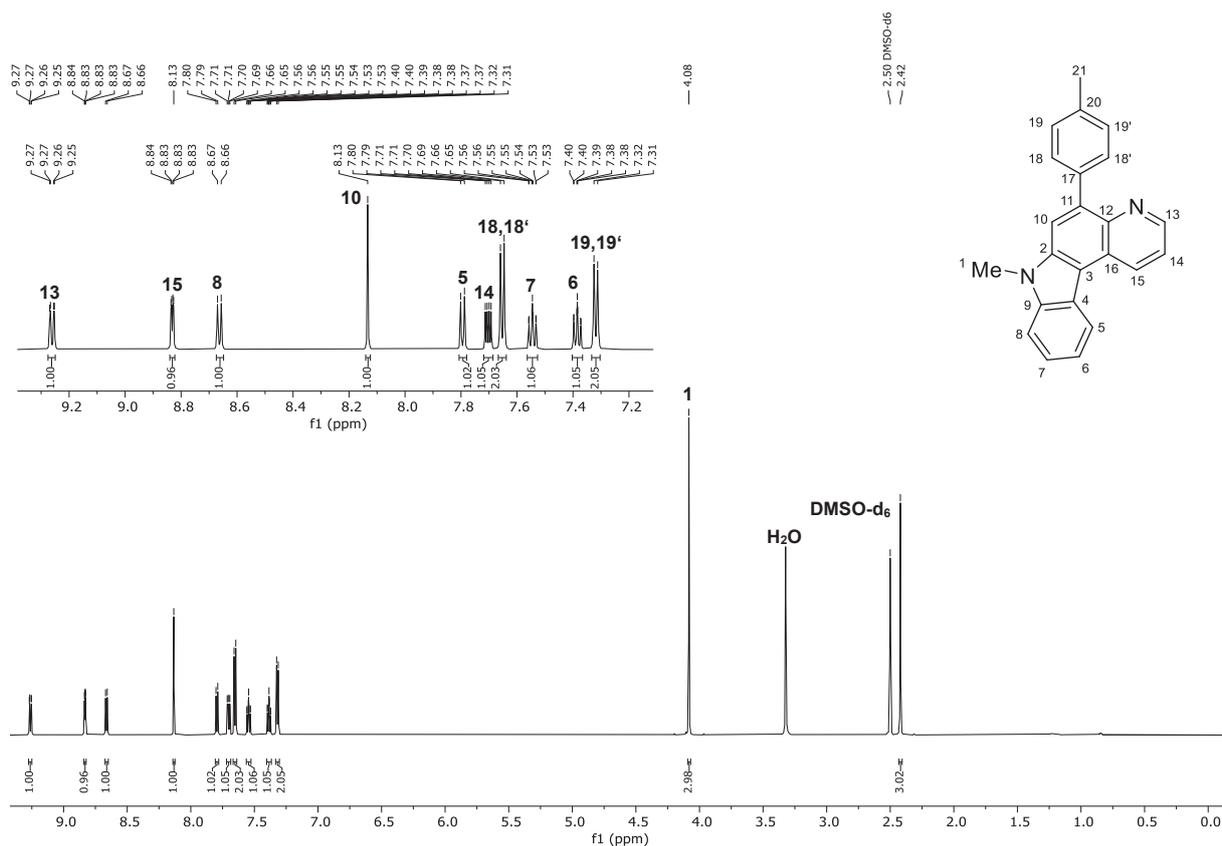
### 3.4.3 Strukturaufklärung

Die Strukturen der Pyrido[2,3-*c*]carbazole **37** wurden durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie sowie 2D-NMR-Experimente und Massenspektrometrie eindeutig zugeordnet und die molekulare Zusammensetzung wurde durch Verbrennungsanalysen oder hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt. Die synthetisierten Verbindungen liegen bei Raumtemperatur als Feststoffe mit hohen Schmelzpunkten vor. Im Folgenden soll beispielhaft das Derivat **37d** charakterisiert werden. Dazu wurden die Signale der NMR-Spektren nach dem Lokantensatz aus Abbildung 25 benannt.



**Abbildung 25:** Lokantensatz von 7-Methyl-5-(*p*-tolyl)-7*H*-pyrido[2,3-*c*]carbazol (**37d**).

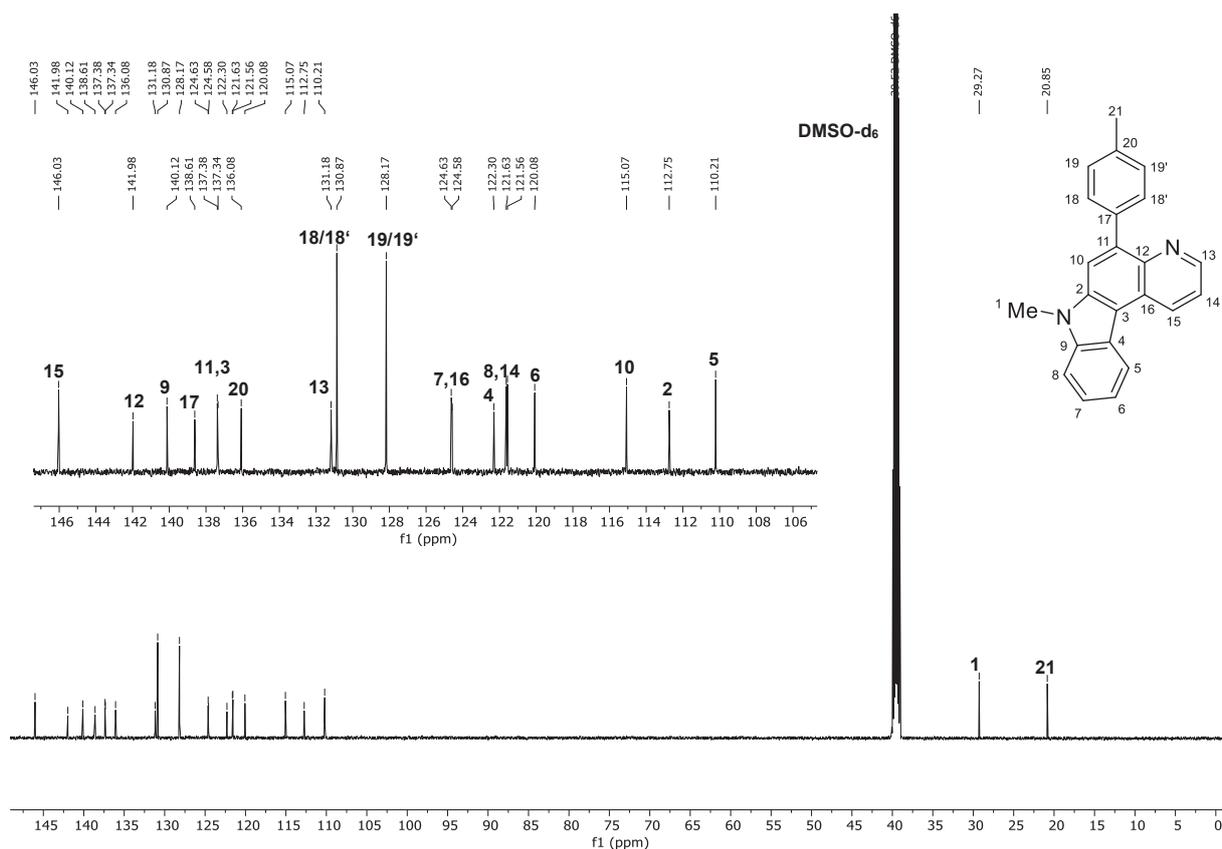
Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum weist die erwartete Anzahl an Signalen auf. Das Singulett bei  $\delta$  2.42 kann mit einer Intensität von drei der Methylgruppe an Position 21 zugeordnet werden (Abbildung 26). Dagegen ist das Singulett der Methylgruppe an Position eins wegen der Nähe zum Stickstoff tieffeldverschoben bei  $\delta$  4.08. Das Proton an Position zehn zeigt ein Signal bei  $\delta$  8.13, weil es neben den Methylgruppen als einziger Kern in einem Singulett resultiert. Aufgrund der Multiplizität eines Dubletts und einer korrelierenden Kopplungskonstante von circa 8.0 Hz, können die Protonen 18/18' und 19/19' den Signalen bei  $\delta$  7.65 und 7.32 zugewiesen werden. Mit Hilfe eines COSY-Spektrums kann die Kopplung zwischen zwei Wasserstoffkernen aufgedeckt werden. Hierüber konnten die Protonensignale des aromatischen Bereichs zugeordnet werden. Die Dubletts von Dubletts von Dubletts bei  $\delta$  7.38 und 7.54 können, jeweils mit einer Intensität von eins, den Protonen der Position sechs und sieben zugeteilt werden. Mit einer Kopplungskonstante von circa 8.0 Hz ist das Signal der benachbarten Protonen der Positionen fünf und acht bei  $\delta$  7.79 und 8.66 zu finden. Wegen der Nähe zum Stickstoff liegt das Signal von Proton 13 bei  $\delta$  9.26 in Form eines Dubletts vor. Mit einer korrelierenden Kopplungskonstante von circa 8.5 Hz kann das Signal bei  $\delta$  7.70 dem Proton an Position 14 zugesprochen werden. Zuletzt wird das Signal von Proton 15 bei  $\delta$  8.83 erzeugt.



**Abbildung 26:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **37d**. Aufgenommen in DMSO-d<sub>6</sub> auf einem 600 MHz-NMR-Spektrometer bei 25 °C.

Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum weist die erwartete Anzahl an Signalen auf (Abbildung 27). Die Zuordnung erfolgte mittels eines DEPT-135-Spektrums und 2D-NMR-Spektren. Im aliphatischen Bereich kann das Signal bei  $\delta$  20.8 dem Kohlenstoffkern der Methylgruppe 21 zugeteilt werden. Aufgrund der elektronenziehenden Eigenschaften des Stickstoffs ist das Signal des Kohlenstoffkerns eins tieffeldverschoben bei  $\delta$  29.3 zu finden. Mittels eines HSQC-Spektrums kann die Zuordnung von Protonen und ihren direkt gebundenen Kohlenstoffkernen erfolgen. Damit konnten die verbliebenen Methin-Kohlenstoffkerne über die entsprechenden Kreuzpeaks eindeutig zugeordnet werden. Das Signal bei  $\delta$  110.2 wird durch den Kohlenstoffkern der Position fünf erzeugt. Bei  $\delta$  115.1 liegt das Signal des Kohlenstoffkerns zehn. Es folgt bei  $\delta$  120.1 das Signal vom Kohlenstoffkern sechs. Die Signale der Kerne acht und 14 können bei  $\delta$  121.6 und 121.7 gefunden werden. Das Signal bei  $\delta$  124.6 kann dem Kohlenstoffkern sieben zugeteilt werden. Es folgen die Signale der Kohlenstoffkerne 19/19' und 18/18' bei  $\delta$  128.2 und 130.9. Das Signal von Kohlenstoffkern 13 wird bei  $\delta$  131.2 erzeugt, so dass der verbleibende Methin-Kohlenstoffkern 15 dem Signal bei  $\delta$  146.0 zugeordnet werden kann. Mittels eines HMBC-Spektrums kann die Korrelation zwischen Kohlenstoffkernen und Protonen, die weiter entfernt gebunden sind, detektiert werden. Somit wurde die weitere Zuordnung für die quartären Kohlenstoffkerne vorgenommen. Das Signal

bei  $\delta$  112.7 ist auf den Kohlenstoffkern zwei zurückzuführen. Das Signal bei  $\delta$  122.3 zeigt einen leichten Kreuzpeak zum Proton acht, wodurch es dem Kohlenstoffkern vier zugesprochen werden kann. Es folgt bei  $\delta$  124.7 das Signal des Kohlenstoffkerns 16, welches einen Kreuzpeak mit Proton 14 aufweist. Da im Bereich zwischen  $\delta$  136.0 und 142.0 sechs Signale recht eng beieinander liegen, ist eine eindeutige Zuordnung nicht zweifelsfrei möglich. Aufgrund einer starken Kopplung mit den Protonen 19/19' wird das Signal bei  $\delta$  136.1 dem Signal 20 zugeteilt. Das Signal bei  $\delta$  137.3 zeigt eine Kopplung zum Signal der Protonen zehn und 18/18' und wird dadurch dem Kohlenstoffkern elf zugewiesen. Das folgende Signal liegt bei  $\delta$  137.4 und wird durch den Kohlenstoffkern drei erzeugt. Wegen einer starken Kopplung zum Signal der Protonen 18/18' wird das Signal bei  $\delta$  138.6 dem Kohlenstoffkern 17 zugesprochen. Auch das Signal bei  $\delta$  140.1 zeigt eine Kopplung zum Proton acht und wird damit dem benachbarten Kohlenstoffkern neun zugeordnet. Zuletzt kann aufgrund seiner Kopplung zum Proton 13 und seiner Nähe zum benachbarten Stickstoff das Signal von Kohlenstoffkern zwölf bei  $\delta$  142.0 gefunden werden.



**Abbildung 27:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **37d**. Aufgenommen in  $\text{DMSO-d}_6$  auf einem 600 MHz-NMR-Spektrometer bei 25 °C.

Zusätzlich konnte die Struktur der Verbindung **37f** durch eine Kristallstrukturanalyse aufgeklärt werden. Die farblose, blockförmige Verbindung kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe *Pccn*. Die Struktur zeigt, dass das Molekül eine nahezu planare Konformation

annimmt (Abbildung 28). Darüber hinaus kann damit bewiesen werden, dass, wie bei den Indolo[3,2-*a*]phenazinen **12** ein 1,2-Shift der TMS-Gruppe stattfindet. Diese ist in diesem Fall durch das Thiophen substituiert, liefert damit jedoch den Beweis, dass zuvor die TMS-Gruppe an Position 5 gewesen sein muss, welche dann durch die *ipso*-Substitution mit Iodmonochlorid (**9**) und anschließende *Suzuki*-Kupplung mit Bromthiophen (**11d**) umgesetzt wurde.

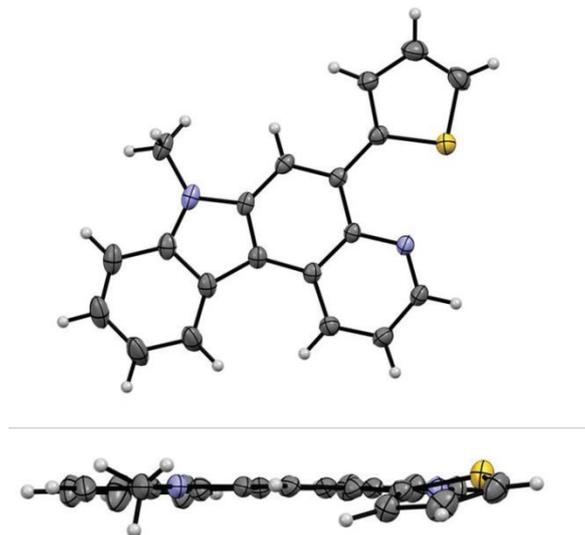
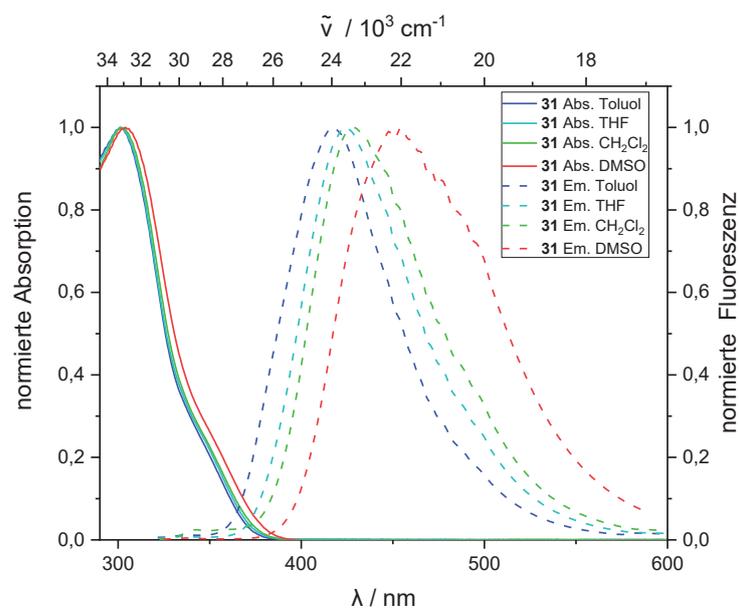


Abbildung 28: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **37f**.

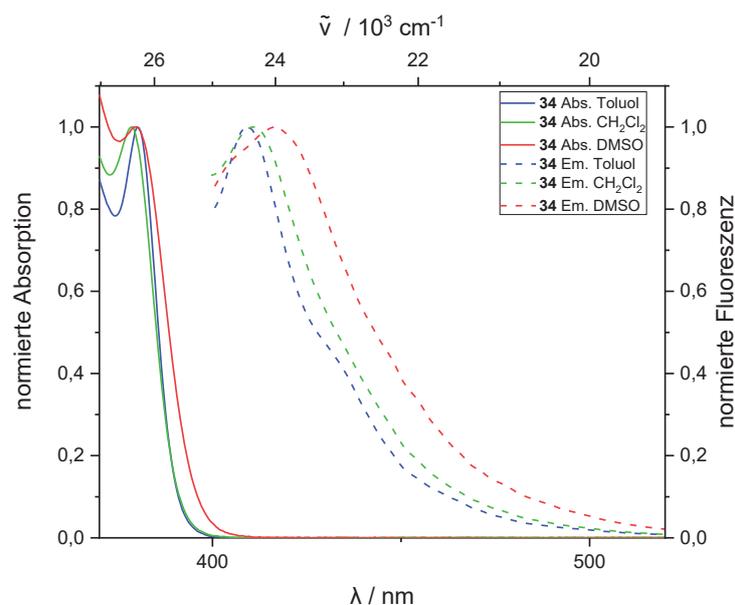
#### 3.4.4 Photophysikalische Eigenschaften

Alle synthetisierten Pyrido[2,3-*c*]carbazole **37** und deren Vorläuferverbindungen lumineszieren in Lösung und zumeist auch im Festkörper. Deshalb wurden die photophysikalischen Eigenschaften der Substanzen mittels UV/Vis- und Fluoreszenzspektroskopie untersucht. Die Absorptionsspektren des Ethinylpyridins **31** in unterschiedlichen Lösungsmitteln weisen bezüglich der Maxima keine großen Unterschiede auf und liegen zwischen 301 und 304 nm mit Absorptionskoeffizienten  $\varepsilon$  zwischen 12900 und 14300  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$  (Abbildung 29). Die Emissionsspektren zeigen eine Abhängigkeit der Maxima bezüglich der Polarität des verwendeten Lösungsmittels. Dabei kann eine positive Solvatochromie beobachtet werden, wobei die Maxima zwischen 417 und 448 nm liegen (Abbildung 29). Eine Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  in Dichlormethan konnte in Höhe von 13 % detektiert werden.



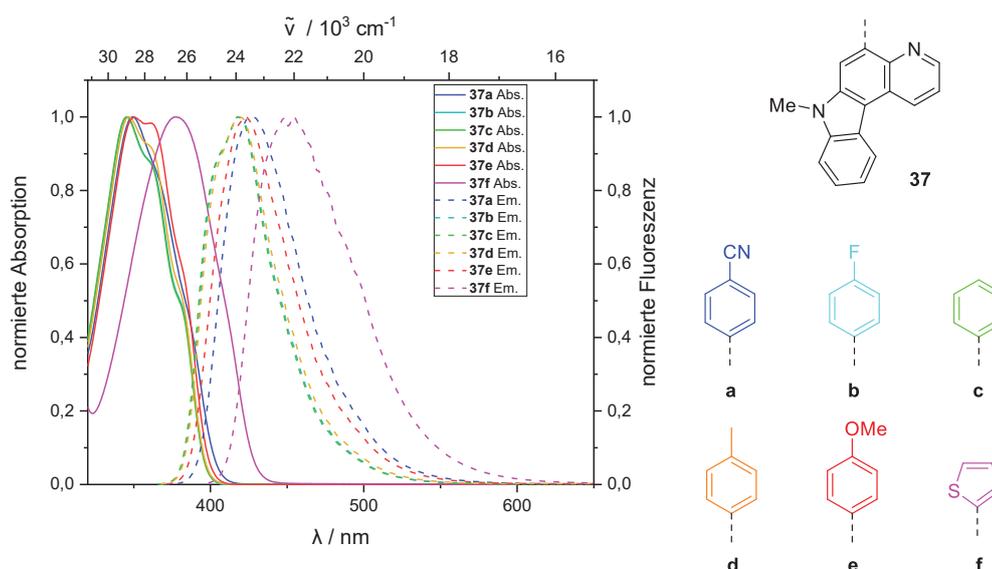
**Abbildung 29:** Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-4}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs}$ ) der Verbindung **31** in fünf Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (Aufgenommen bei  $T = 293$  K).

Die cyclisierte Verbindung **34** zeigt hingegen nahezu keine Emissionssolvatochromie, fluoresziert in Lösung jedoch tiefblau (Abbildung 30). Die Absorptionsspektren zeigen bezüglich der Maxima keine großen Unterschiede und liegen zwischen 378 und 380 nm mit Absorptionskoeffizienten  $\varepsilon$  zwischen 7200 und 7500  $M^{-1} cm^{-1}$  (Abbildung 30). Die Emissionsmaxima liegen dabei zwischen 409 und 417 nm. Eine Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  in Dichlormethan konnte in Höhe von 0.25 detektiert werden.



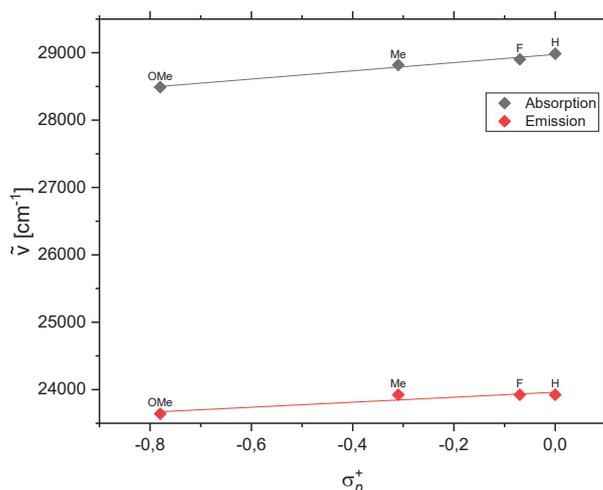
**Abbildung 30:** Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-4}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs}$ ) der Verbindung **34** in drei Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (aufgenommen bei  $T = 293$  K).

Auch die substituierten Pyrido[2,3-*c*]carbazole **37** zeigen keine Solvatochromie, jedoch fluoreszieren sie tiefblau in Lösung. Der Substituent hat dabei keinen signifikanten Einfluss auf die Absorption oder Emission. Das elektronenreiche Thiophen als Substituent sorgt jedoch für eine deutliche bathochrome Verschiebung des Absorptions- und Emissionsmaximums im Vergleich zu den Phenyl-substituierten Derivaten (Abbildung 31). Insgesamt können drei Absorptionsmaxima beobachtet werden. Die längstwelligen Absorptionsmaxima der Moleküle **37a-e** liegen dabei zwischen 345 und 351 nm, wobei das Benzonitril-substituierte Derivat **37a** stärker bathochrom verschoben ist als erwartet. Das Absorptionsmaximum von Verbindung **37f** liegt bei 378 nm. Die Absorptionskoeffizienten  $\varepsilon$  befinden sich zwischen 15700 und 20600  $M^{-1} cm^{-1}$ . Auch für die Emissionsmaxima kann kein signifikanter Einfluss der Substituenten beobachtet werden. Die Emissionsmaxima der Verbindungen **37a-e** liegen zwischen 418 und 427 nm, wobei auch hier eine ausgeprägtere bathochrome Verschiebung des Benzonitril-Derivats **37a** zu einem Emissionsmaximum bei 427 nm beobachtet werden kann. Das Emissionsmaximum von Verbindung **37f** liegt bei 448 nm. Damit können Stokes-Verschiebungen zwischen 4130 (**37f**) und 5230  $cm^{-1}$  (**37a**) in Dichlormethan ermittelt werden. Für alle Verbindungen wurden außerdem die FWHM-Werte der Emissionsbanden bestimmt. Die Bandenbreiten der Phenylsubstituierten Derivate liegen zwischen 2975 (**37b**) und 3180  $cm^{-1}$  (**37e**). Das elektronenreiche Thiophen-Derivat zeigt eine Bandenbreite von 3585  $cm^{-1}$  (**37f**).



**Abbildung 31:** Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-4}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max,abs}}$ ) der Verbindung **37** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (aufgenommen bei  $T = 293$  K).

Die experimentell bestimmten Werte der längstwelligsten Absorptions- und Emissionsbanden wurden mit den *Hammett*-Parametern  $\sigma_p$ ,  $\sigma_l$ ,  $\sigma_R$ ,  $\sigma_p^+$ , und  $\sigma_p^-$  korreliert.<sup>[110]</sup> Die *Hammett*-Gleichung stellt dabei einen Zusammenhang zwischen der Struktur und der Eigenschaft her. Diese lineare freie-Enthalpie-Beziehung (LFER) wurde von *Hammett* an unterschiedlichen Benzol-Derivaten untersucht und kann heute dazu dienen, systematische Vorhersagen für verschiedene Eigenschaften zu treffen. Laut *Taft* lässt sich die elektronische Wirkung einer Substanz in die Komponenten der induktiven ( $\sigma_I$ ) und der Resonanzwirkung ( $\sigma_R$ ) unterteilen und ermöglichen es, ein Reaktionssystem auf das Überwiegen eines der beiden Effekte hin zu überprüfen.<sup>[110]</sup> Die  $\sigma_p$ -Parameter werden gleichermaßen von diesen beiden Effekten beeinflusst. Aufgrund einer intensiven Konjugation zwischen einem elektronenziehenden Substituenten und einem elektronenreichen Reaktionszentrum oder zwischen einem elektronenschiebenden Substituenten und einem elektronenarmen Reaktionszentrum können jedoch Abweichungen von der einfachen *Hammett*-Gleichung auftreten.<sup>[111]</sup> Um diese Nichtlinearität auszugleichen, wurden durch den Einsatz geeigneter Referenzsysteme die erweiterten Substituentenparameter  $\sigma_p^+$  und  $\sigma_p^-$  entwickelt, welche den direkten Resonanzeffekt zwischen Substituent und Reaktionszentrum berücksichtigen. Die beste Übereinstimmung für die Pyridocarbazole **37** ergab sich mit den  $\sigma_p^+$ -Werten (Abbildung 32), die für Systeme ermittelt wurden, bei denen die Substituenten mit dem Reaktionszentrum in Konjugation stehen und eine positive Ladung delokalisiert werden kann ( $\lambda_{\text{max,abs}} = 610 \sigma_p^+ + 28976$ ,  $r^2 = 0.984$ ,  $\lambda_{\text{max,em}} = 371 \sigma_p^+ + 23960$ ,  $r^2 = 0.858$ ). Nach Entfernen des Cyano-Derivats konnte das Bestimmtheitsmaß für die Korrelation der Absorption von  $r^2 = 0.079$  auf  $r^2 = 0.984$  gesteigert werden. Der Wert für die Emissionskorrelation stieg von  $r^2 = 0.158$  auf  $r^2 = 0.858$ .



**Abbildung 32:** Lineare Korrelation der Absorptions- (graue Raute) und Emissionsmaxima (rote Raute) der Pyridocarbazole **37** gegen die *Hammett*-Parameter  $\sigma_p^+$ .

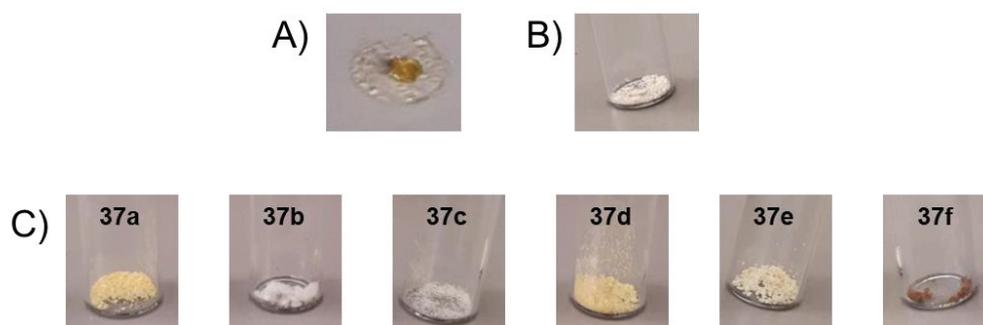
Die Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  liegt, je nach Substituent, in Dichlormethan zwischen 0.26 (**37f**) und 0.38 (**37a** und **37e**). In der untenstehenden Tabelle 18 sind die erhaltenen Werte zusammengefasst.

**Tabelle 18:** Absorptions- und Emissionscharakteristika der Pyridocarbazole **37**.

Verbindung	$\lambda_{\text{max(Abs.)}}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\text{max(Em.)}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	FWHM-Werte [ $\text{cm}^{-1}$ ]
<b>37a</b>	251 (30600), 280 (37700), 349 (20600)	427 (0.38)	5230	3155
<b>37b</b>	251 (35500), 282 (38600), 346 (16500)	418 (0.32)	4980	2975
<b>37c</b>	252 (34300), 281 (37200), 345 (16000)	418 (0.32)	5060	2990
<b>37d</b>	253 (35000), 283 (37400), 347 (16400)	418 (0.33)	4900	3075
<b>37e</b>	253 (32900), 283 (34000), 351 (15700)	423 (0.38)	4850	3180

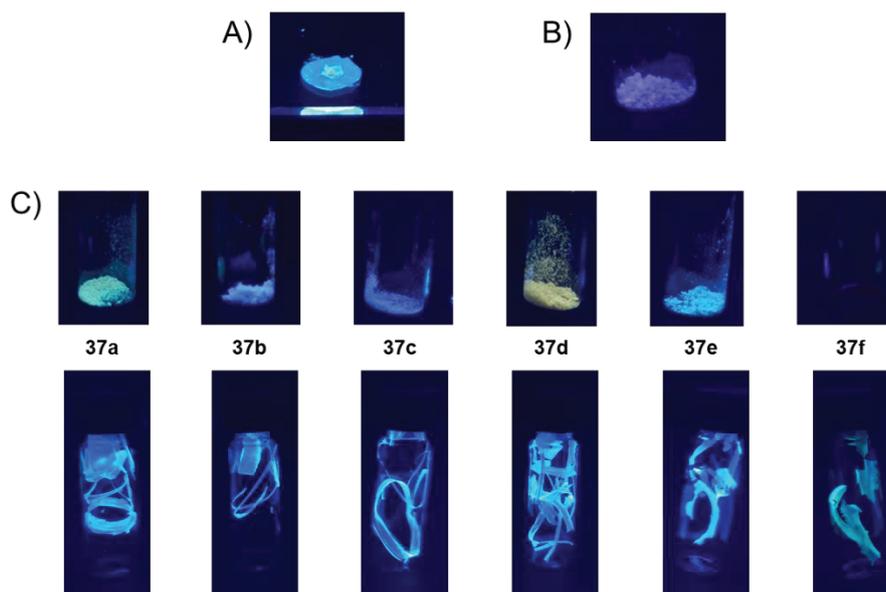
Verbindung	$\lambda_{\max(\text{Abs.})}[\text{nm}]$ ( $\epsilon$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	FWHM-Werte [ $\text{cm}^{-1}$ ]
<b>37f</b>	260 (31100), 290 (29400), 378 (19800)	448 (0.26)	4130	3585

Die synthetisierte Verbindung **31** liegt als beiges Harz vor, wohingegen Verbindungen **34** und **37** als farblose bis braune Feststoffe vorliegen (Abbildung 33). Dabei liegen die Phenyl-substituierten Pyridocarbazole (**37a-e**) im Bereich von farblos bis beige und nur das elektronenreiche Thiophen-Derivat (**37f**) zeigt sich als brauner Feststoff.



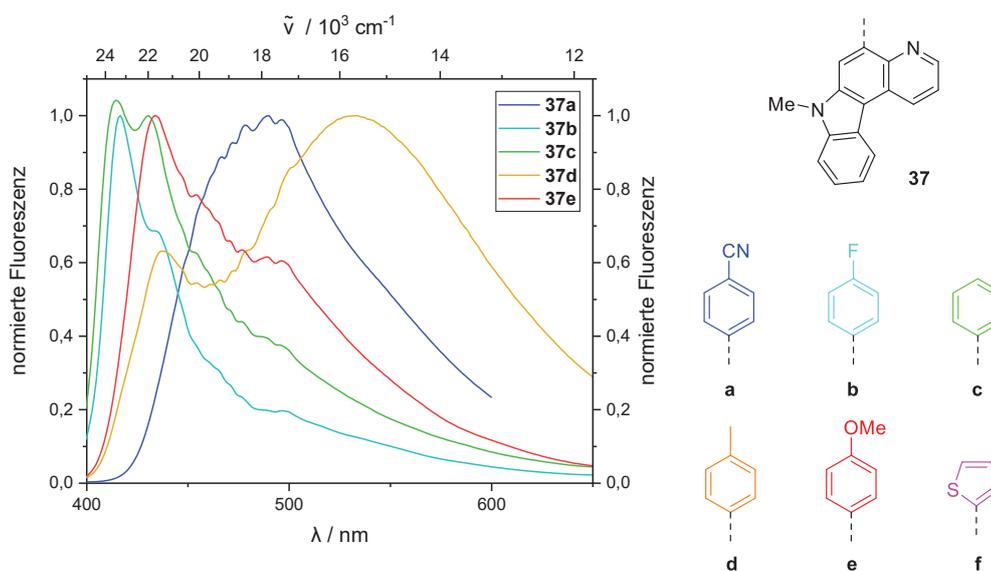
**Abbildung 33:** Festkörperaufnahmen unter Tageslicht der Verbindung A) **31**, B) **34** und C) **37**.

Einige der synthetisierten Verbindungen zeigen zusätzlich Festkörperlumineszenz und emittieren in einer PMMA-Matrix. Während das Emissionsmaximum für Verbindung **31** bei 428 nm liegt und eine Quantenausbeute  $\Phi_F$  von lediglich 0.03 detektiert werden konnte (Abbildung 34 A), zeigt die cyclisierte Verbindung **34** ein Emissionsmaximum bei 414 nm und eine Quantenausbeute  $\Phi_F$  von 0.08 (Abbildung 34 B).



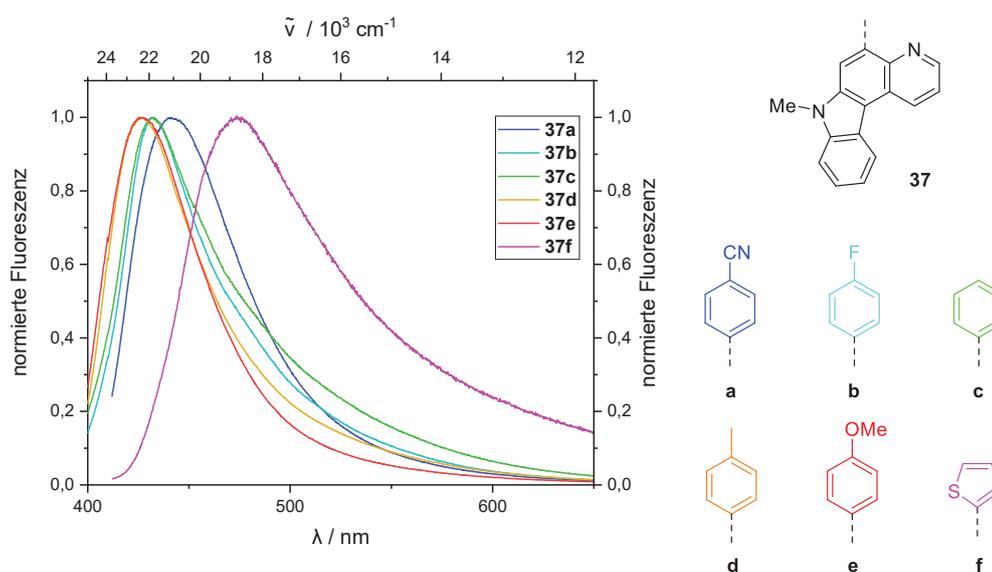
**Abbildung 34:** Festkörperemission unter UV-Licht ( $\lambda_{exc} = 365$  nm) der Verbindungen A) **31**, B) **34** und C) **37** (untere Fotos in PMMA-Matrix).

Die Emission im Festkörper lieferte bei den Pyridocarbazolen **37** unerwartete Ergebnisse. Die aufgenommenen Emissionsspektren zeigten teilweise zwei unterschiedlich ausgeprägte Emissionsmaxima. Besonders das Derivat **37d** sticht dabei heraus (Abbildung 35). Das Spektrum des Thiophen-Derivats **37f** wurde nicht abgebildet, da die Quantenausbeute für verlässliche Aufnahmen zu gering detektiert wurde. Eine Erklärung für das Auftreten der zweifachen Emissionsmaxima konnte nicht gefunden werden. Eine Excimerbande konnte jedoch ausgeschlossen werden, da bei Aufnahmen in konzentrierteren Lösungen keine zweite Bande detektiert wurde.



**Abbildung 35:** Emission im Festkörper der Verbindungen **37** ( $T = 293$  K).

Neben der Emission im Festkörper, bei denen Quantenausbeuten  $\Phi_F$  zwischen 0.01 (**37f**) und 0.10 (**37b**) ermittelt wurden, konnte bei den Pyridocarbazolen **37** auch eine Emission in einer PMMA-Matrix detektiert werden. Der Anteil von **37** im Polymerfilm betrug jeweils 10 Gew.%. Die Emissionsmaxima liegen dabei zwischen 427 (**37d** und **37e**) und 441 nm (**37a**), sowie für das elektronenreiche Thiophen-Derivat **37f** bei 474 nm (Abbildung 34 und Abbildung 36). Sie weisen dabei nur ein Emissionsmaximum auf. In der PMMA-Matrix eingebettet, konnten außerdem erhöhte Werte für die Quantenausbeute  $\Phi_F$  erhalten werden. Diese liegen zwischen 0.03 (**37f**) und 0.36 (**37a** und **37e**).



**Abbildung 36:** Emission in PMMA-Matrix der Verbindungen **37** ( $T = 293$  K).

Die Pyridocarbazole **37** wurden zusätzlich auf ihre AIE(E)-Eigenschaften getestet. Ein augenscheinlicher Effekt konnte jedoch nicht beobachtet werden. Die oben genannten Werte sind in der untenstehenden Tabelle 19 zusammengefasst.

**Tabelle 19:** Quantenausbeute und Emissionsmaximum der Verbindung **37** in einer PMMA-Matrix.

Verbindung	Quantenausbeute $\Phi_F$	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm]
<b>37a</b>	0.36	441
<b>37b</b>	0.25	432
<b>37c</b>	0.23	432
<b>37d</b>	0.31	427
<b>37e</b>	0.36	427
<b>37f</b>	0.03	474

### 3.4.5 Quantenchemische Betrachtungen

Die Ergebnisse der photophysikalischen Messungen sollten zusätzlich mit TD-DFT-Rechnungen erklärt werden. Zunächst wurden die Geometrien des elektronischen Grundzustandes und des ersten angeregten Zustands mit *Gaussian16*<sup>[80]</sup> unter Verwendung des PBE1PBE-Funktional<sup>[81]</sup> und des 6-31G\*\*<sup>[83]</sup>-Basissatzes in Gasphase und anschließend in Anwesenheit eines selbstkonsistenten Lösungsmittel-Reaktionsfeldes (SCRF; Polarizable Continuum Model (PCM)<sup>[84]</sup>) für Dichlormethan optimiert. Mittels numerischer Frequenzanalyse wurden alle Minimumstrukturen eindeutig zugeordnet.

Die Berechnungen zeigen dabei, dass die längstwelligen Absorptionsbanden der Pyridocarbazole **37** als HOMO → LUMO-Übergänge charakterisiert werden können. Im Allgemeinen stimmen die berechneten und experimentellen Werte der längstwelligen Absorptionsbanden mit Differenzen zwischen 0.03 eV (**37f**) und 0.19 eV (**37a**) gut überein (Tabelle 20). Auch die weiteren berechneten Absorptionsbanden stimmen überwiegend mit den experimentell bestimmten Werten überein.

**Tabelle 20:** Experimentelle Absorptionsbanden und TD-DFT berechnete Absorptionsmaxima der Verbindung **37** in Dichlormethan (PBE1PBE/6-31G\*\*).

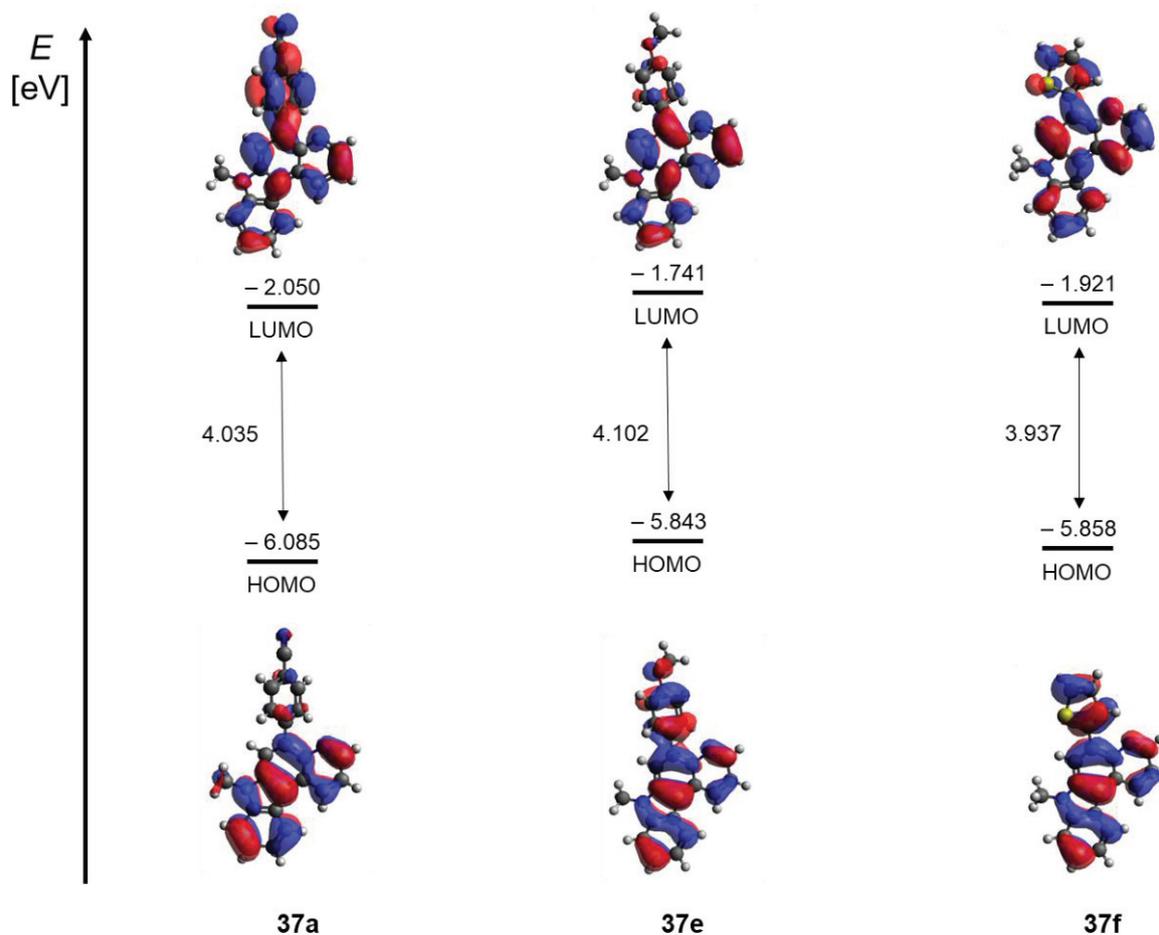
Verbindung	$\lambda_{\max(\text{abs.})}$ [nm] ( $\epsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\max(\text{abs.})} - \lambda_{\max,\text{ber.}}$ [eV]
<b>37a</b>	349 (20600)	369	HOMO→LUMO (95 %)	0.2578	0.19
	280 (37700)	293	HOMO-1→LUMO+1 (77 %)	0.0646	0.20
	251 (30600)	274	HOMO→LUMO+2 (61 %) HOMO-3→LUMO (20 %)	0.3655	0.41
<b>37b</b>	346 (16500)	357	HOMO→LUMO (95 %)	0.2234	0.11
	282 (38600)	277	HOMO→LUMO+1 (83 %)	0.5440	0.08
	251 (35500)	267	HOMO-1→LUMO+1 (64 %)	0.0921	0.30

## Allgemeiner Teil

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{abs.})}$ [nm] ( $\epsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\max(\text{abs.})} -$ $\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [eV]
			HOMO-3→LUMO (11 %)		
<b>37c</b>	345 (16000)	356	HOMO→LUMO (95 %)	0.2254	0.12
	281 (37200)	277	HOMO→LUMO+1 (84 %)	0.5551	0.06
	252 (34300)	267	HOMO-1→LUMO+1 (95 %)	0.1006	0.28
<b>37d</b>	347 (16400)	358	HOMO→LUMO (95 %)	0.2914	0.05
	283 (37400)	278	HOMO→LUMO+1 (82 %)	0.5455	0.08
	253 (35000)	268	HOMO→LUMO+2 (66 %) HOMO-4→LUMO (16 %)	0.1044	0.27
<b>37e</b>	351 (15700)	366	HOMO→LUMO (95 %)	0.3883	0.14
	283 (34000)	284	HOMO→LUMO+1 (48 %) HOMO-3→LUMO (26 %)	0.2815	0.01
	253 (32900)	269	HOMO→LUMO+2 (79 %)	0.1108	0.29
<b>37f</b>	378 (19800)	381	HOMO→LUMO (95 %)	0.4585	0.03
	290 (29400)	288	HOMO→LUMO+1 (91 %)	0.4008	0.03

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{abs.})}$ [nm] ( $\varepsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max, \text{ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\max(\text{abs.})} -$ $\lambda_{\max, \text{ber.}}$ [eV]
	260 (31100)	278	HOMO→LUMO+2 (32 %) HOMO-2→LUMO (21 %)	0.1107	0.31

Je nach Substituent an der 5-Position, verteilt sich die Koeffizientendichte im HOMO und LUMO unterschiedlich auf dem Molekül. Im Fall des Benzonitril-Derivats **37a**, verteilt sich die Koeffizientendichte im HOMO auf der Pyridocarbazol-Einheit und nur wenig auf dem Substituenten in 5-Position. Im LUMO hingegen liegt die Koeffizientendichte nicht nur auf der Pyridocarbazol-Einheit, sondern ebenfalls auf dem Benzonitril Substituenten (Abbildung 37). Das Anisol-Derivat (**37e**) zeigt im HOMO eine Koeffizientendichteverteilung über das gesamte Molekül. Im LUMO liegt die Koeffizientendichte vermehrt auf der Pyridocarbazol-Einheit und der Anisol Substituent ist so gut wie nicht mehr beteiligt. Aus dem *Kohn-Sham*-Diagramm wird ersichtlich, dass die Übergänge für die Verbindungen **37a** und **37e** eine Mischung aus einem LE-Charakter mit einem CT-Anteil aufweisen. Für die Verbindung **37f** verteilt sich die Koeffizientendichte sowohl im HOMO als auch im LUMO über das gesamte Molekül. Es kann in diesem Fall von einem vollständigen LE-Charakter ausgegangen werden. Dies spiegelt sich auch in den durchgeführten Experimenten wider, da keine bzw. nur eine minimal ausgeprägte Solvatochromie beobachtet werden kann. Außerdem geben die Rechnungen wieder, dass der Abstand zwischen HOMO und LUMO mit zunehmendem Elektronenreichtum des Substituenten kleiner wird, was sich in einer bathochromen Verschiebung der Absorptionsbande widerspiegelt. Dabei bildet die Verbindung **37a** eine Ausnahme mit einem etwas kleineren HOMO-LUMO Abstand als Verbindung **37e**. In den durchgeführten Experimenten wurde jedoch ebenfalls beobachtet, dass Verbindung **37a** eine bathochromere Verschiebung aufweist (vgl. Kapitel 3.4.4).



**Abbildung 37:** Berechnete *Kohn-Sham* Grenzorbitale (HOMO und LUMO) der Verbindungen **37a**, **37e** und **37f** (PBE1PBE/6-31G\*\*, PCM CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

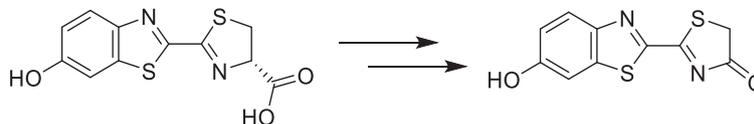
Bei den durchgeführten Berechnungen zur Fluoreszenz führte das PBE1PBE-Funktional zu sehr guten Ergebnissen. Es sind Unterschiede von 0.05 eV und 0.28 eV zwischen den berechneten und experimentellen Daten zu verzeichnen (Tabelle 21). Dabei zeigen die Berechnungen für Verbindung **37a**, dass eine deutlich stärker bathochrom verschobene Bande vorliegt. Dieser Trend konnte experimentell ebenfalls beobachtet werden. Für die Verbindungen **37** wurde ebenfalls das nicht relaxierte Lösungsmittel-Reaktionsfeld im Grundzustand berücksichtigt ( $\lambda_{\max(\text{Em.}),\text{ber.solv.}}$ ). Die Abweichungen zu den experimentellen Werten liegen dabei etwas höher. Auch bei der genaueren Betrachtung des Einflusses der Solvatationshülle zeigt Verbindung **37a** eine deutlich bathochromere Verschiebung, als das Experiment ergab.

**Tabelle 21:** Vergleich der experimentellen und berechneten (PBE1PBE/6-31G\*\*) Werte der Fluoreszenz für die Pyridocarbazole **37**.

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm]	$\lambda_{\max(\text{Em.}),\text{ber.}}$ [nm]	$\lambda_{\max(\text{Em.}),\text{ber.solv.}}$ [nm]	$\Delta \lambda_{\max(\text{Em.}) - \lambda_{\max,\text{ber.}}}$ [eV]	$\Delta \lambda_{\max(\text{Em.}) - \lambda_{\max,\text{ber.solv.}}$ [eV]
<b>37a</b>	427	458	525	0.20	0.54
<b>37b</b>	418	428	439	0.07	0.14
<b>37c</b>	418	425	436	0.05	0.12
<b>37d</b>	418	436	451	0.13	0.22
<b>37e</b>	423	467	497	0.28	0.44
<b>37f</b>	448	471	485	0.14	0.21

### 3.4.6 Biologische Aktivität

Um die Inhibierung der Reproduktion bzw. Zellteilung von *Toxoplasma gondii* zu testen, wurde ein Luciferase Assay durchgeführt. Dabei wurden menschliche Fibroblasten der Vorhaut (HS27 Zelllinie) kultiviert und mit der zu testenden Substanz versetzt. Anschließend wurden frisch kultivierte *Toxoplasma gondii*, die Luciferin enthalten, zugesetzt und erneut kultiviert. Durch Kontakt mit Luft wird das Luciferin zu Oxyluciferin oxidiert, welches Biolumineszenz zeigt (Schema 52).



**Schema 52:** Reaktion von Luciferin zu Oxyluciferin.

Die Emission wurde detektiert und darüber wurde quantifiziert, wie aktiv die eingesetzte Substanz die Reproduktion bzw. Zellteilung inhibiert. Für die Quantifizierung der Zellviabilität wurde ein MTT-Assay benutzt (vgl. Kapitel 3.3.7).

Einige der untersuchten Pyridocarbazole **37** zeigten trotz starker Verdünnung eine Kristallbildung innerhalb des Zellmediums. Erste Ergebnisse zur Aktivität und Zytotoxizität

konnten für einige der Substanzen jedoch erhalten werden. Für die Derivate **37d** und **37e** konnte bereits ein erster IC<sub>50</sub>- und CC<sub>50</sub>-Wert bestimmt werden. Dabei konnte vor allem das Derivat **37e** eine Aktivität von 1.17 µM aufweisen. Verbindung **37d** zeigt etwas weniger Aktivität mit einem Wert von 5.17 µM. Beide Substanzen liegen im Bereich über 40 µM bei den Zytotoxizitätsmessungen. In einem ersten Experiment konnte für Verbindung **37a** eine Aktivität von 1.39 µM ermittelt werden, die Untersuchungen zur Zytotoxizität stehen noch aus.

**Tabelle 22:** Aktivitäts- und Zytotoxizitätsmessungen der Pyridocarbazole **37**.

<b>Verbindung</b>	<b>IC<sub>50</sub> [µM]</b>	<b>CC<sub>50</sub>[µM]</b>
<b>Berberin</b>	0.94 ± 0.48	> 400 ± 0
<b>37a</b>	1.39	n.A.
<b>37b</b>	Keine Inhibierung	-
<b>37c</b>	Keine Inhibierung	-
<b>37d</b>	5.17	>40
<b>37e</b>	1.17	>40
<b>37f</b>	n.A.	n.A.

Um weitere Untersuchungen zur Aktivität der Pyrido[2,3-c]carbazole durchzuführen, sollte der Fokus im Folgenden auf einer besseren Löslichkeit der Substanzen liegen.

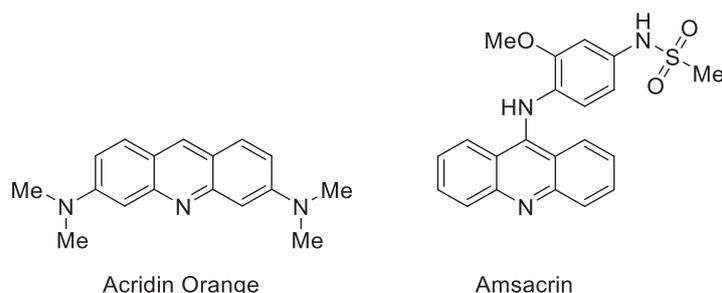
### 3.4.7 Fazit

Mittels einer Kombination aus *Sonogashira*- und *Negishi*-Kupplung konnte 2-Ethynylpyridin **31** synthetisiert werden. Daran anschließend konnte, analog zu Indolo[3,2-*a*]phenazinen eine Gold-katalysierte Cycloisomerisierung durchgeführt werden, um das Produkt anschließend in einer konvergenten *ipso*-Iodierungs-*Suzuki*-Kupplungs (KIIS)-Ein-Topf-Sequenz einzusetzen. Dabei konnten sechs neue Pyrido[2,3-*c*]carbazole **37** in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden. Die photophysikalischen Eigenschaften wurden in Lösung und im Festkörper untersucht. Das 2-Ethynylpyridin **31** zeigte eine schwache Emissionssolvatochromie im blauen Bereich. Es konnte eine Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  von 0.13 in Dichlormethan bestimmt werden. Die cyclisierte Verbindung **34** zeigte nahezu keine Emissionssolvatochromie, die Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  konnte in Höhe von 0.25 in Dichlormethan ermittelt werden. Die Pyrido[2,3-*c*]carbazole **37** zeigen in Lösung ebenfalls keine Solvatochromie, der Substituent in 5-Position hat keinen signifikanten Einfluss auf die Emissionsfarbe. Die experimentell bestimmten Absorptions- und Emissionsmaxima haben eine *Hammett*-Korrelation mit dem Parameter  $\sigma_p^+$  aufgezeigt, der für Systeme spricht, bei denen die Substituenten mit dem Reaktionszentrum in Konjugation stehen und eine positive Ladung delokalisiert werden kann. Es konnten *Stokes*-Verschiebungen von bis zu 5230  $\text{cm}^{-1}$  (**37a**) ermittelt werden. Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  in Dichlormethan konnten zwischen 26 und 38 % bestimmt werden. Die durchgeführten TD-DFT Rechnungen haben einen LE-Charakter mit einem gewissen CT-Anteil ergeben. Die synthetisierten Pyrido[2,3-*c*]carbazole **37** liegen als farblose bis braune Feststoffe vor, die zumeist blau emittieren. Die maximale Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  im Festkörper beträgt 0.10 und eingebettet in einer PMMA-Matrix 0.36. Einige der Verbindungen wurden auf die antiparasitären Eigenschaften gegen *Toxoplasma gondii* getestet. Dabei konnte Verbindung **37e** als besonders aktiv und gering zytotoxisch identifiziert werden.

### 3.5 Arbeiten zu Indolo[3,2-*a*]acridinen

#### 3.5.1 Literaturübersicht

Bei den Indolo[3,2-*a*]acridinen handelt es sich um einen an das Acridingerüst anellierten Indolkörper. Damit gehören sie zur Unterklasse der weit verbreiteten Acridine, die nicht nur als Strukturmotiv in Farbstoffen wie Acridin Orange oder Acridin Gelb vorkommen, sondern darüber hinaus verschiedene medizinische Eigenschaften aufweisen.<sup>[112]</sup> Durch die Fähigkeit, in die DNA interkalieren zu können und zusätzliche Eigenschaften wie die Inhibierung von Topoisomerase und Telomerase, die Blockierung des Zell Cyclus und die Interaktion mit dem *p*-Glycoprotein, bildet das Strukturmotiv des Acridins einen berechtigten Ansatz für die Antikrebschemotherapie (Abbildung 38).<sup>[113]</sup> Zusätzlich zeigen Acridin-Derivate antibakterielle<sup>[114]</sup> sowie Antimalaria-<sup>[115]</sup>Eigenschaften und kommen außerdem in der Behandlung von Alzheimer zur Geltung.<sup>[116]</sup>

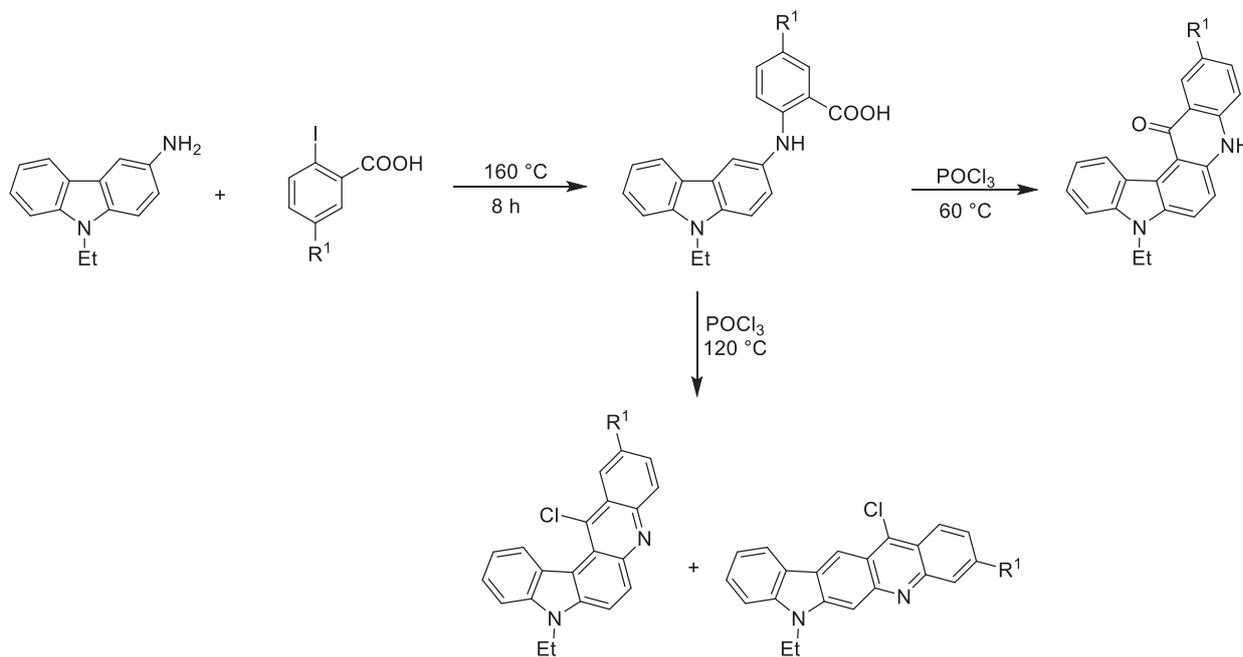


**Abbildung 38:** Struktur von ausgewählten Acridinen.

Über die Synthese von Indolo[3,2-*a*]acridinen wurde bisher wenig berichtet. Andere Verknüpfungsmuster sowie Spiro-Verbindungen sind in der Literatur hingegen häufiger zu finden.<sup>[117]</sup> So wurden seit 2011 diverse Publikationen veröffentlicht, in denen Indoloacridine als Leitstruktur für phosphoreszierende OLEDs (PhOLEDs, engl. phosphorescence organic light-emitting diodes) gehandelt wurden.<sup>[118]</sup> Neuesten Quellen nach bieten Indoloacridine ebenfalls die Möglichkeit als TADF (engl. thermally activated delayed fluorescence) Emitter mit einer Quantenausbeute von 99 % Anwendung zu finden.<sup>[119]</sup> Eine gewisse Aktivität gegen verschiedene Leukämie- und Lungenkarzinom-Zelllinien wurde bei einem Indolo[2,3-*a*]acridin festgestellt, welches über eine *Fischer-Indol* Synthese hergestellt werden konnte.<sup>[120]</sup>

Die Synthese von Indolo[3,2-*a*]acridinen wurde erstmals 2009 publiziert.<sup>[121]</sup> Dabei wurde ausgehend von 3-Amino-9-ethylcarbazol mit verschiedenen *o*-Iodbenzoesäuren zunächst eine *Ullmann-Goldberg* Kondensation durchgeführt. Eine anschließende intramolekulare *Friedel-Crafts*-Cyclisierung mit Phosphoroxychlorid lieferte unter milden Konditionen das entsprechende 5,8-Dihydroacridinon. Die Verwendung von höheren Temperaturen resultierte in der Chlorierung des Carbonyls und anschließender Rearomatisierung wodurch das

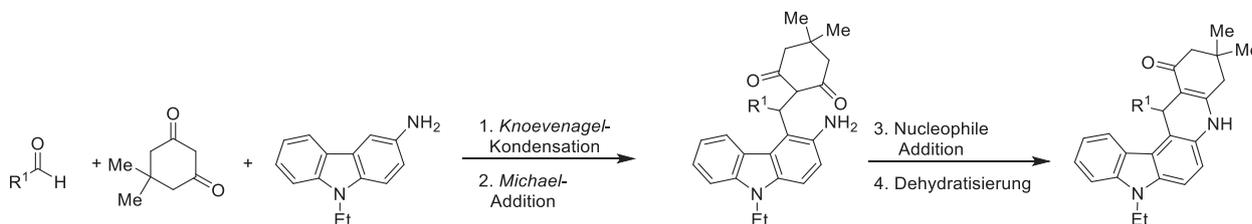
Indolo[3,2-*a*]acridin und als Nebenprodukt ein Indolo[2,3-*b*]acridin erhalten wurde (Schema 53).



**Schema 53:** Synthese von Indolo[3,2-*a*]acridinen mittels *Ullmann-Goldberg*-Kondensation und *Friedel-Crafts*-Cyclisierung.

Die Methode konnte zusätzlich auf 3-Hydroxy-9-ethylcarbazole übertragen werden, was Chromencarbazole als Produkte lieferte.

Ein paar Jahre später wurde eine Drei-Komponenten-Ein-Topf-Synthese vorgestellt, die Indolo[3,2-*a*]acridinone mit hoher Regioselektivität unter katalysatorfreien Bedingungen ermöglicht.<sup>[122]</sup> Ausgehend von einem aromatischen Aldehyd und Dimedon findet dabei zunächst eine *Knoevenagel*-Kondensation statt, auf die eine *Michael*-Addition mit 3-Amino-9-ethylcarbazol folgt. Die nucleophile Addition des freien Amins und anschließende Dehydratisierung liefert die gewünschten Indolo[3,2-*a*]acridinone (Schema 54).

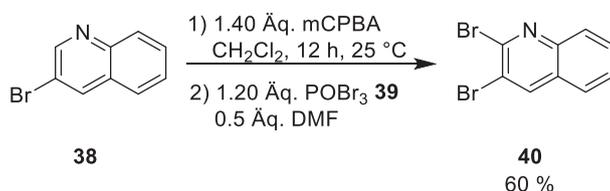


**Schema 54:** Synthese von Indolo[3,2-*a*]acridinonen.

Im Folgenden wird eine neue Syntheseroute zur Darstellung von Indolo[3,2-*a*]acridinen vorgestellt.

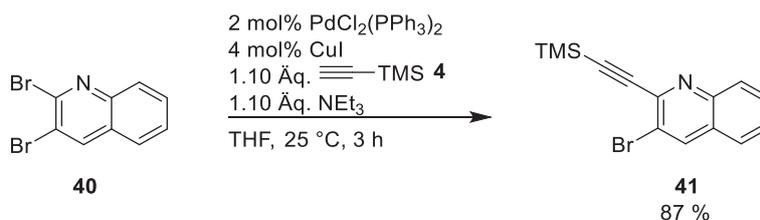
### 3.5.2 Synthese

Für die Synthese der Indolo[3,2-*a*]acridine wurden zunächst die entsprechenden 3-Ethynylchinoline dargestellt, die dann im Folgenden in Anlehnung an die 3-Ethynylchinoxaline in einer Gold-katalysierten Cycloisomerisierungsreaktion weiter umgesetzt werden sollten. Wie bei den 2-Ethynylpyridinen, sollte auch bei den 3-Ethynylchinolinen mittels einer *Sonogashira*- und *Negishi*-Kupplung das gewünschte Produkt erhalten werden. Dazu musste zunächst 2,3-Dibromchinolin als Startmaterial synthetisiert werden. Ausgehend von 3-Bromchinolin (**38**) konnte das gewünschte Produkt, durch Aktivierung mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (mCPBA), über ein *Vilsmeier*-Reagenz mit Phosphoroxytribromid (**39**) in Ausbeuten von 60 % erhalten werden (Schema 55).<sup>[123]</sup> Dabei ist zu beachten, dass mehrere kleine Ansätze, die vereinigt säulenchromatographisch gereinigt wurden, eine höhere Ausbeute erbrachten als ein großer Ansatz.



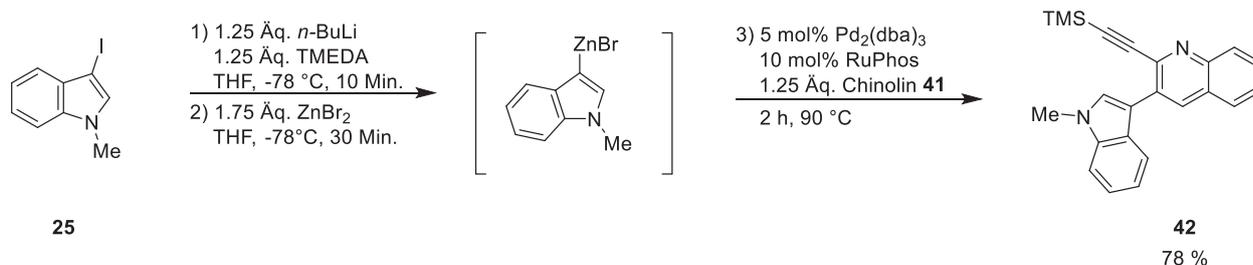
**Schema 55:** Synthese des 2,3-Dibromchinolins (**40**).

Im nächsten Schritt wurde die *Sonogashira*-Reaktion analog zu den 2-Ethynylpyridinen durchgeführt (Schema 56). Das gewünschte Produkt konnte in einer Ausbeute von 87 % erhalten werden.



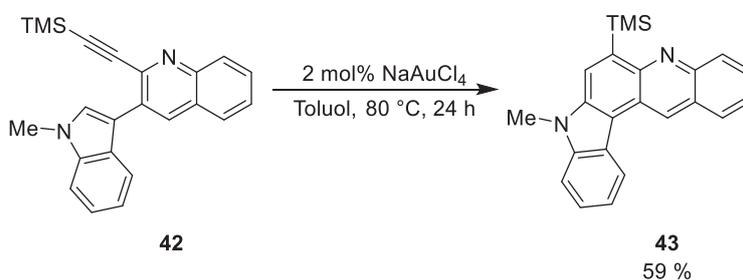
**Schema 56:** *Sonogashira*-Reaktion zum 2-Ethynylchinolin (**41**).

Auch der Versuch einer *Negishi*-Kupplung analog zu den 2-Ethynylpyridinen lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 78 % (Schema 57).



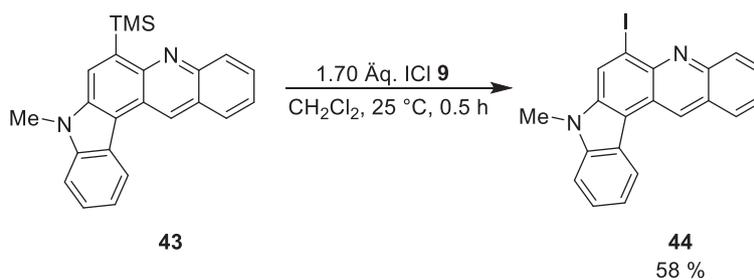
**Schema 57:** Negishi-Kupplung von 3-Iod-1-methylindol (**25**) und 3-Ethynylchinolin (**41**).

Im weiteren Verlauf wurde auch für diese Substanzklasse die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung durchgeführt und das gewünschte Indolo[3,2-*a*]acridin (**43**) wurde in einer Ausbeute von 59 % erhalten (Schema 58).



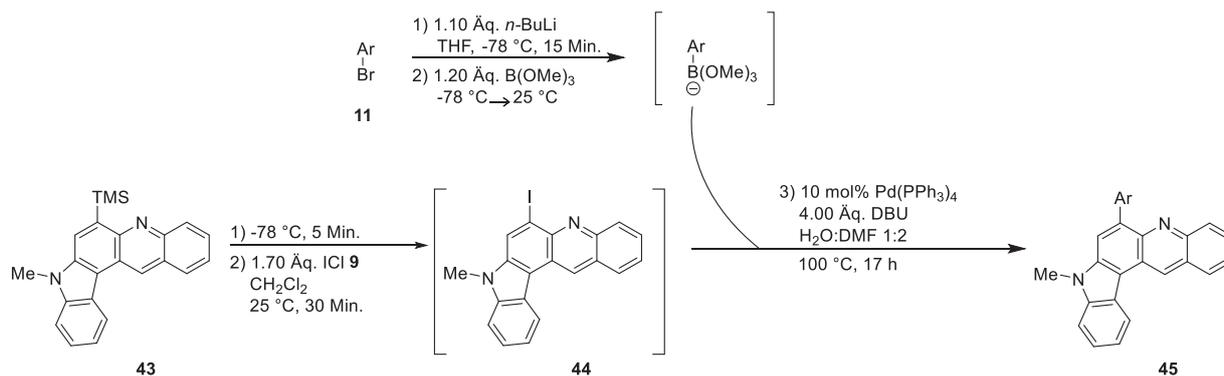
**Schema 58:** Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von 2-Ethynylchinolin **42**.

Die darauffolgende *ipso*-Substitution mit Iodmonochlorid (**9**) lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 58 % (Schema 59). Anders als die zuvor beschriebenen analogen Pyridocarbazole **35**, ist das iodierte Indoloacridin **44** in den gängigsten Lösungsmitteln gut löslich.



**Schema 59:** *ipso*-Substitution zum Iod-indolo[3,2-*a*]acridin (**44**).

Im Folgenden wurde die konvergente Ein-Topf-Sequenz zur Einbringung verschiedener Substituenten an der 6-Position durchgeführt. Dazu wurde die Reaktion analog zu den Indolophenazinen durchgeführt (Schema 60).

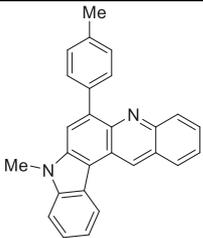
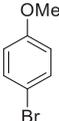
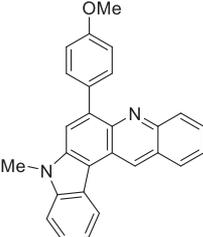
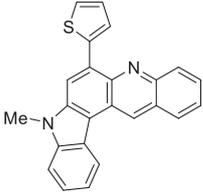


**Schema 60:** Erweiterte BLEBS-Ein-Topf-Sequenz mit Indoloacridinen **43**.

Insgesamt konnten damit sechs Derivate der substituierten Indoloacridine **45** mit Ausbeuten zwischen 37 und 68 % dargestellt werden. Dabei wurden sowohl elektronenziehende und -schiebende Substituenten eingebracht, als auch Thiophen als Heterocyclus (Tabelle 23). Auch bei den Indoloacridinen **45** wurde, ähnlich wie bei den Pyridocarbazolen **37**, das Benzonitril-Derivat **45a** in der geringsten Ausbeute von 37 % erhalten. In einem ähnlichen Ausbeutebereich befinden sich die elektronenreichen Derivate **45e** und **45f**. Die Derivate **45b-45d** wurden mit 57-68 % in deutlich höheren Ausbeuten erhalten.

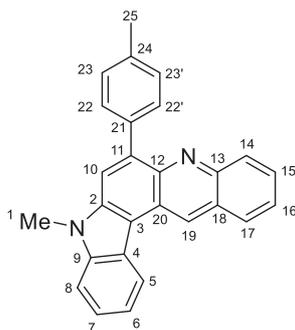
**Tabelle 23:** Synthetisierte Indoloacridine **45**.

Eintrag	Arylbromid 11	Indoloacridin 45	Ausbeute [%]
1	<p><b>11m</b></p>	<p><b>45a</b></p>	37
2	<p><b>11b</b></p>	<p><b>45b</b></p>	61
3	<p><b>11k</b></p>	<p><b>45c</b></p>	68

Eintrag	Arylbromid 11	Indoloacridin 45	Ausbeute [%]
4	 <b>11l</b>	 <b>45d</b>	57
5	 <b>11n</b>	 <b>45e</b>	38
6	 <b>11d</b>	 <b>45f</b>	38

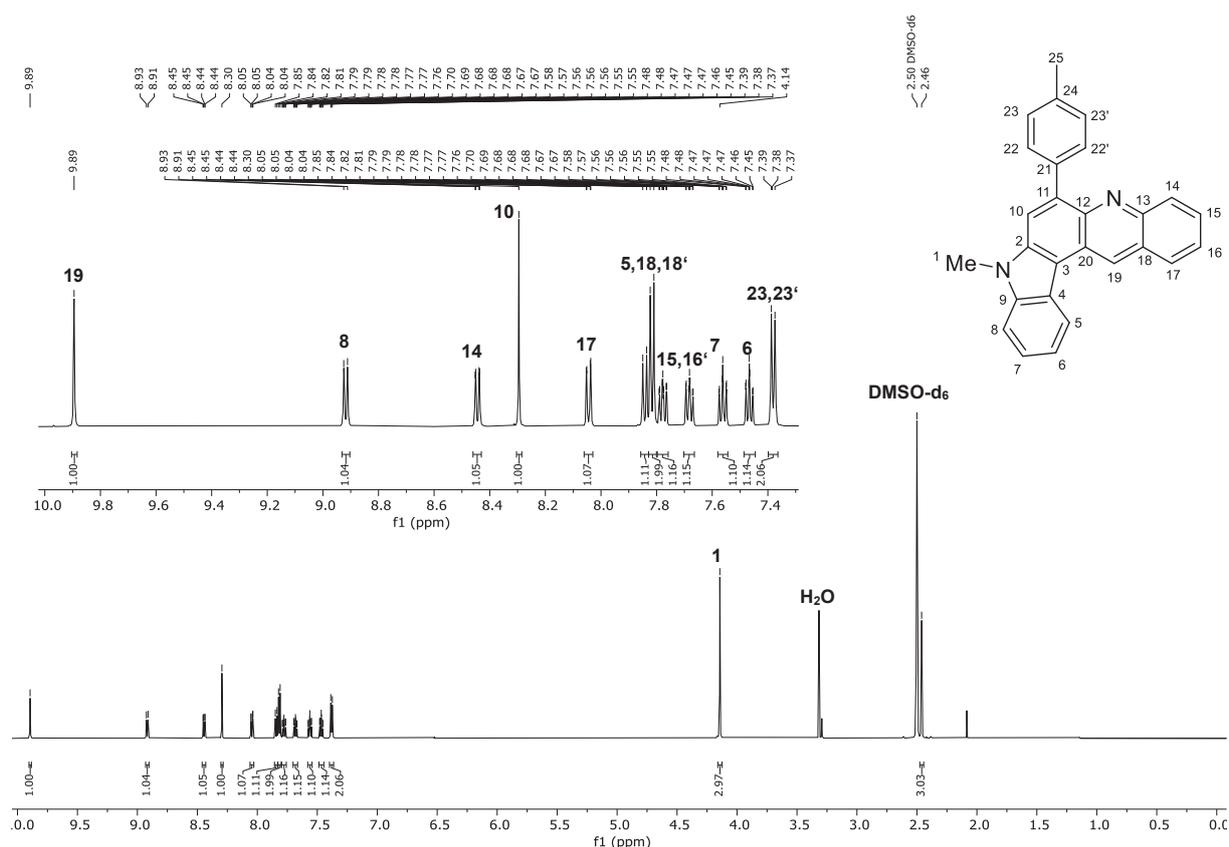
### 3.5.3 Strukturaufklärung

Die Strukturen der Indolo[3,2-*a*]acridine **45** wurden durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie sowie 2D-NMR-Experimente und Massenspektrometrie eindeutig zugeordnet und die molekulare Zusammensetzung wurde durch Verbrennungsanalysen oder hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt. Die synthetisierten Verbindungen liegen bei Raumtemperatur als Feststoffe mit hohen Schmelzpunkten vor. Im Folgenden soll beispielhaft das Derivat **45d** charakterisiert werden. Dazu wurden die Signale der NMR-Spektren nach dem Lokantensatz aus Abbildung 39 benannt.



**Abbildung 39:** Lokantensatz von 8-Methyl-6-(*p*-tolyl)-8*H*-indolo[3,2-*a*]acridin (**45d**).

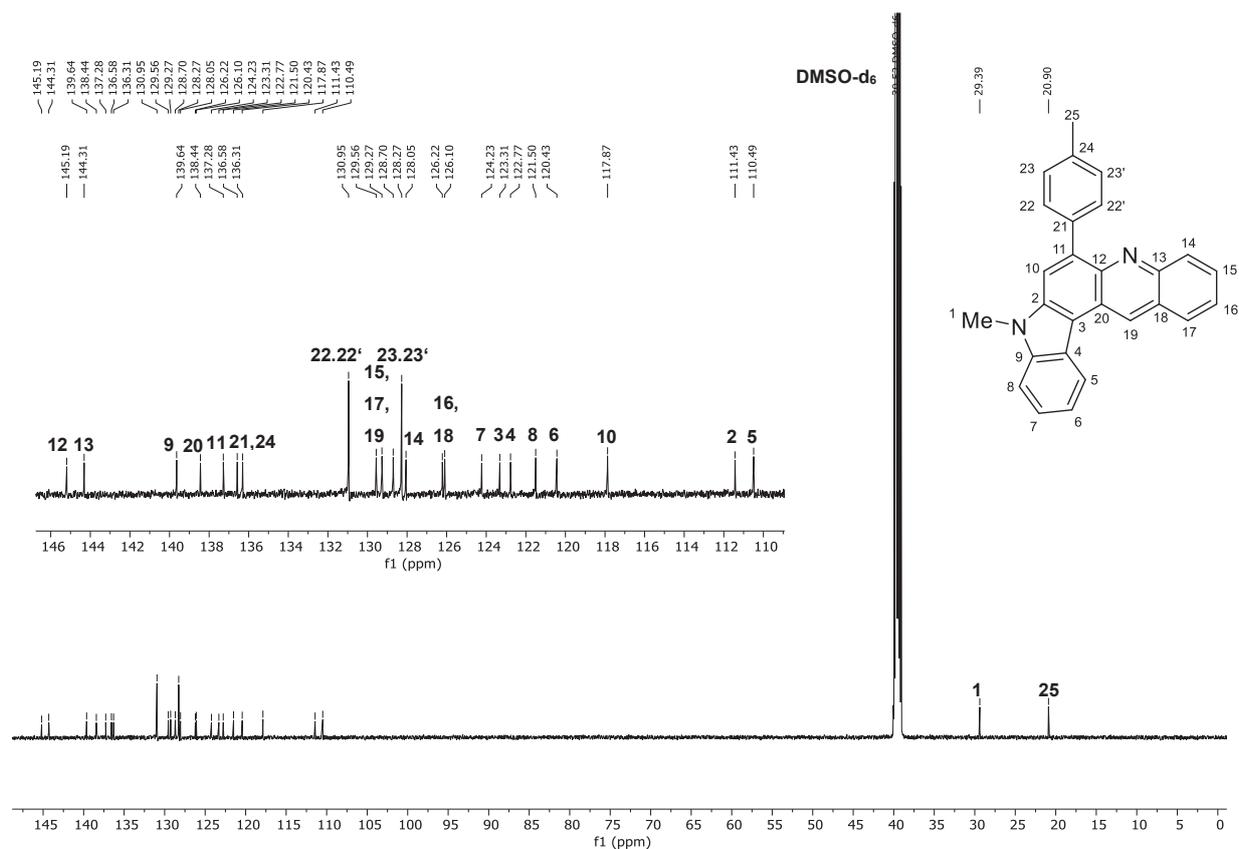
Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist die erwartete Anzahl an Signalen auf. Das Singulett bei  $\delta$  2.46 mit einer Intensität von drei kann der Methylgruppe an Position 25 zugeordnet werden (Abbildung 40). Dagegen ist das Singulett der Methylgruppe an Position eins wegen der Nähe zum Stickstoff tieffeldverschoben bei  $\delta$  4.14. Das Proton an Position zehn bildet das Signal bei  $\delta$  8.30, da es im COSY-Spektrum keine Kreuzpeaks aufweist. Aufgrund der Multiplizität eines Dubletts und einer korrelierenden Kopplungskonstante von circa 8.0 Hz, können die Protonen 22/22' und 23/23' den Signalen bei  $\delta$  7.82 und 7.38 zugeteilt werden. Mit Hilfe eines COSY-Spektrums kann die Kopplung zwischen zwei Wasserstoffkernen aufgedeckt werden. Hierüber können die weiteren Protonensignale des aromatischen Bereichs zugeordnet werden. Die Dubletts von Dubletts von Dubletts bei  $\delta$  7.47 und 7.56 gehören, jeweils mit einer Intensität von eins, zu den Protonen der Position sechs und sieben. Mit einer Kopplungskonstante von circa 8.0 Hz ist das Signal der benachbarten Protonen der Positionen fünf und acht bei  $\delta$  7.84 und 8.92 zu finden. Zudem weisen Kreuzpeaks im COSY-Spektrum auf die räumliche Nähe der Protonen hin. Die Dubletts von Dubletts von Dubletts bei  $\delta$  7.78 und 7.68 können den Protonen 15 und 16 zugewiesen werden. Die angrenzenden Protonen an Position 14 und 17 erzeugen die Signale bei  $\delta$  8.44 und 8.04, wobei das Proton 14 wegen der Nähe zum Stickstoff weiter tieffeldverschoben ist. Am weitesten tieffeldverschoben liegt das Signal von Proton 19 bei  $\delta$  9.89, wo es als Singulett auftritt und im COSY-Spektrum einen Kreuzpeak zum Proton 17 zeigt.



**Abbildung 40:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **45d**. Aufgenommen in DMSO-d<sub>6</sub> auf einem 600 MHz-NMR-Spektrometer bei 25 °C.

Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum weist die erwartete Anzahl an Signalen auf. Die Zuordnung erfolgte mittels eines DEPT-135-Spektrums und 2D-NMR-Spektren. Im aliphatischen Bereich kann das Signal bei  $\delta$  20.9 dem Kohlenstoffkern der Methylgruppe 25 zugeteilt werden. Aufgrund der elektronenziehenden Eigenschaften des Stickstoffs ist das Signal des Kohlenstoffkerns eins tieffeldverschoben bei  $\delta$  29.4 zu finden. Mittels eines HSQC-Spektrums kann die Zuordnung von Protonen und ihren direkt gebundenen Kohlenstoffkernen erfolgen. Damit konnten die verbliebenen Methin-Kohlenstoffkerne eindeutig zugeordnet werden. Das Signal bei  $\delta$  110.5 wird durch den Kohlenstoffkern fünf erzeugt. Es folgen die Signale der Kerne zehn, sechs und acht bei  $\delta$  117.9, 120.4 und 121.5. Die Signale der Kohlenstoffkerne sieben und 16 können bei  $\delta$  124.2 und 126.1 gefunden werden. Bei  $\delta$  128.1 liegt das Signal des Kohlenstoffkerns 14. Es folgt bei  $\delta$  128.3 das intensive Signal der Kerne 23 und 23'. Daneben befindet sich bei  $\delta$  128.7 das Signal des Kohlenstoffkerns 15. Das Signal bei  $\delta$  129.3 kann dem Kohlenstoffkern 17 zugeordnet werden, wohingegen das Signal bei  $\delta$  129.6 den Kern 19 repräsentiert. Zuletzt kann das intensive Signal bei  $\delta$  131.0 den Kohlenstoffkernen 22 und 22' zugeteilt werden. Mittels eines HMBC-Spektrums kann die Korrelation zwischen Kohlenstoffkernen und Protonen, die weiter entfernt gebunden sind, detektiert werden. Somit wurde die weitere Zuordnung für die quartären Kohlenstoffkerne vorgenommen. Das Signal bei  $\delta$  111.4 kann mit

einem Kreuzpeak zu den Protonen acht und zehn dem Kohlenstoffkern zwei zugeordnet werden. Mit einer Korrelation zu den Protonen fünf und acht kann das Signal von Kohlenstoffkern vier bei  $\delta$  122.8 gefunden werden. Das Signal von Kohlenstoffkern drei liegt daneben bei  $\delta$  123.3. Durch die Korrelation zu Proton 16 und 17 kann das Signal bei  $\delta$  126.2 dem Kohlenstoffkern 18 zugesprochen werden. Da im Bereich zwischen  $\delta$  136.0 und 140.0 fünf Signale recht eng beieinander liegen, ist eine eindeutige Zuordnung nicht zweifelsfrei möglich. Durch die Korrelation zu den Protonen 22 und 22' kann das Signal bei  $\delta$  136.3 dem Kohlenstoffkern 21 zugeteilt werden. Es folgt das Signal von Kohlenstoffkern 24 bei  $\delta$  136.6. Die Korrelation zu Proton zehn und 22 lässt darauf schließen, dass das Signal bei  $\delta$  137.3 durch den Kohlenstoffkern elf erzeugt wird. Bei  $\delta$  138.4 liegt das Signal von Kohlenstoffkern 20. Eine intensive Korrelation mit dem Signal von Proton eins lässt darauf schließen, dass das Signal des Kohlenstoffkerns neun bei  $\delta$  139.6 gefunden werden kann. Die am weitesten tieffeldverschobenen Signale bei  $\delta$  144.3 und 145.2 repräsentieren die Kerne 13 und 12. Beide Signale zeigen Kreuzpeaks zu den Protonen 14 und 19, das Signal bei  $\delta$  145.2 zeigt zusätzlich noch einen Kreuzpeak zu Proton zehn und kann damit dem Kohlenstoffkern 12 zugeteilt werden.



**Abbildung 41:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **45d**. Aufgenommen in DMSO-d<sub>6</sub> auf einem 600 MHz-NMR-Spektrometer bei 25 °C.

Zusätzlich konnte die Struktur der Verbindung **43** durch eine Kristallstrukturanalyse aufgeklärt werden (Abbildung 42). Die Verbindung kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe *Cc*. Die Struktur zeigt, dass, wie bei den Indolo[3,2-*a*]phenazinen **12**, ein 1,2-Shift der TMS-Gruppe stattfindet und diese eine weitere Substitution in der 6-Position der Indolo[3,2-*a*]acridine **43** ermöglicht.

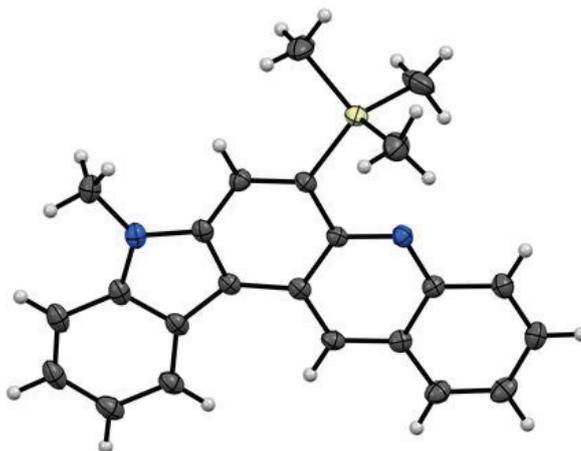
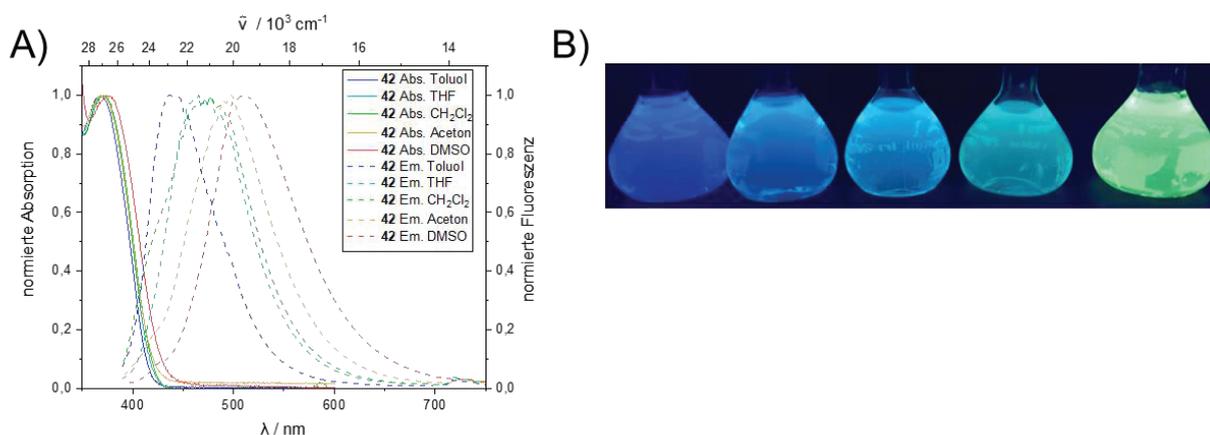


Abbildung 42: Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **43**.

### 3.5.4 Photophysikalische Eigenschaften

Alle synthetisierten Indolo[3,2-*a*]acridine **45** und deren Vorläuferverbindungen lumineszieren in Lösung und die meisten im Festkörper. Deshalb wurden die photophysikalischen Eigenschaften der Substanzen mittels UV/Vis- und Fluoreszenzspektroskopie untersucht. Die Absorptionsspektren des Ethinylchinolins **42** weisen in unterschiedlichen Lösungsmitteln ein bis zwei Maxima auf und zeigen in der Lage keine großen Unterschiede. Die längstwelligen Absorptionsmaxima liegen zwischen 368 und 376 nm mit Absorptionskoeffizienten  $\epsilon$  zwischen 3400 und 3500  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$  (Abbildung 43). Die Emissionsspektren zeigen eine Abhängigkeit der Maxima bezüglich der Polarität des verwendeten Lösungsmittels. Dabei kann eine positive Solvatochromie beobachtet werden, wobei die Maxima zwischen 436 und 511 nm liegen (Abbildung 43). Die Stokes-Verschiebungen liegen zwischen 4240 und 7030  $\text{cm}^{-1}$  (Tabelle 24). Eine Fluoreszenzquantenausbeute  $\phi_F$  in Dichlormethan konnte in Höhe von 0.04 detektiert werden.



**Abbildung 43:** A) Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-4}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max,abs}}$ ) der Verbindung **42** in fünf Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (Aufgenommen bei  $T = 293$  K), B) Emission der Verbindung **42** in Lösung (von links nach rechts in Toluol, THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Aceton und DMSO,  $\lambda_{\text{exc}} = 365$  nm,  $c = 10^{-4}$  M).

Die erhaltenen Werte sind in der untenstehenden Tabelle 24 zusammengefasst.

**Tabelle 24:** Absorptions- und Emissionscharakteristika der Ethinylchinoline **42**.

Verbindung	Lösungsmittel	$\lambda_{\text{max(Abs.)}}[\text{nm}]$ ( $\epsilon$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\text{max(Em.)}}$ [nm] ( $\Phi_{\text{F}}$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
<b>42</b>	Toluol	295 (23300), 368 (3500)	436	4240
	THF	295 (22800), 371 (3400)	465	5450
	Dichlormethan	295 (23400), 371 (3500)	477 (0.04)	5990
	Aceton	371 (3400)	497	6830
	DMSO	298 (23900), 376 (3400)	511	7030

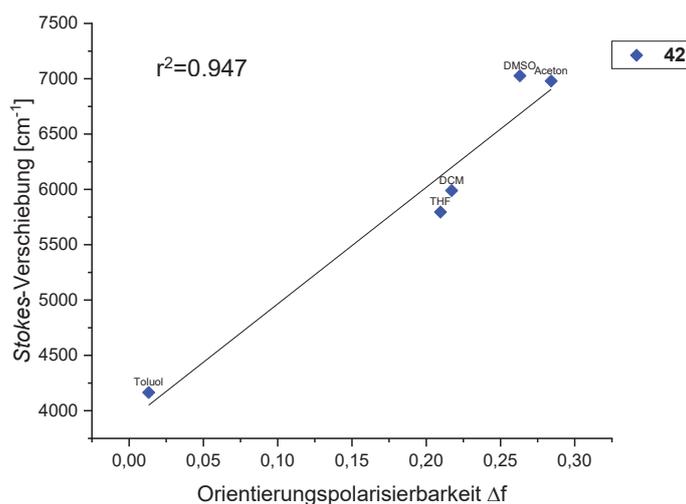
Die beobachtete Emissionssolvatochromie ist eine Konsequenz aus der Dipolmomentsänderung des Fluorophors bei photonischer Anregung und Dipolrelaxation der umgebenden Moleküle. Mittels Berechnungen nach *Lippert-Mataga* kann die Änderung des Dipolmoments  $\Delta\mu$  quantifiziert werden. Dazu wurde zunächst die Orientierungspolarisierbarkeit  $\Delta f$  nach folgender Gleichung berechnet.

$$\Delta f = \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}$$

$\varepsilon_r$  ist dabei die relative Dielektrizitätskonstante und  $n$  der Brechungsindex des jeweiligen Lösungsmittels. Mittels *Lippert-Mataga* Gleichung kann die Änderung des Dipolmoments vom elektronischen Grundzustand zum angeregten Zustand berechnet werden.

$$\tilde{\nu}_a - \tilde{\nu}_f = \frac{2\Delta f}{4\pi\varepsilon_0 hca^3} (\mu_E - \mu_G)^2 + const$$

Die Variablen  $\tilde{\nu}_a$  und  $\tilde{\nu}_f$  definieren die Absorptions- und Emissionsmaxima (in  $\text{m}^{-1}$ ).  $\varepsilon_0$  beschreibt die Vakuumpermittivitätskonstante ( $8.8542 \cdot 10^{-12} \text{ As V}^{-1} \text{ m}^{-1}$ ),  $h$  bezeichnet das *Planck'sche* Wirkungsquantum ( $6.2656 \cdot 10^{-34} \text{ Js}$ ) und  $c$  die Lichtgeschwindigkeit ( $2.9979 \cdot 10^8 \text{ ms}^{-1}$ ). Die Variable  $a$  (in  $\text{\AA}$ ) beschreibt den Radius der Lösungsmittelkavitat und  $\mu_E$  und  $\mu_G$  (in  $\text{Cm}$ ) beziehen sich auf die Dipolmomente im angeregten und Grundzustand. Die *Stokes-Verschiebung* korreliert linear mit der Orientierungspolarisierbarkeit mit einem sehr guten Bestimmtheitsmaß von  $r^2 = 0.947$  (Abbildung 44).

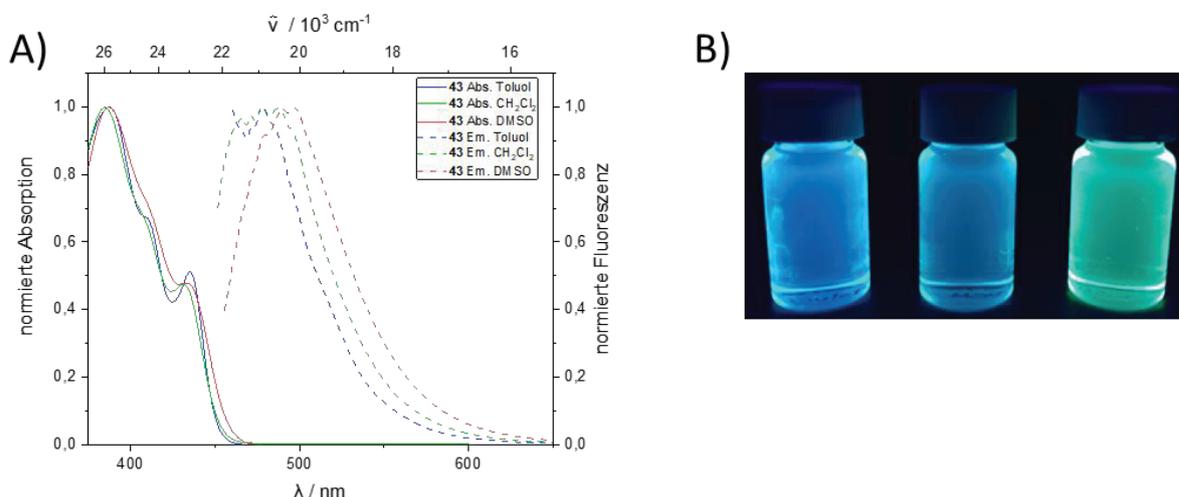


**Abbildung 44:** *Lippert-Mataga*-Plot der Verbindung **42**.

Der Radius der Lösungsmittelhule wird mit dem *Onsager*-Radius, der aus der optimierten Grundzustandsgeometrie abgeschätzt wurde ( $5.48 \text{ \AA}$ , CAM-B3LYP/6-311G\*\*), für jedes Lösungsmittel angenähert.<sup>[124]</sup> Nach Verwendung des *Onsager*-Radius für das entsprechende Lösungsmittel, hat die Auftragung der *Stokes-Verschiebung* gegen die *Lippert-Mataga* Orientierungspolarisierbarkeit  $\Delta f$  eine Dipolmomentsänderung  $\Delta\mu$  von  $14.04 \text{ D}$  ( $4.68 \cdot 10^{-29} \text{ Cm}$ ) ergeben.

Die cyclisierte Verbindung **43** zeigt in Lösung eine schwache Emissionssolvatochromie und emittiert hellblau bis türkis. Die Absorptionsspektren zeigen bezüglich der Maxima keine großen Unterschiede und liegen zwischen  $385$  und  $387 \text{ nm}$  mit Absorptionskoeffizienten  $\varepsilon$

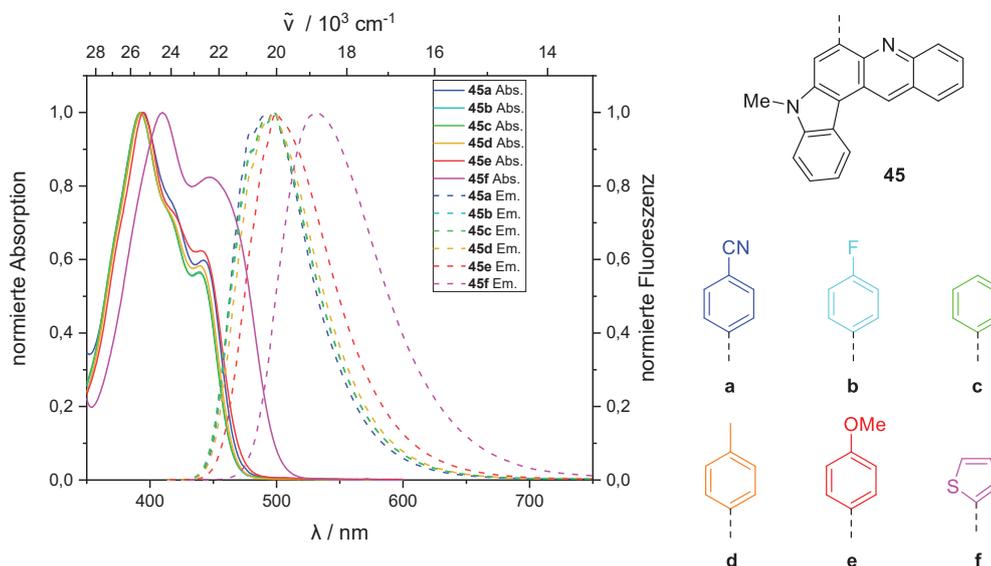
zwischen 6600 und 7300  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$  (Abbildung 45). Die Emissionsspektren zeigen eine schwache Abhängigkeit der Maxima bezüglich der Polarität des verwendeten Lösungsmittels. Dabei kann eine positive Solvatochromie beobachtet werden, wobei die Maxima zwischen 478 und 497 nm liegen (Abbildung 45). Eine Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  in Dichlormethan konnte in Höhe von 0.20 detektiert werden.



**Abbildung 45:** A) Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-4} \text{ M}$ ) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-6} \text{ M}$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max,abs}}$ ) der Verbindung **43** in drei Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (aufgenommen bei  $T = 293 \text{ K}$ ), B) Emission der Verbindung **43** in Lösung (von links nach rechts in Toluol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und DMSO,  $\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$ ,  $c = 10^{-4} \text{ M}$ ).

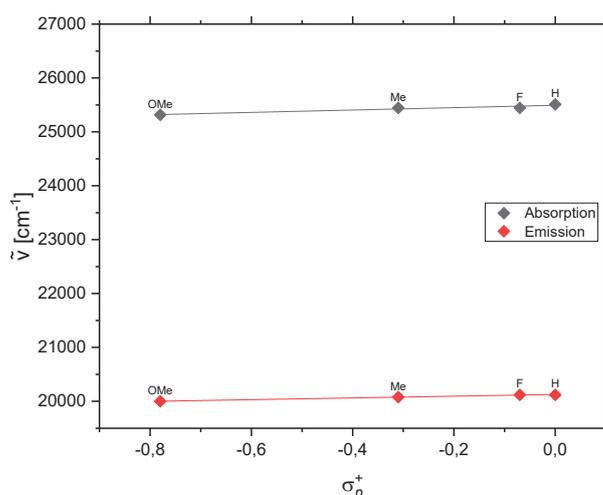
Die substituierten Indolo[3,2-*a*]acridine **45** zeigen keine Solvatochromie, fluoreszieren allerdings türkis-grünlich in Lösung. Der Substituent hat dabei keinen signifikanten Einfluss auf die Absorption oder Emission, einzig das elektronenreiche Thiophen als Substituent sorgt für eine bathochrome Verschiebung des Absorptions- und Emissionsmaximums (Abbildung 46). Insgesamt können vier Absorptionsmaxima beobachtet werden. Die längstwelligen Absorptionsmaxima der Moleküle **45a-e** liegen dabei zwischen 392 und 395 nm mit Schultern zwischen 439 und 444 nm, das Absorptionsmaximum von Verbindung **45f** liegt bei 410 nm mit einer Schulter bei 447 nm. Die Absorptionskoeffizienten  $\varepsilon$  befinden sich zwischen 12600 und 16600  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ . Auch auf die Emissionsmaxima kann kein signifikanter Einfluss der Substituenten beobachtet werden. Die Emissionsmaxima der Verbindungen **45a-e** liegen zwischen 490 und 500 nm, das Emissionsmaximum von Verbindung **45f** bei 532 nm (Abbildung 46). Damit können Stokes-Verschiebungen zwischen 5040 (**45a**) und 5590  $\text{cm}^{-1}$  (**45f**) in Dichlormethan ermittelt werden (Tabelle 25). Für alle Verbindungen wurden außerdem die FWHM-Werte der Emissionsbanden bestimmt. Die Bandenbreiten der phenylsubstituierten Derivate liegen zwischen 2815 (**45a**) und 2870  $\text{cm}^{-1}$  (**45b** und **c**). Das elektronenreiche Thiophen-Derivat zeigt eine Bandenbreite von 3035  $\text{cm}^{-1}$  (**45f**). Die ermittelten Werte für

Verbindung **45b** sind jedoch mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten, da die Verbindung in einer Reinheit von 97 % erhalten und photophysikalisch untersucht wurde.



**Abbildung 46:** Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-4}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs}$ ) der Verbindung **45** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (aufgenommen bei  $T = 293$  K).

Die experimentell bestimmten Werte der längstwelligen Absorptions- und Emissionsbanden wurden mit den *Hammett*-Parametern  $\sigma_p$ ,  $\sigma_l$ ,  $\sigma_R$ ,  $\sigma_p^+$ , und  $\sigma_p^-$  korreliert.<sup>[110]</sup> Die beste Übereinstimmung für die Indoloacridine **45** ergab sich mit den  $\sigma_p^+$ -Werten (Abbildung 47), die für Systeme ermittelt wurden, bei denen die Substituenten mit dem Reaktionszentrum in Konjugation stehen und eine positive Ladung delokalisiert werden kann ( $\lambda_{max,abs} = 220 \sigma_p^+ + 25493$ ,  $r^2 = 0.909$ ,  $\lambda_{max,em} = 161 \sigma_p^+ + 20127$ ,  $r^2 = 0.992$ ). Nach Entfernen des Cyano-Derivats konnte das Bestimmtheitsmaß für die Korrelation der Absorption von  $r^2 = 0.404$  auf  $r^2 = 0.909$  gesteigert werden. Der Wert für die Emissionskorrelation stieg von  $r^2 = 0.911$  auf  $r^2 = 0.992$ .



**Abbildung 47:** Lineare Korrelation der Absorptions- (graue Raute) und Emissionsmaxima (rote Raute) der Indoloacridine **45** gegen die *Hammett*-Parameter  $\sigma_p^+$ .

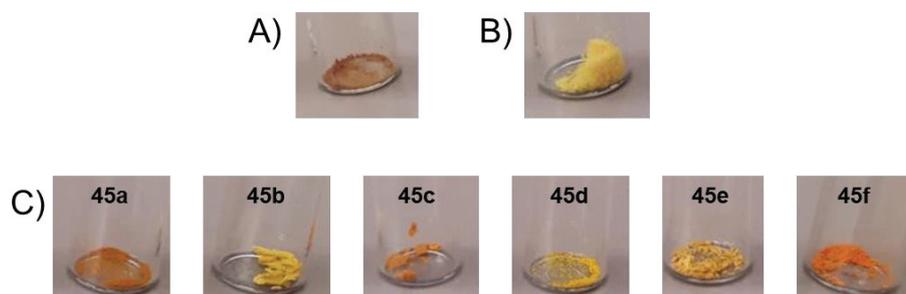
Die Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  liegt, je nach Substituent, in Dichlormethan zwischen 0.19 (**45f**) und 0.58 (**45e**). Die genannten Werte sind in der untenstehenden Tabelle 25 zusammengefasst.

**Tabelle 25:** Absorptions- und Emissionscharakteristika der Indoloacridine **45**.

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{Abs.})}$ [nm] ( $\epsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]	FWHM-Werte [cm <sup>-1</sup> ]
<b>45a</b>	272 (49800), 297 (32700), 393 (16500), 442 (sh, 9800)	490 (0.28)	5040, (sh, 2220)	2815
<b>45b</b>	268 (51600), 310 (33000), 393 (12600), 439 (sh, 7100)	497 (0.39)	5320, (sh, 2660)	2870
<b>45c</b>	269 (56400), 310 (36700), 392 (14000), 440 (sh, 7900)	497 (0.38)	5390, (sh, 2610)	2870
<b>45d</b>	269 (67100), 310 (43300),	498 (0.44)	5360, (sh, 2650)	2840

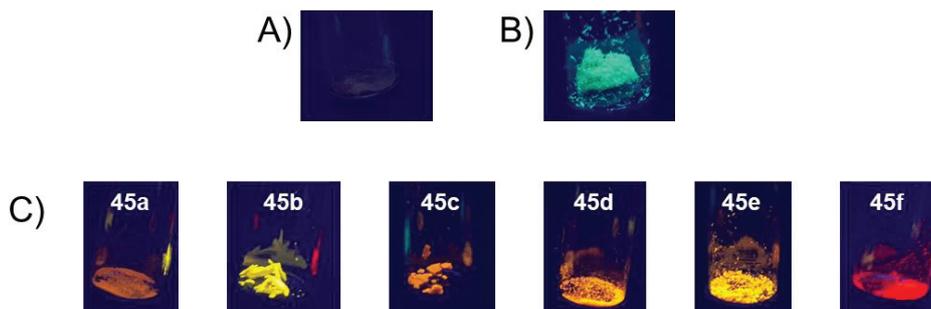
	393 (16600), 440 (sh, 9600)			
<b>45e</b>	268 (61100), 310 (40000), 395 (15600), 444 (sh, 9600)	500 (0.58)	5320, (sh, 2520)	2850
<b>45f</b>	272 (42900), 320 (28500), 410 (12800), 447 (sh, 10600)	532 (0.19)	5590, (sh, 3570)	3035

Die Verbindungen **42**, **43** und **45** liegen als gelbe bis braune Feststoffe vor (Abbildung 48). Das Ethinylchinolin **42** ist dabei zunächst glasartig braun erhalten worden und nach Mörsern als brauner Feststoff verblieben (Abbildung 48 A). Die cyclisierte Verbindung **43** konnte als feiner gelber Feststoff isoliert werden (Abbildung 48 B). Bei den substituierten Indoloacridinen **45** zeigt sich das elektronenarme Benzonitril-Derivat (**45a**) als brauner Feststoff und das elektronenreiche Thiophen-Derivat (**45f**) als helloranger Feststoff.



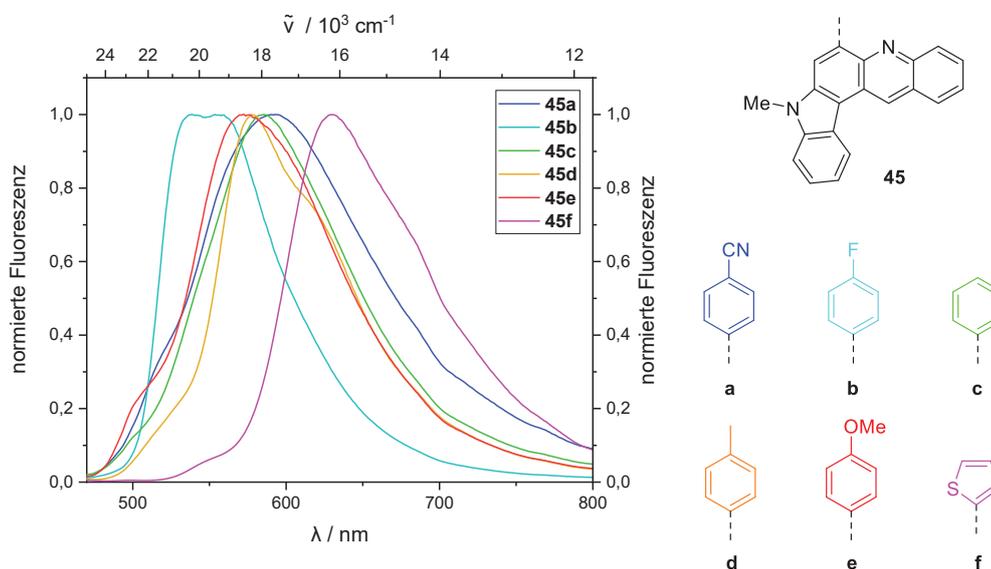
**Abbildung 48:** Festkörperaufnahmen unter Tageslicht der Verbindung A) **42**, B) **43** und C) **45**.

Einige der synthetisierten Verbindungen zeigen zusätzlich Festkörperlumineszenz. Während das Emissionsmaximum für Verbindung **42** bei 489 nm liegt und eine Quantenausbeute  $\Phi_F$  von lediglich 0.02 detektiert werden konnte (Abbildung 49 A), zeigt die cyclisierte Verbindung **43** ein Emissionsmaximum bei 518 nm und eine Quantenausbeute  $\Phi_F$  von 0.08 (Abbildung 49 B).



**Abbildung 49:** Festkörperaufnahmen unter UV-Licht ( $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$ ) der Verbindung A) **42**, B) **43** und C) **45**.

Für die phenylsubstituierten Indoloacridine **45** liegen die Emissionsmaxima zwischen 538 (**45b**) und 590 nm (**45a**), wobei kein Trend beobachtet werden kann. Das Thiophen-substituierte Derivat **45f** zeigt, wie erwartet, eine deutliche bathochrome Verschiebung zu einem Emissionsmaximum von 631 nm (Abbildung 49 C und Abbildung 50). Alle Indoloacridine **45** weisen ein einzelnes Emissionsmaximum auf, nur das Derivat **45b** zeigt ein breites Emissionsmaximum, in dem auch zwei Maxima erkannt werden können (Abbildung 50). Das ist vermutlich auf die leichte Verunreinigung der Verbindung **45b** zurückzuführen, wodurch ein weiteres, leicht verschobenes Maximum der zweiten vorliegenden Spezies, detektiert werden kann. Die Quantenausbeuten  $\Phi_F$  für die Indoloacridine **45** konnten im Festkörper zwischen 0.01 (**45a**) und 0.09 (**45b**) detektiert werden. Sie liegen damit im gleichen Bereich wie die Indolophenazine **12** und Pyridocarbazole **37**.



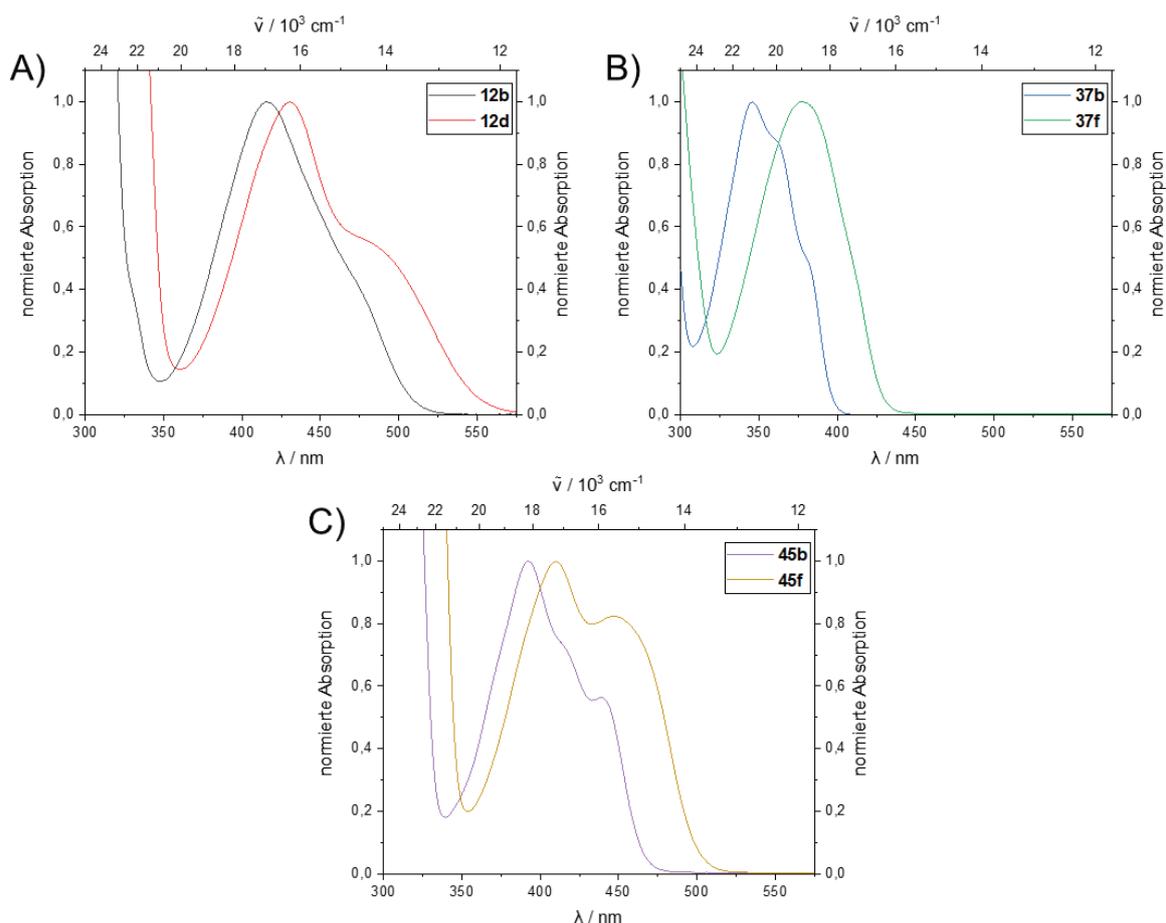
**Abbildung 50:** Emission im Festkörper der Verbindungen **45** (aufgenommen bei  $T = 293 \text{ K}$ ).

Die Indoloacridine **45** wurden zusätzlich auf ihre AIE(E)-Eigenschaften getestet. Ein augenscheinlicher Effekt konnte jedoch nicht beobachtet werden. Es wurde eher Fluoreszenzlöschung beobachtet. Die erhaltenen Werte sind in der untenstehenden Tabelle 26 zusammengefasst.

**Tabelle 26:** Quantenausbeute und Emissionsmaximum der Verbindung **45** im Festkörper.

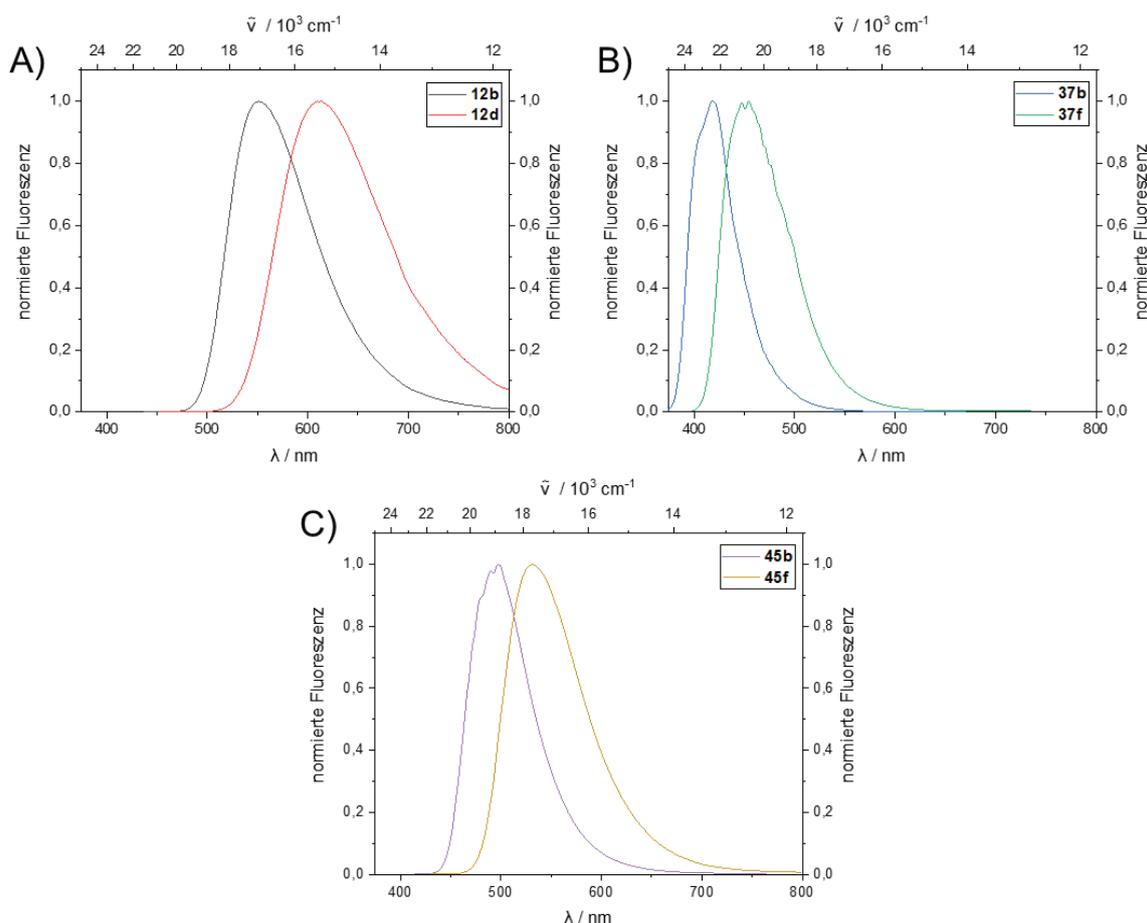
Verbindung	Quantenausbeute $\Phi_F$	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm]
<b>45a</b>	0.01	590
<b>45b</b>	0.09	538
<b>45c</b>	0.03	585
<b>45d</b>	0.06	578
<b>45e</b>	0.08	576
<b>45f</b>	0.08	631

Vergleicht man die photophysikalischen Eigenschaften ausgewählter Derivate aller drei synthetisierten Stoffklassen (Indolo[3,2-*a*]phenazine **12**, Pyrido[2,3-*c*]carbazole **37** und Indolo[3,2-*a*]acridine **45**), so zeigen sich klare Trends. Abgebildet werden jeweils die Absorptionsspektren des Fluorphenyl- (**12b**, **37b**, **45b**) und des Thiophenyl-Derivats (**12d**, **37f**, **45f**) (Abbildung 51). Innerhalb der jeweiligen Stoffklasse ist das elektronenreichere Thiophenyl-Derivat (**12d**, **37f**, **45f**) weiter bathochrom verschoben. Dabei ist die bathochrome Verschiebung bei den Pyrido[2,3-*c*]carbazolen **37** mit 0.39 eV am größten. Die anderen Substanzklassen verschieben sich um 0.11 eV (Indolo[3,2-*a*]phenazine) bzw. 0.14 eV (Indolo[3,2-*a*]acridine). Zusätzlich kann beobachtet werden, dass mit einem ausgedehnteren  $\pi$ -System (Pyrido[2,3-*c*]carbazole **37** < Indolo[3,2-*a*]acridine **45**) und mit zunehmender Anzahl an Stickstoffatomen (Indolo[3,2-*a*]acridine **45** < Indolo[3,2-*a*]phenazine **12**) die Banden bathochrom verschoben werden.



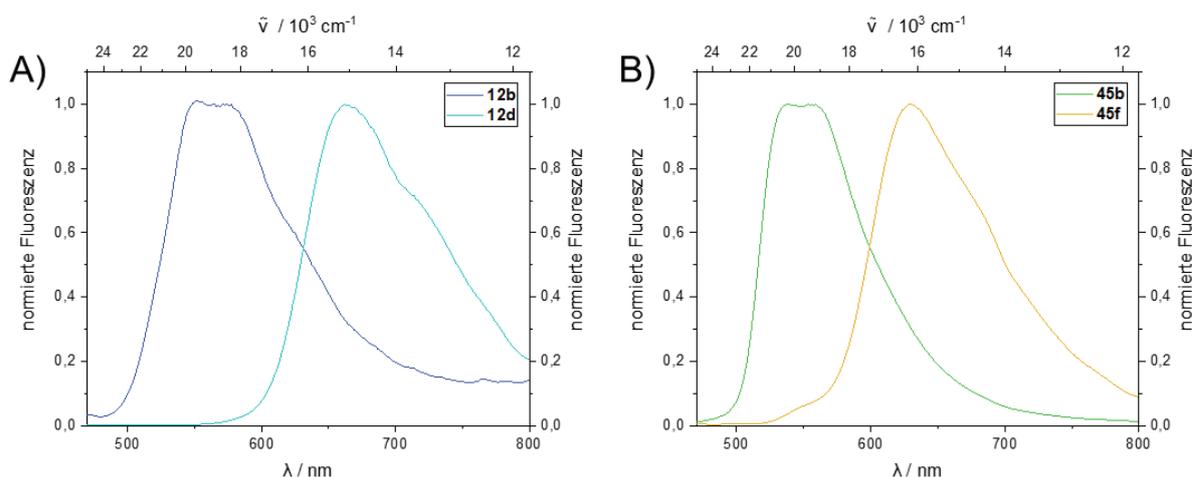
**Abbildung 51:** Absorptionsspektren ausgewählter Verbindungen der Substanzklassen A) **12**, B) **37** und C) **45** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $c = 10^{-4} \text{ M}$ , aufgenommen bei  $T = 293 \text{ K}$ ).

Auch bei der Emission kann diese Tendenz beobachtet werden (Abbildung 52). Das elektronenreiche Thiophenyl-Derivat (**12d**, **37f**, **45f**) ist jeweils bathochrom verschoben. Bei der Emission zeigen jedoch die Indolo[3,2-*a*]phenazine und Pyrido[2,3-*c*]carbazole die größte Verschiebung mit jeweils 0.22 eV, wohingegen die Verschiebung innerhalb der Indolo[3,2-*a*]acridine bei 0.16 eV liegt. Auch die ermittelten Quantenausbeuten  $\Phi_F$  in Dichlormethan liegen in der gleichen Größenordnung zwischen 0.20 und 0.40. Einzig das Thiophenyl-Derivat der Indolo[3,2-*a*]phenazine (**12d**) liegt mit einer Quantenausbeuten  $\Phi_F$  von 0.66 deutlich höher.



**Abbildung 52:** Emissionsspektren ausgewählter Verbindungen der Substanzklassen A) **12**, B) **37** und C) **45** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $c = 10^{-6} \text{ M}$ , aufgenommen bei  $T = 293 \text{ K}$ ).

Ein Vergleich der Eigenschaften im Festkörper wird lediglich zwischen den Indolo[3,2-*a*]phenazinen **12** und Indolo[3,2-*a*]acridinen **45** gezogen, da die Festkörperemission der Pyrido[2,3-*c*]carbazole **37** nur in einer PMMA-Matrix verlässlich bestimmt werden konnte (Abbildung 53). Auch im Festkörper kann eine bathochrome Verschiebung mit einem elektronenreicheren Substituenten beobachtet werden. Die Verschiebung innerhalb der Substanzklassen ist dabei mit 0,28 eV (Indolo[3,2-*a*]phenazine **12**) und 0,34 eV (Indolo[3,2-*a*]acridine **45**) sehr ähnlich. Auch im Festkörper liegen die Emissionsbanden der Indolo[3,2-*a*]phenazine **12** bathochrom verschoben im Vergleich zu den Indolo[3,2-*a*]acridinen **45**.



**Abbildung 53:** Emission im Festkörper ausgewählter Verbindungen der Substanzklassen A) **12** und B) **45** (aufgenommen bei  $T = 293 \text{ K}$ ).

### 3.5.5 Quantenchemische Betrachtungen

Die Ergebnisse der photophysikalischen Messungen sollten zusätzlich mit TD-DFT-Rechnungen erklärt werden. Zunächst wurden die Geometrien des elektronischen Grundzustandes und des ersten angeregten Zustands mit *Gaussian16*<sup>[80]</sup> unter Verwendung des PBE1PBE-Funktional<sup>[81]</sup> und des 6-31G\*\*<sup>[83]</sup>-Basissatzes in Gasphase und anschließend in Anwesenheit eines selbstkonsistenten Lösungsmittel-Reaktionsfeldes (SCRF; Polarizable Continuum Model (PCM)<sup>[84]</sup>) für Dichlormethan optimiert. Mittels numerischer Frequenzanalyse wurden alle Minimumstrukturen eindeutig zugeordnet.

Die Berechnungen zeigen dabei, dass die längstwelligen Absorptionsbanden der Indoloacridine **45** als HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO-Übergänge charakterisiert werden können. Zusätzlich zeigen die TD-DFT-Rechnungen, dass der HOMO  $\rightarrow$  LUMO-Übergang für die auftretenden Schultern dominant ist. Im Allgemeinen stimmen die berechneten und experimentellen Werte der längstwelligen Absorptionsbanden mit Differenzen zwischen 0.10 eV (**45a**) und 0.16 eV (**45f**) gut überein (Tabelle 27). Auch die experimentellen und berechneten Werte für die auftretende Schulter zeigen nur geringe Differenzen zwischen 0.00 eV (**45e**) und 0.06 eV (**45f**).

**Tabelle 27:** Experimentelle Absorptionsbanden und TD-DFT berechnete Absorptionsmaxima der Verbindung **45** in Dichlormethan (PBE1PBE/6-31G\*\*).

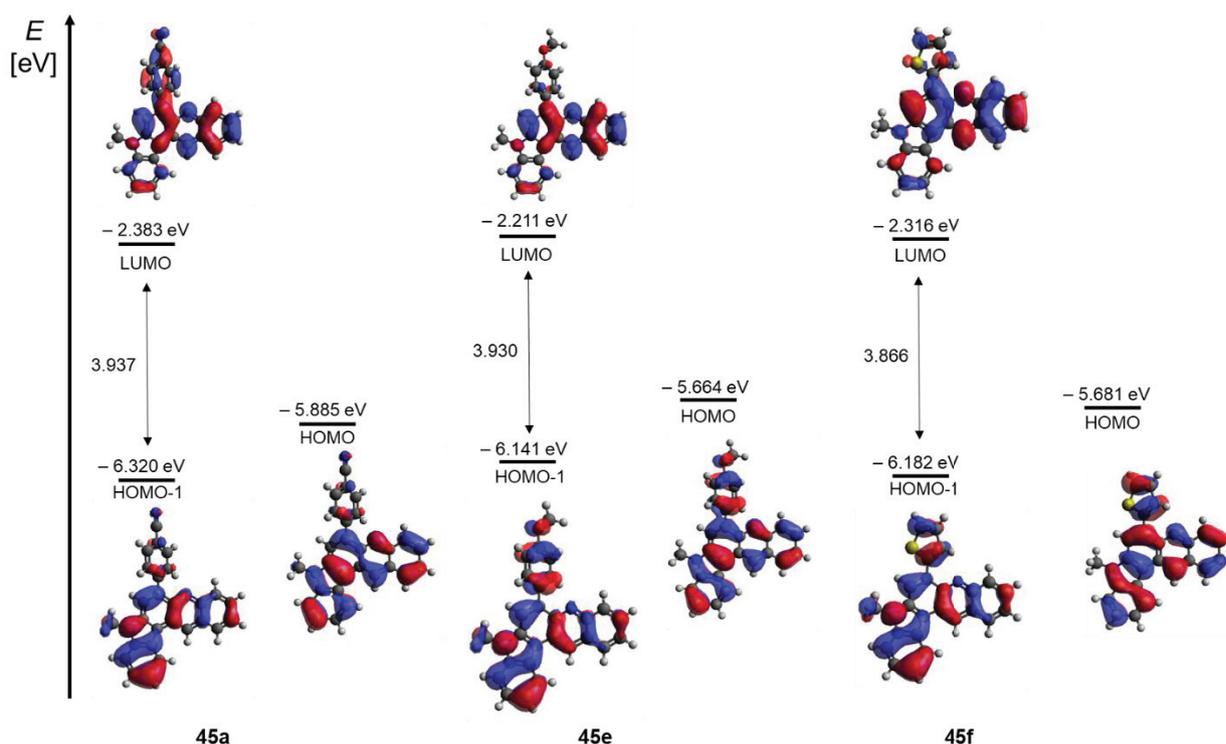
Verbindung	$\lambda_{\max(\text{abs.})}$ [nm] ( $\epsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\max(\text{abs.})} -$ $\lambda_{\max,\text{ber.}}$ [eV]
<b>45a</b>	442 (9800)	437	HOMO→LUMO (98 %)	0.2231	0.03
	393 (16500)	381	HOMO-1→LUMO (92 %)	0.3283	0.10
	297 (32700)	314	HOMO-2→LUMO (92 %)	0.0347	0.23
	272 (49800)	304	HOMO-1→LUMO+1 (73 %)	0.1257	0.48
<b>45b</b>	439 (7100)	434	HOMO→LUMO (98 %)	0.1642	0.03
	392 (12600)	377	HOMO-1→LUMO (92 %)	0.2757	0.13
	310 (33000)	306	HOMO→LUMO+1 (84 %)	0.5871	0.05
	268 (51600)	294	HOMO→LUMO+2 (40 %) HOMO-4→LUMO (40 %)	0.0293	0.41
<b>45c</b>	440 (7900)	434	HOMO→LUMO (98 %)	0.1648	0.04
	392 (14000)	377	HOMO-1→LUMO (92 %)	0.2767	0.13
	310 (36700)	311	HOMO-2→LUMO (86 %)	0.0057	0.01
	269 (56400)	295	HOMO→LUMO+2 (42 %) HOMO-5→LUMO (39 %)	0.0318	0.41

## Allgemeiner Teil

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{abs.})}$ [nm] ( $\varepsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max, \text{ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\max(\text{abs.})} -$ $\lambda_{\max, \text{ber.}}$ [eV]
<b>45d</b>	440 (9600)	437	HOMO→LUMO (98 %)	0.1814	0.02
	393 (16600)	378	HOMO-1→LUMO (92 %)	0.2632	0.13
	310 (43300)	313	HOMO-2→LUMO (58 %) HOMO-3→LUMO (21 %)	0.0151	0.04
	269 (67100)	295	HOMO-3→LUMO (31 %) HOMO-4→LUMO (43 %)	0.0636	0.41
<b>45e</b>	444 (9600)	444	HOMO→LUMO (98 %)	0.2007	0.0
	395 (15700)	382	HOMO-1→LUMO (92 %)	0.2207	0.11
	310 (40000)	317	HOMO-4→LUMO (41 %) HOMO-6→LUMO (29 %)	0.0179	0.09
	268 (61100)	303	HOMO-3→LUMO (68 %) HOMO-4→LUMO (11 %)	0.0453	0.53
<b>45f</b>	447 (10600)	456	HOMO→LUMO (98 %)	0.2353	0.06
	410 (12800)	389	HOMO-1→LUMO (92 %)	0.2267	0.16
	320 (28500)	320	HOMO→LUMO+1 (94 %)	0.5271	0.00

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{abs.})}$ [nm] ( $\epsilon$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max, \text{ber.}}$ [nm]	Dominante Beiträge	Oszillator stärke	$\Delta \lambda_{\max(\text{abs.}) - \lambda_{\max, \text{ber.}}}$ [eV]
	272 (42900)	301	HOMO→LUMO+2 (50%) HOMO-5→LUMO (35 %)	0.1121	0.44

Je nach Substituent verteilt sich die Koeffizientendichte im HOMO und LUMO unterschiedlich auf dem Molekül. Betrachtet man das Benzonitril-Derivat (**45a**), verteilt sich die Koeffizientendichte im HOMO-1 überwiegend auf der Indol-Einheit, etwas auf der Acridin-Einheit und nur wenig auf dem Substituenten in 6-Position. Im HOMO befindet sich die Koeffizientendichte auf der Indoloacridin-Einheit und ebenfalls nur wenig auf dem Substituenten in 6-Position. Im LUMO hingegen liegt die Koeffizientendichte überwiegend auf der Acridin-Einheit und auf dem Benzonitril Substituenten (Abbildung 54). Das Anisol-Derivat (**45e**) zeigt im Gegensatz dazu im HOMO-1 eine Koeffizientendichteverteilung auf der Carbazol-Einheit und dem Substituenten an der 6-Position. Im HOMO kann eine Koeffizientendichteverteilung über das gesamte Molekül beobachtet werden. Im LUMO liegt die Koeffizientendichte überwiegend auf der Acridin-Einheit und der Anisol-Substituent ist so gut wie nicht mehr beteiligt. Aus dem *Kohn-Sham*-Diagramm wird ersichtlich, dass die Übergänge für die Verbindungen **45a** und **45e** eine Mischung aus einem LE-Charakter mit einem CT-Anteil aufweisen. Für die Verbindung **45f** verteilt sich die Koeffizientendichte sowohl im HOMO-1 als auch HOMO über das gesamte Molekül. Auch im LUMO kann eine Verteilung über das gesamte Molekül beobachtet werden, wobei ein Fokus auf der Acridin-Einheit liegt. Es kann in diesem Fall von einem vollständigen LE-Charakter ausgegangen werden. Dies spiegelt sich auch in den durchgeführten Experimenten wider, da keine bzw. nur eine minimal ausgeprägte Solvatochromie beobachtet werden kann. Die Rechnungen haben außerdem ergeben, dass der Abstand zwischen HOMO und LUMO mit zunehmendem Elektronenreichtum des Substituenten kleiner wird. Dies spiegelt sich in einer bathochromen Verschiebung der Absorptionsbande wider, welche experimentell beobachtet werden kann.



**Abbildung 54:** Berechnete *Kohn-Sham* Grenzorbitale (HOMO und LUMO) der Verbindungen **37a**, **37e** und **37f** (PBE1PBE/6-31G\*\*, PCM CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Bei den durchgeführten Berechnungen zur Fluoreszenz führte das PBE1PBE-Funktional zu guten Ergebnissen. Es sind Unterschiede von 0.12 und 0.35 eV zwischen den berechneten und experimentellen Daten zu verzeichnen (Tabelle 28). Dabei zeigen die Berechnungen, dass eine bathochrome Verschiebung mit zunehmendem Donor-Charakter der Substituenten einhergeht. Dieser Trend konnte experimentell ebenfalls beobachtet werden. Für die Verbindungen **37** wurde ebenfalls das nicht relaxierte Lösungsmittel-Reaktionsfeld im Grundzustand berücksichtigt ( $\lambda_{\max(\text{Em.}),\text{ber.solv.}}$ ). Die Abweichungen zu den experimentellen Werten liegen dabei etwas höher. Vor allem Verbindung **45e** wurde stärker bathochrom verschoben berechnet, als das Experiment ergab.

**Tabelle 28:** Vergleich der experimentellen und berechneten (PBE1PBE/6-31G\*\*) Werte der Fluoreszenz für die Indoloacridine **45**.

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$ [nm]	$\lambda_{\max(\text{Em.}),\text{ber.}}$ [nm]	$\lambda_{\max(\text{Em.}),\text{ber.solv.}}$ [nm]	$\Delta \lambda_{\max(\text{Em.})} - \lambda_{\max,\text{ber.}}$ [eV]	$\Delta \lambda_{\max(\text{Em.})} - \lambda_{\max,\text{ber.solv.}}$ [eV]
<b>45a</b>	490	515	541	0.12	0.24
<b>45b</b>	497	533	572	0.17	0.33

Verbindung	$\lambda_{\max(\text{Em.})}$	$\lambda_{\max(\text{Em.}), \text{ber.}}$	$\lambda_{\max(\text{Em.}), \text{ber.solv.}}$	$\Delta \lambda_{\max(\text{Em.}) - \lambda_{\max, \text{ber.}}}$ [eV]	$\Delta \lambda_{\max(\text{Em.}) - \lambda_{\max, \text{ber.solv.}}}$ [eV]
	[nm]	[nm]	[nm]		
<b>45c</b>	497	530	570	0.16	0.32
<b>45d</b>	498	543	586	0.20	0.37
<b>45e</b>	500	583	651	0.35	0.58
<b>45f</b>	532	593	646	0.24	0.41

### 3.5.6 Biologische Aktivität

Um die Inhibierung der Reproduktion bzw. Zellteilung von *Toxoplasma gondii* zu testen, wurde ein Luciferase Assay durchgeführt (vgl. Kapitel 3.4.6). Für die Quantifizierung der Zellviabilität wurde ein MTT-Assay benutzt (vgl. Kapitel 3.3.7).

Die untersuchten Indoloacridine **45** zeigten in ersten qualitativen Tests überwiegend keine Aktivität. Nur Verbindung **45e** ließ in den durchgeführten Tests auf eine gewisse Aktivität schließen, die noch weitergehend untersucht werden muss.

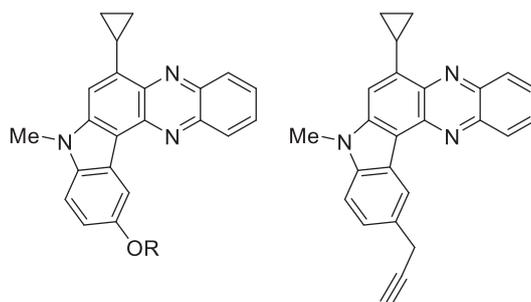
### 3.5.7 Fazit

Mittels einer Kombination aus *Sonogashira*- und *Negishi*-Kupplung konnte das 2-Ethynylchinolin **42** synthetisiert werden. Daran anschließend konnte, analog zu den Indolo[3,2-*a*]phenazinen, eine Gold-katalysierte Cycloisomerisierung durchgeführt werden, um das Produkt anschließend in einer konvergenten *ipso*-Iodierungs-*Suzuki*- (KIIIS) Kupplungs-Ein-Topf-Sequenz einzusetzen. Dabei konnten sechs neue Indolo[3,2-*a*]acridine **45** in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden. Die photophysikalischen Eigenschaften wurden in Lösung und im Festkörper untersucht. Das 2-Ethynylchinolin **42** zeigte dabei eine ausgeprägte Emissionssolvatochromie im blauen bis hellgrünen Bereich. Mittels *Lippert-Mataga* Analyse konnte die Dipolmomentsänderung bestimmt werden. Es konnte eine Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  von 0.04 in Dichlormethan ermittelt werden. Die cyclisierte Verbindung **43** zeigte eine schwache Emissionssolvatochromie, die Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  konnte mit 0.20 in Dichlormethan bestimmt werden. Die Indolo[3,2-*a*]acridine **45** zeigen in Lösung ebenfalls keine Solvatochromie. Der Substituent in 6-Position hat keinen signifikanten Einfluss auf die Emissionsfarbe. Es konnten *Stokes*-Verschiebungen von bis zu 5590 cm<sup>-1</sup> (**45f**) ermittelt werden. Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  in Dichlormethan konnten zwischen 0.19 und 0.58 bestimmt werden. Die durchgeführten TD-DFT-Rechnungen haben einen LE-Charakter mit einem gewissen CT-Anteil ergeben. Die synthetisierten Indolo[3,2-*a*]acridine **45** liegen als gelbe bis rote Feststoffe vor, die meist in der selben Farbe emittieren wie sie absorbieren. Sie zeigen im Festkörper eine maximale Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  von 0.09. Einige der Verbindungen wurden auf die antiparasitären Eigenschaften gegen *Toxoplasma gondii* getestet. Dabei konnten die Indoloacridine **45** in ersten Untersuchungen als nicht aktiv eingestuft werden, einzig Verbindung **45e** zeigte eine gewisse Aktivität, welche weiter untersucht wird.

## 4 Ausblick

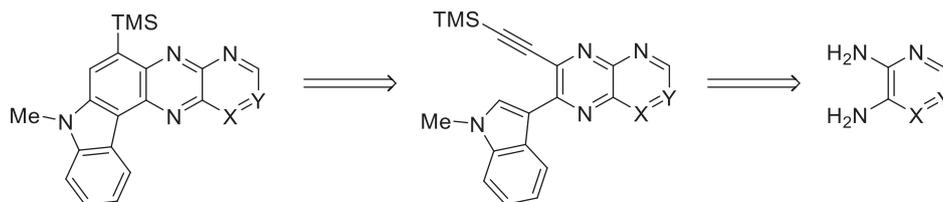
Insgesamt konnten in der vorliegenden Arbeit die drei Klassen der Indolo[3,2-*a*]phenazine, Pyrido[2,3-*c*]carbazole und Indolo[3,2-*a*]acridine bearbeitet werden. Durch die Dekoration mit verschiedenen Substituenten konnten einerseits die photophysikalischen Eigenschaften der Verbindungen für weitergehende Untersuchungen charakterisiert werden. Andererseits konnten die synthetisierten Verbindungen auf ihre biologische Aktivität gegen den Parasiten *Toxoplasma gondii* hin untersucht werden.

Die Emissionseigenschaften der dargestellten Indolo[3,2-*a*]phenazine bieten die Möglichkeit, Untersuchungen zum Wirkungsort und damit über den Wirkmechanismus durchzuführen. Über eine zusätzliche Funktionalisierung bereits synthetisierter Verbindungen könnten neue Struktur-Eigenschafts-Beziehungen aufgedeckt werden. Dabei könnten weitere Substituenten am Indolteil eine wichtige Rolle spielen. Bisher wurde größtenteils der Einfluss des Substituenten an 6-Position der Indolo[3,2-*a*]phenazine, teilweise in Kombination mit Halogenatomen an der 5-Position des Indols, untersucht. Durch Hydroxy- oder Alkoxy-Substituenten an der 5-Position des Indols könnten weitere Einblicke in Struktur-Eigenschafts-Beziehungen erhalten werden und zusätzlich durch Funktionalisierung die Löslichkeit in polar protischen Lösungsmitteln wie Ethanol erhöht werden. Ferner wäre eine Alkin-Funktionalisierung am Indolteil der Indolo[3,2-*a*]phenazine denkbar, um mittels Proteinaffinitätschromatographie einen Wirkmechanismus zu erforschen (Abbildung 55).



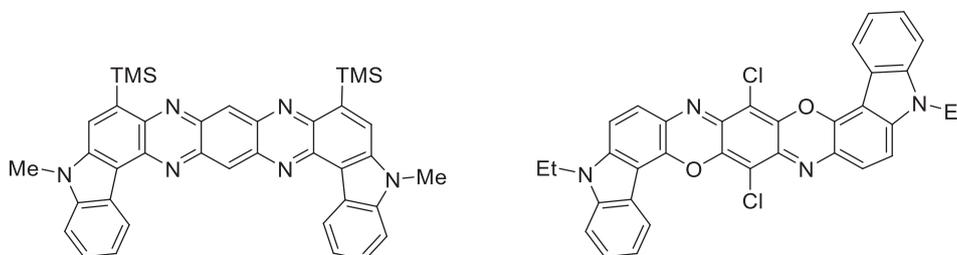
**Abbildung 55:** Mögliche Derivatisierung der Indolo[3,2-*a*]phenazine.

Zudem könnte der Einfluss von zusätzlichen Stickstoffatomen im Molekül untersucht werden. Denkbar wäre dabei der Einsatz von beispielsweise 2,3-Diaminopyrazin oder 4,5-Diaminopyrimidin in der GACK-Sequenz,<sup>[77]</sup> so dass schlussendlich Bispyrazinocarbazole oder Pteridinocarbazole erhalten werden könnten (Schema 61). Dabei erinnert das benzo-anellierte Pteridin entfernt an das Motiv der Flavine, die eine wichtige Rolle in enzymatischen Prozessen in lebenden Organismen spielen. Es könnte daher positive Einflüsse auf die biologische Aktivität ausüben.



**Schema 61:** Mögliche Ergänzung des Systems um weitere Stickstoffe.

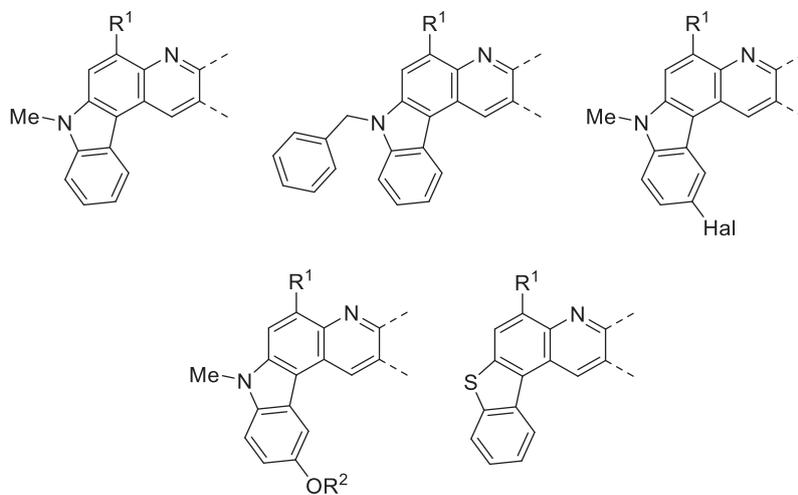
Weiterhin könnte die GACK-Sequenz mit anschließender Gold-katalysierter Cyclisierung genutzt werden um ein symmetrisches Molekül mit einem Pyrazino[2,3-*g*]chinoxalin Gerüst zu synthetisieren (Abbildung 56). Dieses könnte hohe Absorptionskoeffizienten zeigen. Ein Derivat des Pyrazino[2,3-*g*]chinoxalin Strukturmotivs ist als kommerziell erhältliches Pigment Violett 23 bekannt, welches Anwendung in verschiedensten Bereichen wie Tinten, Kunststoffen und Lacken findet.<sup>[125]</sup>



**Abbildung 56:** Mögliches symmetrisches Pyrazino[2,3-*g*]chinoxalin und Pigment Violett 23.

Für die Synthese der Pyrido[2,3-*c*]carbazole und Indolo[3,2-*a*]acridine konnte eine neue Synthesesequenz mit Kombination aus *Sonogashira*- und *Negishi*-Kupplung etabliert werden. Die dargestellten Derivate konnten dabei teilweise auf ihre biologische Aktivität gegen den Parasiten *Toxoplasma gondii* untersucht werden. Für weitere Studien könnte die Herstellung der Ethinylpyridine **31** und -chinoline **42** effizienter gestaltet und die durchgeführte Ein-Topf-Sequenz optimiert und weiterentwickelt werden. Darüber hinaus könnten weitere Derivate mit unterschiedlichen Substituenten an 5-Position bzw. 6-Position synthetisiert werden, um aktive Verbindungen gegen den Parasiten *Toxoplasma gondii* zu finden (Abbildung 57). Eine weitere Modifikation könnte am Stickstoff des Indols stattfinden, um zu überprüfen, ob ein sterisch anspruchsvoller Rest ebenso einen Einfluss auf die Gold-katalysierte Cyclisierung hat, wie es von den Indolo[3,2-*a*]phenazinen bekannt ist. Außerdem könnten die Benzyl-substituierten Derivaten auf ihre AIE-Eigenschaften untersucht werden. Es könnten weiterhin der Einfluss von Substituenten an der 5-Position des Indols untersucht werden und mit den Ergebnissen der Indolo[3,2-*a*]phenazine verglichen werden. Ein weiterer Punkt für nachfolgende Arbeiten wäre die Verbesserung der Löslichkeit, besonders der Pyrido[2,3-*c*]carbazole, da viele der medizinisch untersuchten Substanzen während des Experiments innerhalb der Zelllösung auskristallisiert sind. Dies könnte durch Substitution mit polaren Seitenketten oder die Bildung von Salzen erreicht werden. Des Weiteren könnte Benzo[*b*]thiophen anstelle von

*N*-Methylindol verwendet werden. Durch den Elektronenreichtum könnten sich neue Eigenschaften sowohl in der Photophysik als auch in der Aktivität gegen *Toxoplasma gondii* ergeben.



**Abbildung 57:** Mögliche Derivatisierung der Pyrido[2,3-*c*]carbazole und Indolo[3,2-*a*]acridine.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Angaben zu allgemeinen Arbeitstechniken und Analytik

Falls nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen unter Sauerstoffausschluss in ausgeheizten *Schlenk*-Rohren durchgeführt. Dabei wurde die Spritzen- und Septumtechnik angewendet. Die verwendeten Lösungsmittel wurden der Lösungsmitteltrocknungsanlage MB-SPS 800 der Firma *MBraun* GmbH entnommen oder wurden den Vorschriften entsprechend getrocknet. Zum Rühren wurden ein PTFE-beschichteter Magnetrührkern und ein Magnetrührer mit Heizplatte der Firma *Heidolph MR* oder *IKA RCT* verwendet. Mit Hilfe eines Eis-Wasserbades wurden Temperaturen um 0 °C erreicht. Temperaturen von -78 °C wurden durch ein Aceton-Trockeneis-Bad erzeugt. Mittels Rotationsverdampfern der Firma *Heidolph* und Vakuumpumpen der Firma *Vacuubrand* wurden Lösungsmittel *in vacuo* entfernt.

Die verwendeten, nicht selbst hergestellten, Chemikalien wurden von den Herstellern *abcr* GmbH, *Acros Organics* BVBA, *Alfa Aesar* GmbH & Co KG, *AppliChem* GmbH, *BLD Pharmatech* GmbH, *Fluorochem* Ltd., *J&K Scientific* Ltd., *Macherey-Nagel* GmbH & Co. KG, *Merck* KGaA, *Sigma-Aldrich Chemie* GmbH und *VWR* GmbH bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die Konzentrationsbestimmung der *n*-Butyllithium-Lösungen wurde mit *N*-Benzylbenzamid in trockenem THF durchgeführt und die Reaktionsansätze an die entsprechenden Konzentrationen angepasst.<sup>[126]</sup>

Reaktionsfortschritte und Fraktionen bei der Säulenchromatographie wurden mittels Dünnschichtchromatographie auf *Macherey-Nagel Alugram® Xtra Sil G/UV<sub>254</sub>* Aluminium Fertigfolien überprüft. Die Substanzflecken wurden durch Beleuchten mit UV-Licht (254 nm und 365 nm) und/oder durch Anfärben mit Kaliumpermanganat-Lösung und anschließendem Entwickeln durch einen Heißluftfön der Firma *Steinel* detektiert. Für die Säulenchromatographie wurde das Rohprodukt auf Kieselgel (Celite® 545, Korngröße 0.02 – 0.1 mm) adsorbiert. Die Trennung erfolgte an Kieselgel 60M (Korngröße 0.04 – 0.063 mm) der Firma *Macherey-Nagel* GmbH & Co. KG mittels Flash-Technik bei einem Druck von ca. 2 bar.

<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden auf den Geräten *Bruker Avance III-300* sowie *Bruker Avance III-600* bei 298 K aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden Aceton-d<sub>6</sub>, Chloroform-d, DMSO-d<sub>6</sub> oder Methanol-d<sub>4</sub> verwendet. Zur weiteren Zuordnung der erhaltenen Signale wurden 135-DEPT-, HSQC- HMBC- und COSY-Experimente durchgeführt. Als Referenz wurden die Lösungsmittel Signale (Aceton-d<sub>6</sub> ( $\delta_{\text{H}}$  2.05,  $\delta_{\text{C}}$  29.84, 206.26), Chloroform-d

( $\delta_{\text{H}}$  7.26,  $\delta_{\text{C}}$  77.16), DMSO- $d_6$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.50,  $\delta_{\text{C}}$  39.52) und Methanol- $d_4$  ( $\delta_{\text{H}}$  3.31,  $\delta_{\text{C}}$  49.00)) verwendet.

Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte durch Charakterisierung und Auswertung der Signale nach folgendem Schema: chemische Verschiebung in ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante(n)  $J$  in Hertz (Hz), Integralgröße). Die Spinmultiplizitäten wurden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), p (Pentett), dd (Dublett eines Dubletts), ddd (Dublett von Dublett von Dublett), dt (Dublett eines Triplets), td (Triplet eines Dubletts) und m (Multipllett) abgekürzt.

Die Massenspektren wurden im CeMSA@HHU (Center for Molecular and Structural Analytics an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) aufgenommen. EI-Massenspektren wurden auf dem *TSQ 7000* und dem *MAT 8200* der Firma *Finnigan*, MALDI-Massenspektren auf dem *Ultraflex MS* der Firma *Bruker* und ESI-HR-Massenspektren auf dem *UHR-QTOF maXis 4G* der Firma *Bruker Daltonics* gemessen.

Die IR-Spektren wurden mit einem *IRAffinity-1* der Firma *Shimadzu* unter Anwendung der abgeschwächten Totalreflexion (ATR) aufgenommen. Die Intensitäten der Banden wurden als stark, mittel und schwach charakterisiert und sind mit s (stark), m (mittel) und w (schwach) abgekürzt.

Die Elementaranalysen wurden mit einem *Series II Analyser 2400* der Firma *PerkinElmer* oder einem *Vario Micro Cube* am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* durchgeführt.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Melting Point B-540* der Firma *Büchi* bestimmt.

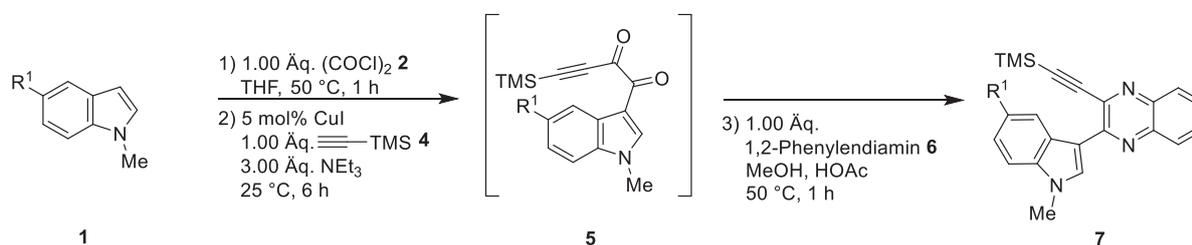
UV/Vis-Spektren wurden mit dem Gerät *Lambda 19* der Firma *PerkinElmer* aufgenommen. Die Emissionsspektren wurden auf dem Gerät *F7000 Fluoreszenzspektrometer* der Firma *Hitachi* oder einem *FS5 Spektrofluorometer* der Firma *Edinburgh Instruments* aufgenommen unter der Verwendung der Emissionskorrekturkurve, die durch den Hersteller zur Verfügung gestellt wurde. Zur Bestimmung der Quantenausbeuten wurde das *SC-30 Integrationssphärenmodul* in Kombination mit dem Programm *Fluoracle* sowohl mit der direkten als auch der direkten und indirekten Methode genutzt. Die verwendeten Lösungsmittel entsprachen den Reinheitsgraden *HPLC grade* bzw. *p. A.*.

Kristallstrukturanalysen wurden durch *Leonard Karl* und Dr. *Philipp Schmeinck* auf dem *Rigaku XtaLAB Synergy-S x-ray Diffraktometer* durchgeführt.

Quantenchemische Rechnungen wurden auf dem HPC-Cluster Ivybridge des Zentrums für Informations- und Medientechnologie (ZIM) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit dem Programmpaket Gaussian 09 und Gaussian 16 durchgeführt.<sup>[80]</sup>

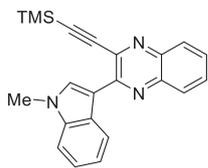
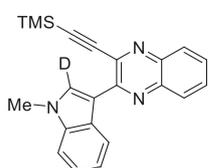
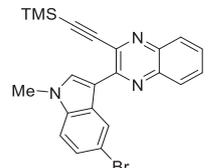
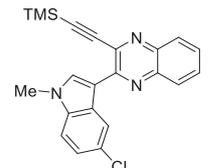
## 5.2 Synthese der 3-Ethynylchinoxaline 7 mittels GACK-Sequenz

### 5.2.1 Allgemeine Versuchsvorschrift 1 (AV1) zur Synthese der 3-Ethynylchinoxaline 7

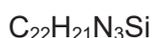
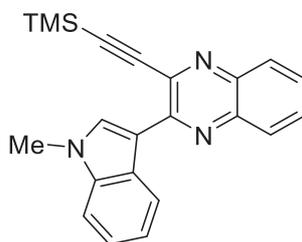


In einem ausgeheizten 20 mL *Schlenk*-Rohr wurden 1.25 mL (10.0 mmol, 1.00 Äq.) 1-Methylindol (**1**) und 25 mL THF vorgelegt. Es wurde 5 min lang mit Stickstoff entgast und bei 0 °C 5 min lang gerührt. Unter Kühlung im Eisbad wurden 0.85 mL (10.0 mmol, 1.00 Äq.) Oxalylchlorid (**2**) über 2 min tropfenweise hinzugegeben und bei 25 °C 5 min lang gerührt. Anschließend wurde bei 50 °C 1 h lang gerührt. Nach dem Abkühlen auf 25 °C wurden 95.5 mg (0.50 mmol, 5 mol%) Kupferiodid, 1.40 mL (10.0 mmol, 1.00 Äq.) Trimethylsilylacetylen (**4**) und 2.90 mL (21.0 mmol, 2.10 Äq.) Triethylamin hinzugegeben und bei 25 °C 6 h lang gerührt. Anschließend wurden 0.41 mL (10.5 mmol, 1.05 Äq.) Methanol, 1.08 g (10.0 mmol, 1.00 Äq.) 1,2-Phenyldiamin (**6**) und 1.10 mL (20.0 mmol, 2.00 Äq.) Essigsäure hinzugegeben und bei 50 °C 1 h lang gerührt. Zuletzt wurden 10 mL Wasser hinzugegeben, um die Reaktion zu beenden. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Celite<sup>®</sup> adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt.

**Tabelle 29:** Experimentelle Details zur Synthese der 3-Ethynylchinoxaline **7**.

Eintrag	$\pi$ -Nucleophil <b>1</b> [Einwaage]	3-Ethynylchinoxalin <b>7</b> Ausbeute	Chromat. Trennung Eluent, R <sub>f</sub>
<b>1</b>	<i>N</i> -Methylindol ( <b>1a</b> ) 1.34 g (10.0 mmol)	 <b>7a</b> , 81 % (2.87 g, 8.07 mmol)	PE/EE 7:1 0.60
<b>2</b>	1-Methyl- 1 <i>H</i> -indol-2- <i>d</i> ( <b>1b</b> ) 265 mg (2.00 mmol)	 <b>7b</b> , 38 % (272 mg, 0.76 mmol)	PE/EE 7:1 0.41
<b>3</b>	5-Brom-1-methylindol ( <b>1c</b> ) 2.10 g (10.0 mmol)	 <b>7c</b> , 67 % (2.92 g, 6.73 mmol)	PE/EE 10:1 0.18
<b>4</b>	5-Chlor-1-methylindol ( <b>1d</b> ) 497 mg (3.00 mmol)	 <b>7d</b> , 73 % (852 mg, 2.19 mmol)	PE/EE 5:1 0.54

## 5.2.2 Spektroskopische Daten

2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-((trimethylsilyl)ethynyl)chinoxalin (7a)<sup>[30]</sup>

[355.52]

Gemäß **AV1** konnten 2.87 g (8.07 mmol, 81 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 7:1) = 0.60.

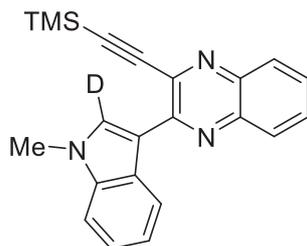
**Smp.:** 176.8 – 177.9 °C (Lit.: 160 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.36 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 7.30 – 7.35 (m, 1H), 7.35 – 7.40 (m, 1H), 7.40 – 7.45 (m, 1H), 7.66 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (ddd,  $J$  = 8.3, 1.6, 0.6 Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J$  = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.71 – 8.81 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -0.32 (CH<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>3</sub>), 101.3 (C<sub>quart</sub>), 104.6 (C<sub>quart</sub>), 109.6 (CH), 112.2 (C<sub>quart</sub>), 121.6 (CH), 123.2 (CH), 123.3 (CH), 127.7 (C<sub>quart</sub>), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 130.8 (CH), 133.1 (CH), 136.6 (C<sub>quart</sub>), 137.5 (C<sub>quart</sub>), 139.3 (C<sub>quart</sub>), 141.1 (C<sub>quart</sub>), 150.5 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 356 ([M]<sup>+</sup>, 29), 355 ([M]<sup>+</sup>, 100), 354 ([M]<sup>+</sup>, 56), 341 (21), 340 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 78), 339 (16), 325 (15), 310 ([M-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 17), 296 (11), 283 (11), 282 ([M-TMS]<sup>+</sup>, 21), 231 (17), 190 (14), 169 (21), 162 (12), 161 (11), 156 [C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 24), 154 ([C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 49), 148 (16).

**2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl-2-*d*)-3-((trimethylsilyl)ethynyl)chinoxalin (7b)<sup>[76]</sup>**



$C_{22}H_{20}DN_3Si$

[356.52]

Gemäß **AV1** konnten 272 mg (0.76 mmol, 38 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$ (PE/EE 7:1) = 0.41.

**Smp.:** 163.5 – 165.8 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.35 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 7.29 – 7.35 (m, 1H), 7.35 – 7.37 (m, 1H), 7.38 – 7.44 (m, 1H), 7.65 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (ddd,  $J$  = 8.2, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.12 (ddd,  $J$  = 8.3, 1.6, 0.6 Hz, 1H), 8.77 – 8.85 (m, 1H).

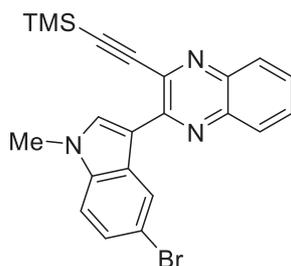
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -0.3 (CH<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>3</sub>), 101.0 (C<sub>quart</sub>), 104.6 (C<sub>quart</sub>), 109.6 (CH), 112.0 (C<sub>quart</sub>), 121.6 (CH), 123.1 (CH), 123.2 (CH), 127.7 (C<sub>quart</sub>), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 130.7 (CH), 133.2 (CH), 136.5 (C<sub>quart</sub>), 137.4 (C<sub>quart</sub>), 139.2 (C<sub>quart</sub>), 141.3 (C<sub>quart</sub>), 150.6 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 357 ([M]<sup>+</sup>, 28), 356 ([M]<sup>+</sup>, 100), 355 (53), 342 (18), 341 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 83), 326 (17), 311 ([M-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 14), 283 ([M-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 13), 232 (12), 191 (10), 171 (13), 157 (14), 156 (25), 155 (15), 149 (20), 111 (12), 109 (10), 97 (18), 95 (14), 85 (15), 83 (14), 81 (12), 73 (11), 71 (18), 69 (19), 57 (31), 55 (22).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 2955 (w), 1510 (m), 1420 (m), 1248 (m), 1082 (m), 939 (m), 843 (s), 743 (s), 796 (m).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>DN<sub>3</sub>Si+H)<sup>+</sup> : 357.1640; Gefunden: 357.1642 (100%).

**2-(5-Brom-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-((trimethylsilyl)ethynyl)chinoxalin (7c)<sup>[30]</sup>**



$C_{22}H_{20}BrN_3Si$

[434.41]

Gemäß **AV1** konnten 2.92 g (6.73 mmol, 67 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$ (PE/EE 10:1) = 0.18.

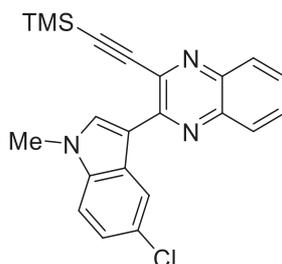
**Smp.:** 187.8 – 188.2 °C (Lit. 154 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.36 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 7.26 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J$  = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.94 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -0.3 (CH<sub>3</sub>), 33.7 (CH<sub>3</sub>), 101.3 (C<sub>quart</sub>), 104.4 (C<sub>quart</sub>), 111.0 (CH), 111.9 (C<sub>quart</sub>), 115.2 (C<sub>quart</sub>), 125.9 (CH), 126.0 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 130.9 (CH), 133.7 (CH), 136.1 (C<sub>quart</sub>), 136.2 (C<sub>quart</sub>), 139.4 (C<sub>quart</sub>), 141.1 (C<sub>quart</sub>), 149.9 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 436 ([M]<sup>+</sup>, 26), 435 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 95), 434 ([M]<sup>+</sup>, 55), 433 ([<sup>79</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 100), 432 (24), 420 ([<sup>81</sup>Br-M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 27), 419 (12), 418 ([<sup>79</sup>Br-M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 31), 354 (27), 353 (12), 339 (61), 338 (29), 324 (21), 322 (12), 308 (12), 296 (17), 295 (17), 282 (15), 281 (24), 280 (19), 231 (12), 190 (16), 177 (22), 170 (14), 169 (19), 162 (17), 156 (13), 155 (23), 154 (21), 149 (15), 148 (24), 147 (12), 128 (13), 73 (20).

**2-(5-Chlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-((trimethylsilyl)ethynyl)chinoxalin (7d)<sup>[30]</sup>**



$C_{22}H_{20}ClN_3Si$

[389.96]

Gemäß **AV1** konnten 852 mg (2.19 mmol, 73 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 5:1) = 0.54.

**Smp.:** 151.8 – 152.7 °C (Lit. 183 °C)

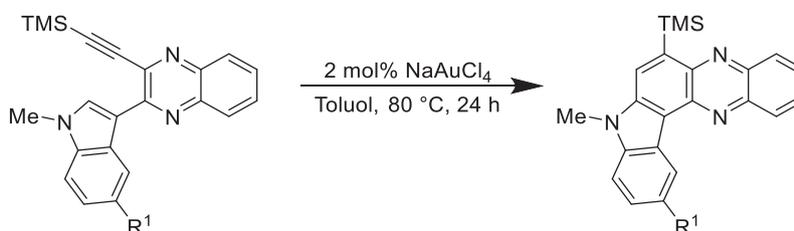
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.36 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 7.29 – 7.33 (m, 2H), 7.67 (ddd,  $J$  = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (ddd,  $J$  = 8.3, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.15 (ddd,  $J$  = 8.4, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -0.3 (CH<sub>3</sub>), 33.7 (CH<sub>3</sub>), 101.4 (C<sub>quart</sub>), 104.3 (C<sub>quart</sub>), 110.6 (CH), 111.9 (C<sub>quart</sub>), 122.8 (CH), 123.4 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (C<sub>quart</sub>), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (C<sub>quart</sub>), 131.06 (CH), 133.9 (CH), 135.8 (C<sub>quart</sub>), 136.2 (C<sub>quart</sub>), 139.4 (C<sub>quart</sub>), 141.0 (C<sub>quart</sub>), 149.9 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 391 ([<sup>37</sup>Cl-M]<sup>+</sup>, 37), 390 ([M]<sup>+</sup>, 38), 389 ([<sup>35</sup>Cl-M]<sup>+</sup>, 100), 388 (28), 376 ([<sup>37</sup>Cl-M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 15), 375 (15), 374 ([<sup>35</sup>Cl-M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 46), 359 (11), 354 (14), 339 (17), 338 (11), 281 (12), 190 (12), 187 (10), 149 (10), 86 ([C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>]<sup>+</sup>, 22), 84 (37), 49 (18).

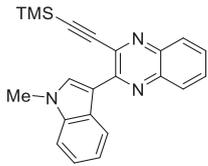
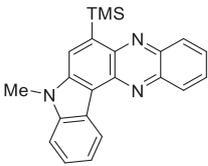
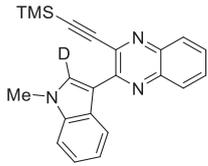
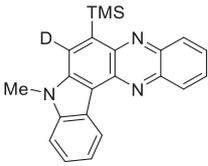
### 5.3 Synthese der 6-TMS-indolo[3,2-a]phenazine 8 mittels Gold-katalysierter Cycloisomerisierung

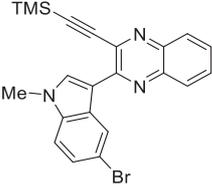
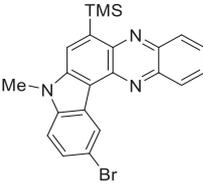
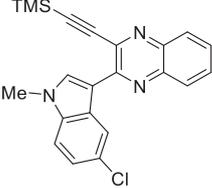
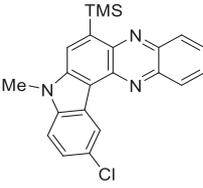
#### 5.3.1 Allgemeine Versuchsvorschrift 2 (AV2) zur Synthese der 6-TMS-indolophenazine 8



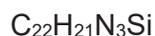
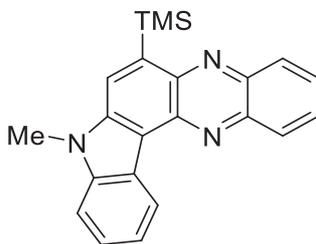
In einem sekurierten 10 mL *Schlenk*-Rohr wurden 0.50 mmol, 1.00 Äq. 2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-((trimethylsilyl)ethynyl)chinoxalin (**7**) und 1.00 mL trockenes Toluol vorgelegt. Anschließend wurden 5.00 mg (0.01 mmol, 2 mol%) Natriumtetrachloroaurat zugegeben und bei 80 °C 24 h lang gerührt. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan in einen Kolben überführt, an Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt.

**Tabelle 30:** Experimentelle Details zur Synthese der 6-TMS-indolo[3,2-*a*]phenazine **8**.

Eintrag	3-Ethynylchinoxalin <b>7</b>	Indolo[3,2- <i>a</i> ]phenazin <b>8</b> Ausbeute	Chromat. Trennung Eluent, R <sub>f</sub>
<b>1</b>	 <b>7a,</b> (176 mg, 0.50 mmol)	 <b>8a, 74 %</b> (132 mg, 0.37 mmol)	PE/EE 50:1 0.67
<b>2</b>	 <b>7b,</b> (124 mg, 0.35 mmol)	 <b>8b, 53 %</b> (65 mg, 0.18 mmol)	PE/EE 50:1 0.21

Eintrag	3-Ethynylchinoxalin 7	Indolo[3,2-a]phenazin 8 Ausbeute	Chromat. Trennung Eluent, R <sub>f</sub>
3	 <p data-bbox="539 595 587 624"><b>7c,</b></p> <p data-bbox="427 645 699 674">(565 mg, 1.30 mmol)</p>	 <p data-bbox="866 595 983 624"><b>8c, 22 %</b></p> <p data-bbox="786 645 1058 674">(117 mg, 0.27 mmol)</p>	<p data-bbox="1225 443 1310 472">PE/EE</p> <p data-bbox="1241 495 1294 524">50:1</p> <p data-bbox="1241 595 1294 624">0.23</p>
	4	 <p data-bbox="539 907 587 936"><b>7d,</b></p> <p data-bbox="427 956 699 985">(622 mg, 1.65 mmol)</p>	 <p data-bbox="866 907 983 936"><b>8d, 18 %</b></p> <p data-bbox="786 956 1058 985">(115 mg, 0.30 mmol)</p>

## 5.3.2 Spektroskopische Daten

8-Methyl-6-(trimethylsilyl)-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazin (8a)<sup>[30]</sup>

Gemäß **AV2** konnten 132 mg (0.37 mmol, 74 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 50:1) = 0.67.

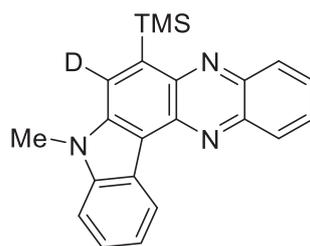
**Smp.:** 215.6 – 217.9 °C (Lit.: 216 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.61 (s, 9H), 4.08 (s, 3H), 7.47 – 7.60 (m, 3H), 7.77 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (ddd,  $J$  = 8.5, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.28 (ddd,  $J$  = 8.4, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.42 (ddd,  $J$  = 8.6, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 9.22 – 9.27 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.25 (CH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>3</sub>), 109.5 (CH), 115.0 (C<sub>quart</sub>), 121.4 (CH), 123.8 (CH), 124.0 (CH), 124.2 (C<sub>quart</sub>), 125.0 (CH), 127.9 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 130.1 (CH), 139.7 (C<sub>quart</sub>), 139.7 (C<sub>quart</sub>), 140.5 (C<sub>quart</sub>), 141.3 (C<sub>quart</sub>), 141.9 (C<sub>quart</sub>), 142.2 (C<sub>quart</sub>), 145.4 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 356 ([M]<sup>+</sup>, 11), 355 ([M]<sup>+</sup>, 40), 354 ([M]<sup>+</sup>, 16), 341 (27), 340 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 100), 325 ([M-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 25), 170 (11), 169 (28), 154 (17).

**8-Methyl-6-(trimethylsilyl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (8b)**<sup>[30]</sup>



$C_{22}H_{20}DN_3Si$

[356.52]

Gemäß **AV2** konnten 65 mg (0.18 mmol, 53 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 50:1) = 0.21.

**Smp.:** 215.7 – 217.5 °C

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 0.61 (s, 9H), 4.08 (s, 3H), 7.44 – 7.61 (m, 3H), 7.76 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (ddd,  $J$  = 8.5, 6.6, 1.6 Hz, 1H), 8.23 – 8.32 (m, 1H), 8.36 – 8.42 (m, 1H), 9.20 – 9.25 (m, 1H).

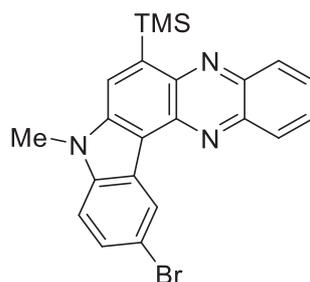
**$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 0.3 ( $CH_3$ ), 28.8 ( $CH_3$ ), 109.5 (CH), 115.2 ( $C_{quart}$ ), 121.4 (CH), 123.8 (CH), 123.9 (CH), 124.2 ( $C_{quart}$ ), 124.9 (CH), 127.9 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 130.1 (CH), 139.6 ( $C_{quart}$ ), 139.7 ( $C_{quart}$ ), 140.5 ( $C_{quart}$ ), 141.2 ( $C_{quart}$ ), 142.2 ( $C_{quart}$ ), 142.5 ( $C_{quart}$ ), 145.3 ( $C_{quart}$ ).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 357 ( $[M]^+$ , 15), 356 ( $[M]^+$ , 46), 355 ( $[M]^+$ , 37), 342 (26), 341 ( $[M-CH_3]^+$ , 100), 340 (44), 326 (23), 325 (13), 170 (38), 155 (17), 111 (12), 97 (15), 95 (14), 83 (11), 81 (11), 71 (11), 69 (14), 57 (23), 55 (15).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]:** 2941 (w), 1560 (m), 1518 (m), 1436 (m), 1422 (m), 1329 (m), 1236 (m), 1086 (m), 910 (m), 831 (s), 745 (s), 731 (s).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für  $(C_{22}H_{20}DN_3Si+H)^+$  : 357.1640; Gefunden: 357.1638 (100%).

**11-Brom-8-methyl-6-(trimethylsilyl)-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazin (8c)**<sup>[30]</sup>



[434.41]

Gemäß **AV2** konnten 117 mg (0.27 mmol, 22 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 50:1) = 0.23.

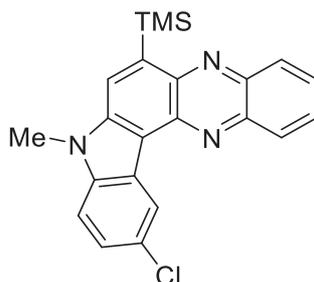
**Smp.:** 281.4 – 281.9 °C (Lit. 288 °C)<sup>[30]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.60 (s, 9H), 4.03 (s, 3H), 7.38 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (dt,  $J$  = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (ddd,  $J$  = 8.1, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.5, 1.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.24 (dd,  $J$  = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.38 (dd,  $J$  = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 9.27 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.2 (CH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 110.9 (CH), 114.3 (C<sub>quart</sub>), 114.5 (C<sub>quart</sub>), 123.5 (CH), 125.6 (C<sub>quart</sub>), 126.2 (CH), 127.6 (CH), 128.1 (CH), 129.3 (CH), 130.0 (CH), 130.1 (CH), 138.3 (C<sub>quart</sub>), 140.0 (C<sub>quart</sub>), 140.6 (C<sub>quart</sub>), 141.8 (C<sub>quart</sub>), 142.4 (C<sub>quart</sub>), 142.5 (C<sub>quart</sub>), 145.2 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 436 ([M]<sup>+</sup>, 12), 435 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 40), 434 ([M]<sup>+</sup>, 28), 433 ([<sup>79</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 44), 432 (16), 421 (25), 420 ([<sup>81</sup>Br-M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 100), 419 (28), 418 ([<sup>79</sup>Br-M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 99), 405 (19), 403 (19), 339 (15), 338 (12), 309 (10), 308 (18), 294 (12), 280 (14), 210 (32), 209 (43), 177 (11), 170 (11), 169 (31), 161 (21), 160 (13), 155 (11), 154 (34), 153 (13), 141 (10), 140 (11), 125 (13), 111 (19), 109 (13), 97 (24), 95 (18), 85 (16), 83 (20), 81 (15), 71 (19), 69 (19), 57 (25), 55 (14).

**11-Chlor-8-methyl-6-(trimethylsilyl)-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazin (8d)<sup>[30]</sup>**



C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>Si

[389.96]

Gemäß **AV2** konnten 115 mg (0.30 mmol, 18 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

**R<sub>f</sub>** (PE/EE 50:1) = 0.31.

**Smp.:** 275.3 – 276.2 °C (Lit. 272 °C)

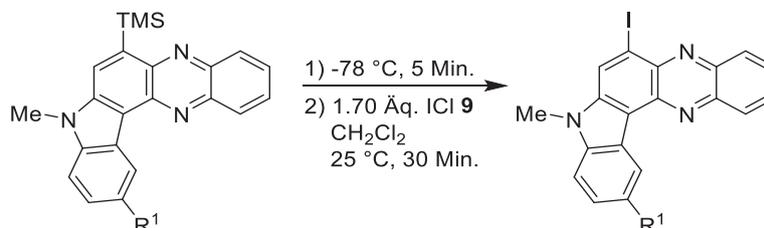
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.59 (s, 9H), 4.09 (s, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.79 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.21 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 110.5 (CH), 114.4 (C<sub>quart</sub>), 123.3 (CH), 123.6 (CH), 125.0 (C<sub>quart</sub>), 125.1 (CH), 127.0 (C<sub>quart</sub>), 128.1 (CH), 129.2 (CH), 130.0 (CH), 130.1 (CH), 138.1 (C<sub>quart</sub>), 140.2 (C<sub>quart</sub>), 140.6 (C<sub>quart</sub>), 141.8 (C<sub>quart</sub>), 142.4 (C<sub>quart</sub>), 145.3 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV, m/z (%)):** 391 ([<sup>37</sup>Cl-M]<sup>+</sup>, 21), 390 ([M]<sup>+</sup>, 22), 389 ([<sup>35</sup>Cl-M]<sup>+</sup>, 53), 388 (18), 377 (11), 376 ([<sup>37</sup>Cl-M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 40), 375 (31), 374 ([<sup>35</sup>Cl-M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 100), 359 (22), 187 (20).

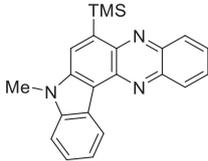
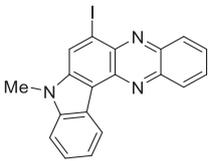
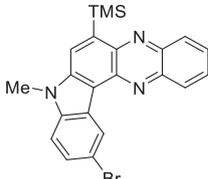
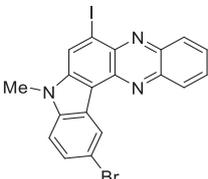
## 5.4 Synthese der 6-Iod-indolo[3,2-a]phenazine 10 mittels ipso-Substitution

### 5.4.1 Allgemeine Versuchsvorschrift 3 (AV3) zur Synthese der 6-Iod-indolo[3,2-a]phenazine 10<sup>[30]</sup>

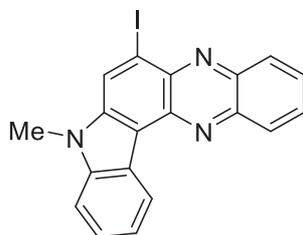


In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurde 1.0 Äq. des Indolo[3,2-a]phenazins (**8**) vorgelegt und innerhalb von 5 min auf eine Temperatur von -78 °C gekühlt. Danach erfolgte die Zugabe von 1.70 Äq. Iod(I)chlorid (**9**) mit einer Spritze. Um die vollkommene Überführung des Iod(I)chlorids (**9**) zu gewährleisten, wurde die Spritze nachfolgend mit 3 mL Dichlormethan gespült. Die Reaktionsmischung wurde bei 25 °C 30 min lang gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von 10 mL 10 %iger Natriumthiosulfat-Pentahydrat-Lösung abgebrochen und anschließend mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, der Rückstand an Celite<sup>®</sup> adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt.

**Tabelle 31:** Experimentelle Details zur Synthese der Iodindolo[3,2-a]phenazine **10**.

Eintrag	Indolo[3,2-a]phenazin <b>8</b> Einwaage	Iodindolo[3,2-a]phenazin <b>10</b> Ausbeute	Chromat. Trennung Eluent, R <sub>f</sub>
<b>1</b>	 <b>8a</b> (355 mg, 1.00 mmol)	 <b>10a</b> , 66 % (269 mg, 0.66 mmol)	PE/EE 10:1 0.31
<b>2</b>	 <b>8c</b> (139 mg, 0.32 mmol)	 <b>10b</b> , 81 % (126 mg, 0.26 mmol)	PE/EE 10:1 0.23

## 5.4.2 Spektroskopische Daten

6-Iod-8-methyl-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazin (10a)<sup>[30]</sup>C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>I<sub>N</sub><sub>3</sub>

[409.23]

Gemäß **AV3** konnten 269 mg (0.66 mmol, 66 %) eines orangen Feststoffs erhalten werden.

R<sub>f</sub> (PE/EE 10:1) = 0.31.

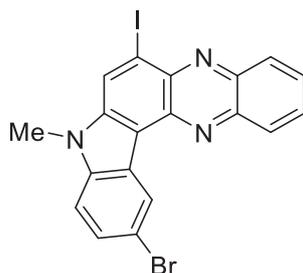
Smp.: 219.5 – 220.3 °C (Lit.: 225 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 3.90 (s, 3H), 7.37 – 7.53 (m, 3H), 7.80 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.34 (ddd, *J* = 8.6, 1.8, 1.1 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 9.05 (ddd, *J* = 7.3, 1.6, 0.9 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 29.8 (CH<sub>3</sub>), 100.2 (C<sub>quart</sub>), 109.5 (CH), 115.3 (C<sub>quart</sub>), 121.7 (CH), 123.7 (C<sub>quart</sub>), 123.9 (CH), 125.5 (CH), 127.8 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 130.0 (CH), 130.7 (CH), 139.3 (C<sub>quart</sub>), 139.5 (C<sub>quart</sub>), 139.9 (C<sub>quart</sub>), 140.4 (C<sub>quart</sub>), 141.6 (C<sub>quart</sub>), 143.3 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV, *m/z* (%)):** 410 (20), 409 ([M]<sup>+</sup>, 100), 283 (10), 282 ([M-I]<sup>+</sup>, 47), 281 (23), 280 (13), 267 ([C<sub>18</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 16), 255 (12), 205 (20), 179 (12), 140 (26), 127 ([I]<sup>+</sup>, 15).

**11-Brom-6-iod-8-methyl-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazin (10b)**



$C_{19}H_{11}BrIN_3$

[488.13]

Gemäß **AV3** konnten 126 mg (0.26 mmol, 81 %) eines orangen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 10:1) = 0.23.

**Smp.:** 270.7 – 271.4 °C

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 3.90 (s, 3H), 7.37 – 7.53 (m, 3H), 7.80 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.7, 1.6 Hz, 1H), 8.34 (ddd,  $J$  = 8.6, 1.8, 1.1 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 9.05 (ddd,  $J$  = 7.3, 1.6, 0.9 Hz, 1H).

**$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 29.8 ( $CH_3$ ), 100.2 ( $C_{quart}$ ), 109.5 (CH), 115.3 ( $C_{quart}$ ), 121.7 (CH), 123.7 ( $C_{quart}$ ), 123.9 (CH), 125.5 (CH), 127.8 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 130.0 (CH), 130.7 (CH), 139.3 ( $C_{quart}$ ), 139.5 ( $C_{quart}$ ), 139.9 ( $C_{quart}$ ), 140.4 ( $C_{quart}$ ), 141.6 ( $C_{quart}$ ), 143.3 ( $C_{quart}$ ).

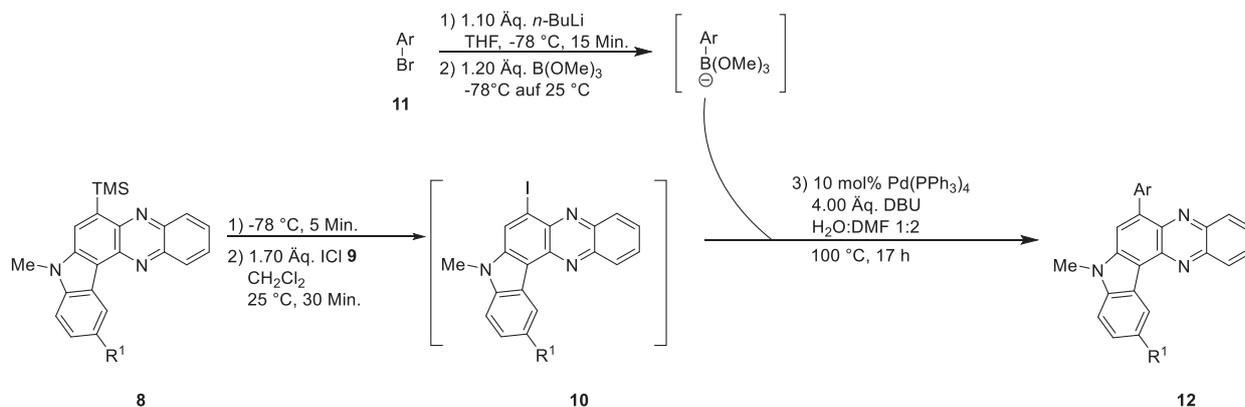
**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 489 (20), 488 ( $[M]^+$ , 100), 487 ( $[M]^+$ , 17), 362 (19), 360 ( $[M-I]^+$ , 22), 282 (13), 281 ( $[C_{19}H_{11}N_3]^+$ , 64), 280 (85), 266 ( $[C_{18}H_8N_3]^+$ , 20), 254 (23), 253 (20), 244 (15), 243 (15), 239 (14), 203 (18), 179 (13), 153 (10), 140 (31), 139 (18), 127 ( $[I]^+$ , 23), 126 (16), 113 (15), 102 (11), 76 (11), 75 (11).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]** 1452 (m), 1082 (w), 943 (w), 847 (m), 797 (m), 749 (s), 604 (m).

**EA:**  $C_{19}H_{11}BrIN_3$  [488.13] Berechnet: C 46.75, H 2.27, 8.61; Gefunden: C 46.85, H 2.40, N 8.35.

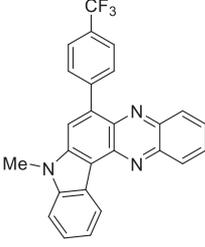
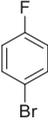
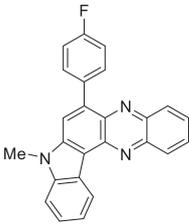
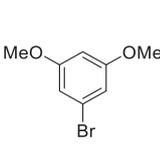
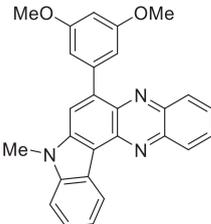
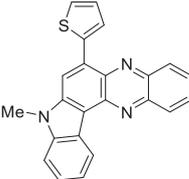
## 5.5 Synthese der 6-Aryl-indolo[3,2-a]phenazine 12 mittels konvergenter *ipso*-Iodinierung Suzuki- (KlIS) Kupplung Sequenz

### 5.5.1 Allgemeine Versuchsvorschrift 4 (AV4) zur Synthese der 6-Aryl-indolo[3,2-a]phenazine 12

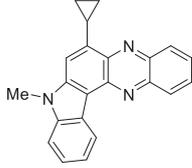
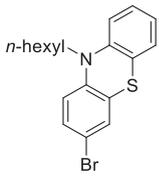
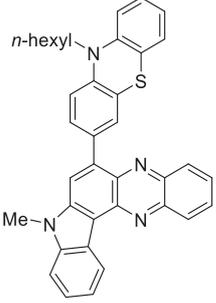
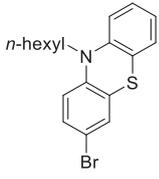
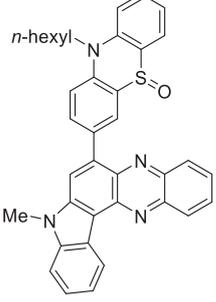


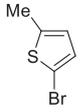
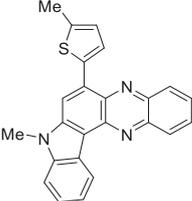
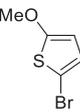
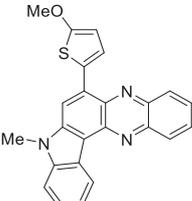
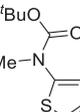
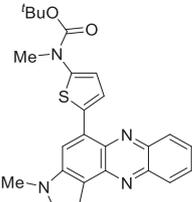
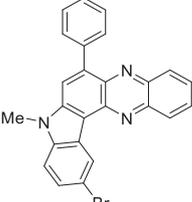
In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 178.5 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 8-Methyl-6-(trimethylsilyl)-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazin (**8**) mit 1 mL Dichlormethan vorgelegt und 5 min lang auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Über eine Spritze wurden 138 mg (0.85 mmol, 1.70 Äq.) Iodchlorid (**9**) hinzugegeben und zur vollständigen Überführung wurde die Spritze mit 1.5 mL Dichlormethan gespült. Die Reaktion wurde bei  $25^\circ\text{C}$  2 h lang gerührt. In einem separaten ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden 0.55 mmol, 1.10 Äq. Arylbromid (**11**) in 3.6 mL THF vorgelegt und bei  $-78^\circ\text{C}$  5 min lang gerührt. Es wurden 0.43 mL (0.65 mmol, 1.30 Äq.) *n*-BuLi hinzugegeben und bei  $-78^\circ\text{C}$  15 min lang gerührt. Nach Zugabe von 0.08 mL (0.70 mmol, 1.40 Äq.) Trimethylborat wurde die Reaktionslösung auf  $25^\circ\text{C}$  aufgewärmt. Nach der Zugabe von 1 mL Wasser, 0.30 mL (2.00 mmol, 4.00 Äq.) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und 58. mg (0.050 mmol, 10 mol%) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) zu Ansatz eins, wurde Ansatz zwei in Ansatz eins übergeführt und zusätzlich wurden 2 mL DMF hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei  $100^\circ\text{C}$  17 h lang gerührt. Um die Reaktion abubrechen, wurden 5 mL einer 10%igen Natriumthiosulfat-Lösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, der Rückstand an Celite<sup>®</sup> adsorbiert und säulenchromatographisch mit Eluentengemischen bestehend aus Petrolether und Ethylacetat oder Aceton gereinigt.

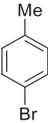
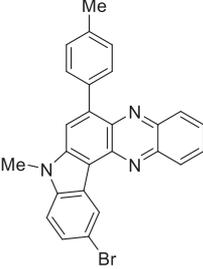
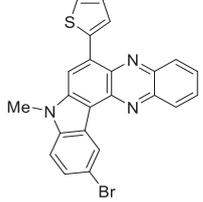
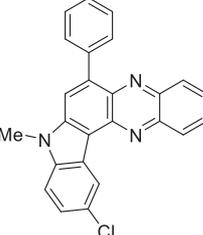
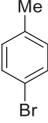
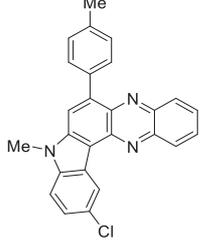
**Tabelle 32:** Experimentelle Details zur Synthese der 6-Aryl-indolo[3,2-a]phenazine **12**.

Eintrag	Arylbromid <b>11</b> [Einwaage]	Indolophenazin <b>12</b> Ausbeute [Einwaage]	Chromat. Trennung Eluent, R <sub>f</sub>
1	 <p><b>11a</b> 0.07 mL (0.56 mmol)</p>	 <p><b>12a</b>, 64% (136 mg, 0.32 mmol)</p>	PE/EE 10:1 0.32
2	 <p><b>11b</b> 0.06 mL (0.56 mmol)</p>	 <p><b>12b</b>, 58 % (111 mg, 0.29 mmol)</p>	PE/EE 10:1 0.30
3	 <p><b>11c</b> 120 mg (0.56 mmol)</p>	 <p><b>12c</b>, 56 % (118 mg, 0.28 mmol)</p>	PE/EE 6:1 0.22
4	 <p><b>11d</b> 0.05 mL (0.55 mmol)</p>	 <p><b>12d</b>, 49 % (89 mg, 0.24 mmol)</p>	PE/EE 5:1 0.41

Experimenteller Teil

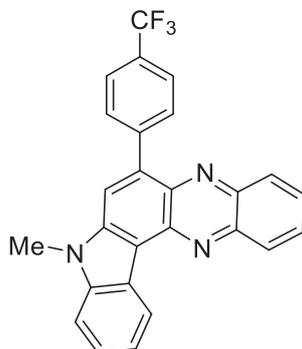
Eintrag	Arylbromid 11 [Einwaage]	Indolophenazin 12 Ausbeute [Einwaage]	Chromat. Trennung Eluent, R <sub>f</sub>
5	 <b>11e</b> 0.05 mL (0.55 mmol)	 <b>12e</b> , 41 % (71 mg, 0.21 mmol)	PE/EE 10:1 0.39
6	 <b>11f</b> 0.09 mL (0.56 mmol)	 <b>12f</b> , 18 % (29 mg, 0.09 mmol)	PE/EE 10:1 0.37
7	 <b>11g</b> 200 mg (0.55 mmol)	 <b>12g</b> , 49 % (138 mg, 0.24 mmol)	PE/Aceton 10:1 0.14
8	 <b>11g</b> 200 mg (0.55 mmol)	 <b>12h</b> , 45 % (131 mg, 0.23 mmol)	PE/Aceton 3:1 0.16

Eintrag	Arylbromid 11 [Einwaage]	Indolophenazin 12 Ausbeute [Einwaage]	Chromat. Trennung Eluent, R <sub>f</sub>
9	 <b>11h</b> 0.06 mL (0.53 mmol)	 <b>12i</b> , 58 % (109 mg, 0.29 mmol)	PE/EE 8:1 0.42
10	 <b>11i</b> 108 mg (0.56 mmol)	 <b>12j</b> , 32 % (63 mg, 0.16 mmol)	PE/EE 4:1 0.38
11	 <b>11j</b> 160 mg (0.55 mmol)	 <b>12k</b> , 45 % (112 mg, 0.23 mmol)	PE/EE 2:1 0.53
12	 <b>11k</b> 0.06 mL (0.57 mmol)	 <b>12l</b> , 29 % (63 mg, 0.14 mmol)	PE/EE 7:1 0.24

Eintrag	Arylbromid 11 [Einwaage]	Indolophenazin 12 Ausbeute [Einwaage]	Chromat. Trennung Eluent, R <sub>f</sub>
13	 <b>11l</b> 74 mg (0.55 mmol)	 <b>12m</b> , 25 % (57 mg, 0.13 mmol)	PE/EE 5:1 0.18
14	 <b>11d</b> 0.05 mL (0.55 mmol)	 <b>12n</b> , 51 % (112 mg, 0.25 mmol)	PE/EE 5:1 0.28
15	 <b>11k</b> 0.06 mL (0.57 mmol)	 <b>12o</b> , 40 % (77 mg, 0.20 mmol)	PE/EE 7:1 0.30
16	 <b>11l</b> 75 mg (0.56 mmol)	 <b>12p</b> , 70 % (139 mg, 0.35 mmol)	PE/EE 5:1 0.44

## 5.5.2 Spektroskopische Daten

## 8-Methyl-6-(4-(trifluormethyl)phenyl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (12a)

 $C_{26}H_{16}F_3N_3$ 

[427.43]

Gemäß **AV4** konnten 136 mg (0.32 mmol, 64 %) eines orangen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/Ac 10:1) = 0.28.

**Smp.:** 264.8 – 266.0 °C

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 4.05 (s, 3H), 7.47 – 7.63 (m, 3H), 7.75 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.80 – 7.90 (m, 3H), 7.99 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.18 (dd,  $J$  = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J$  = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 9.24 (dd,  $J$  = 6.8, 1.6 Hz, 1H).

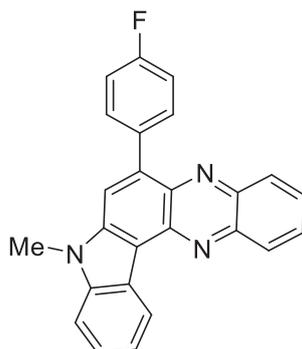
**$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 29.6 (CH<sub>3</sub>), 109.4 (CH), 114.3 (C<sub>quart</sub>), 117.7 (CH), 121.5 (CH), 122.7 (CH), 123.8 (CH), 124.0 (C<sub>quart</sub>), 124.8 (C<sub>quart</sub>), 124.86 (CH), 124.91 (CH), 125.0 (CH), 125.1 (CH), 126.3 (C<sub>quart</sub>), 128.3 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (C<sub>quart</sub>), 129.8 (C<sub>quart</sub>), 130.2 (CH), 130.3 (CH), 131.4 (CH), 137.4 (C<sub>quart</sub>), 138.9 (C<sub>quart</sub>), 139.3 (C<sub>quart</sub>), 140.0 (C<sub>quart</sub>), 140.7 (C<sub>quart</sub>), 141.6 (C<sub>quart</sub>), 142.6 (C<sub>quart</sub>), 142.9 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 428 ([M]<sup>+</sup>, 16), 427 ([M]<sup>+</sup>, 100), 411 (13), 358 ([M-CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 21), 179 (22).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] 1616 (w), 1518 (w), 1445 (w), 1321 (s), 1171 (s), 1117 (s), 1065 (s), 1018 (m), 935 (w), 880 (w), 843 (s), 739 (s).

**EA:**  $C_{26}H_{16}F_3N_3$  [427.43] Berechnet: C 73.06, H 3.77, N 9.83; Gefunden: C 73.35, H 4.07, N 9.54.

**8-Methyl-6-(4-fluorophenyl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (12b)**



$C_{25}H_{16}FN_3$

[377.42]

Gemäß **AV4** konnten 111 mg (0.29 mmol, 58 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 10:1) = 0.30.

**Smp.:** 243.9 – 244.9 °C

**$^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 4.15 (s, 3H), 7.42 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.81 – 7.88 (m, 2H), 7.91 – 8.02 (m, 3H), 8.12 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.06 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H).

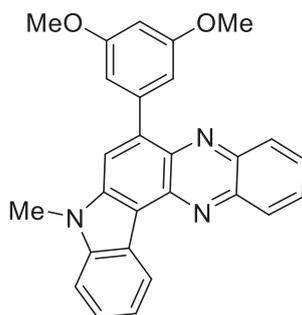
**$^{13}C$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 29.6 (CH<sub>3</sub>), 110.6 (CH), 112.3 (C<sub>quart</sub>), 114.7 (d,  $J_{C-F}$  = 21.6 Hz, CH), 119.0 (CH), 121.2 (CH), 122.8 (CH), 123.2 (C<sub>quart</sub>), 124.8 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 129.7 (CH), 130.7 (CH), 133.0 (d,  $J_{C-F}$  = 8.3 Hz, CH), 135.1 (d,  $J_{C-F}$  = 3.3 Hz, C<sub>quart</sub>), 136.8 (C<sub>quart</sub>), 139.1 (C<sub>quart</sub>), 139.2 (C<sub>quart</sub>), 137.7 (C<sub>quart</sub>), 139.8 (C<sub>quart</sub>), 140.9 (C<sub>quart</sub>), 141.6 (C<sub>quart</sub>), 163.3 (d,  $J_{C-F}$  = 244.9 Hz, C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 378 ([M]<sup>+</sup>, 25), 377 ([M]<sup>+</sup>, 100), 376 (67), 362 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 18), 361 (34), 360 (13), 189 (22), 188 (38), 181 (39).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] 1510 (w), 1219 (w), 1153 (w), 1078 (w), 934 (w), 872 (w), 829 (m), 729 (s), 603 (m).

**EA:** C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub> [377.42] Berechnet: C 79.56, H 4.27, N 11.13; Gefunden: C 79.31, H 4.33, N 11.05.

**8-Methyl-6-(3,5-Dimethoxyphenyl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (12c)**



$C_{27}H_{21}N_3O_2$

[419.48]

Gemäß **AV4** konnten 118 mg (0.28 mmol, 56 %) eines orangen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 6:1) = 0.25.

**Smp.:** 225.4 – 226.7 °C

**$^1H$ -NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 3.92 (s, 6H), 4.08 (s, 3H), 6.64 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 2.4, 0.9 Hz, 2H), 7.50 – 7.61 (m, 3H), 7.74 (ddt,  $J$  = 7.6, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.89 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.25 (dd,  $J$  = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 9.25 (dd,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H).

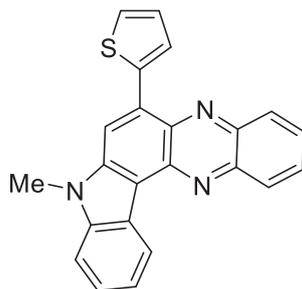
**$^{13}C$ -NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 29.8 (CH<sub>3</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 100.2 (CH), 109.5 (CH), 109.7 (CH), 114.0 (C<sub>quart</sub>), 117.6 (CH), 121.5 (CH), 123.9 (CH), 124.2 (C<sub>quart</sub>), 125.0 (CH), 128.1 (CH), 129.3 (CH), 130.3 (C<sub>quart</sub>), 130.6 (CH), 139.0 (C<sub>quart</sub>), 139.3 (C<sub>quart</sub>), 139.8 (C<sub>quart</sub>), 140.0 (C<sub>quart</sub>), 140.9 (C<sub>quart</sub>), 141.4 (C<sub>quart</sub>), 141.9 (C<sub>quart</sub>), 142.7 (C<sub>quart</sub>), 160.5 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 420 ([M]<sup>+</sup>, 24), 419 ([M]<sup>+</sup>, 100), 418 (23), 405 (15), 404 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 63), 389 (18), 388 ([M-OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 49), 361 (13), 345 (18), 333 (12), 332 (18), 331 (10), 330 (15), 317 (11), 210 (16), 194 ([C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 11), 181 (25), 173 (12), 172 (24), 166 (25), 165 (27), 159 (19), 158 (11), 152 (11), 151 (10), 111 (12), 97 (15), 95 (11), 85 (11), 83 (12), 71 (14), 69 (12), 57 (21), 55 (13).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] 2953 (w), 2922 (w), 2853 (w), 1595 (m), 1580 (m), 1557 (w), 1524 (w), 1452 (m), 1416 (m), 1366 (w), 1346 (w), 1225 (w), 1204 (s), 1148 (s), 1130 (m), 1119 (m), 1082 (m), 1059 (s), 928 (m), 839 (m), 816 (m), 739 (s), 677 (w), 608 (m).

**EA:**  $C_{27}H_{21}N_3O_2$  [419.48] Berechnet: C 77.31, H 5.05, N 10.02; Gefunden: C 77.58, H 5.18, N 9.90.

**8-Methyl-6-(thiophen-1-yl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (12d)**



$C_{23}H_{15}N_3S$

[365.45]

Gemäß **AV4** konnten 89 mg (0.24 mmol, 49 %) eines roten Feststoffs erhalten werden.

**R<sub>f</sub>** (PE/EE 5:1) = 0.42.

**Smp.:** 174.3 – 175.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 4.14 (s, 3H), 7.29 (dd,  $J$  = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.48 (m, 1H), 7.53 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.5, 1.4 Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J$  = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 8.31 (dd,  $J$  = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.34 (dd,  $J$  = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.95 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H).

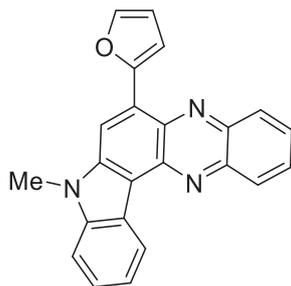
**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 29.6 (CH<sub>3</sub>), 110.4 (CH), 111.9 (C<sub>quart</sub>), 115.4 (CH), 121.2 (CH), 122.6 (C<sub>quart</sub>), 123.1 (CH), 124.8 (CH), 126.4 (CH), 127.0 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 129.8 (C<sub>quart</sub>), 130.1 (CH), 130.8 (CH), 137.6 (C<sub>quart</sub>), 138.5 (C<sub>quart</sub>), 139.1 (C<sub>quart</sub>), 139.5 (C<sub>quart</sub>), 139.9 (C<sub>quart</sub>), 140.6 (C<sub>quart</sub>), 141.6 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV, *m/z* (%)):** 366 ([M]<sup>+</sup>, 24), 365 ([M]<sup>+</sup>, 100), 364 (44), 350 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 14), 349 (16), 182 (16), 175 (24), 166 (11).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] 1456 (w), 1333 (w), 937 (w), 856 (w), 831 (w), 737 (s), 687 (s).

**EA:** C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S [365.45] Berechnet: C 75.59, H 4.14, N 11.50, S 8.77; Gefunden: C 75.36, H 4.31, N 11.24, S 8.58.

**6-Furan-8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (12e)**



$C_{23}H_{15}N_3O$

[349.39]

Gemäß **AV4** konnten 71 mg (0.21 mmol, 41 %) eines roten Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 10:1) = 0.36.

**Smp.:** 199.8 – 201.0 °C

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 4.02 (s, 3H), 6.68 (dd,  $J$  = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.52 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.78 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (ddd,  $J$  = 8.5, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d,  $J$  = 3.3, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 9.10 – 9.18 (m, 1H).

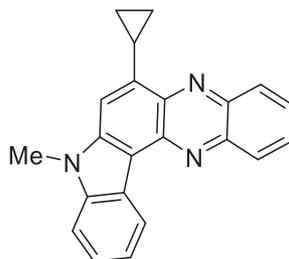
**$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 30.4 ( $CH_3$ ), 109.4 (CH), 112.7 (CH), 112.8 (CH), 113.7 ( $C_{quart}$ ), 121.5 (CH), 123.7 (CH), 124.2 (CH), 125.0 (CH), 128.4 (CH), 129.3 (CH), 130.1 (CH), 130.2 (CH), 137.2 (CH), 138.2 ( $C_{quart}$ ), 139.6 ( $C_{quart}$ ), 140.2 ( $C_{quart}$ ), 140.4 ( $C_{quart}$ ), 142.0 ( $C_{quart}$ ), 142.3 ( $C_{quart}$ ), 147.8 ( $C_{quart}$ ), 151.3 ( $C_{quart}$ ).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 350 ( $[M]^+$ , 24), 349 ( $[M]^+$ , 100), 321 (29), 320 (25), 306 (22), 305 (16), 304 (13), 161 (15), 160 (17), 159 (16), 153 (22), 152 (11).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]** 3047 (w), 3012 (w), 2922 (w), 2850 (w), 1851 (w), 1809 (w), 1620 (w), 1589 (w), 1554 (w), 1523 (w), 1490 (w), 1469 (w), 1452 (w), 1438 (w), 1425 (w), 1386 (w), 1340 (w), 1315 (w), 1251 (w), 1226 (w), 1205 (w), 1184 (w), 1143 (w), 1120 (w), 1083 (w), 1049 (w), 1008 (w), 997 (w), 935 (m), 927 (w), 910 (w), 885 (w), 867 (w), 844 (w), 806 (w), 758 (m), 725 (s).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für  $(C_{23}H_{15}N_3O+H)^+$  : 350.1288; Erhalten: 350.1294 (100%).

**6-Cyclopropyl-8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (12f)**



$C_{22}H_{17}N_3$

[323.40]

Gemäß **AV4** konnten 29 mg (0.09 mmol, 18 %) eines orangen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 10:1) = 0.33.

**Smp.:** 220.6 – 221.8 °C

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 0.98 – 1.07 (m, 2H), 1.29 – 1.37 (m, 2H), 3.50 (ddd,  $J$  = 13.9, 8.6, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.47 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.59 (m, 1H), 7.78 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 8.34 (ddd,  $J$  = 8.3, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.40 (ddd,  $J$  = 8.4, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 9.18 (dd,  $J$  = 6.0, 2.6 Hz, 1H).

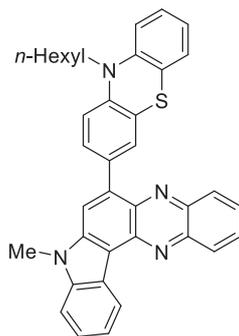
**$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 10.4 ( $CH_2$ ), 11.7 (CH), 30.8 ( $CH_3$ ), 109.3 (CH), 110.7 (CH), 112.4 (CH), 121.4 ( $C_{quart}$ ), 123.8 (CH), 124.4 (CH), 128.2 (CH), 128.5 ( $C_{quart}$ ), 128.7 ( $C_{quart}$ ), 129.3 (CH), 130.0 (CH), 130.2 (CH), 132.0 ( $C_{quart}$ ), 132.4 ( $C_{quart}$ ), 139.7 ( $C_{quart}$ ), 140.0 ( $C_{quart}$ ), 142.1 ( $C_{quart}$ ), 142.8 ( $C_{quart}$ ).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 324 ( $[M]^+$ , 21), 323 ( $[M]^+$ , 91), 322 (58), 309 (22), 308 ( $[M-CH_3]^+$ , 100), 307 (17), 306 (19), 297 (18), 293 (30), 162 (21), 160 (19), 154 ( $[C_{11}H_6N]^3+$ , 36), 153 (57), 151 (12), 149 (14), 141 (10), 140 (11), 139 (24), 137 (12), 127 (14), 125 (23), 123 (11), 111 (25), 109 (14), 99 (10), 97 (28), 95 (22), 85 (20), 83 (19), 81 (16), 71 (22), 69 (20), 57 (25), 55 (14).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]** 3076 (w), 3049 (w), 2997 (w), 2922 (m), 2852 (w), 2389 (w), 2339 (w), 1936 (w), 1622 (w), 1587 (w), 1552 (w), 1519 (w), 1463 (w), 1446 (m), 1421 (w), 1398 (w), 1386 (w), 1325 (w), 1303 (w), 1257 (w), 1246 (w), 1224 (w), 1203 (w), 1195 (w), 1143 (w), 1120 (w), 1089 (m), 1029 (w), 1008 (w), 960 (m), 935 (m), 908 (w), 885 (w), 854 (w), 844 (w), 817 (w), 806 (w), 734 (s), 711 (w), 690 (w), 640 (w), 623 (w), 607 (m).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für  $(C_{22}H_{17}N_3+H)^+$  : 324.1495; Gefunden: 324.1503 (100%).

**10-Hexyl-3-(8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin-6-yl)-10H-phenothiazin (12g)**



$C_{37}H_{32}N_4S$

[564.23]

Gemäß **AV4** konnten 138 mg (0.24 mmol, 49 %) eines orangen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/Ac 10:1) = 0.19.

**Smp.:** 122.7 – 125.2 °C

**$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 0.81 – 0.92 (m, 3H), 1.30 (p,  $J$  = 3.6 Hz, 4H), 1.38 – 1.54 (m, 2H), 1.78 (p,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 6.98 (td,  $J$  = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.29 (m, 3H), 7.47 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J$  = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.87 (m, 2H), 7.97 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (ddd,  $J$  = 8.5, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.32 – 8.40 (m, 2H), 9.01 – 9.09 (m, 1H).

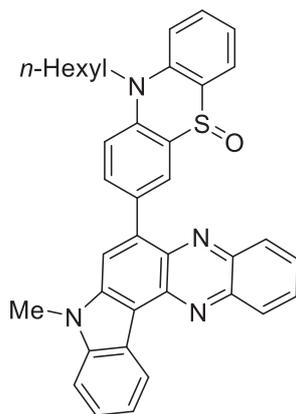
**$^{13}C$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 13.9 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>3</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 46.6 (CH<sub>2</sub>), 110.5 (CH), 112.0 (C<sub>quart</sub>), 115.0 (CH), 115.9 (CH), 118.2 (CH), 121.2 (CH), 122.5 (CH), 122.7 (CH), 122.8 (C<sub>quart</sub>), 123.2 (C<sub>quart</sub>), 123.5 (C<sub>quart</sub>), 124.7 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 130.6 (CH), 130.7 (CH), 133.0 (C<sub>quart</sub>), 136.8 (C<sub>quart</sub>), 139.2 (C<sub>quart</sub>), 139.4 (C<sub>quart</sub>), 139.6 (C<sub>quart</sub>), 139.7 (C<sub>quart</sub>), 141.0 (C<sub>quart</sub>), 141.6 (C<sub>quart</sub>), 144.3 (C<sub>quart</sub>), 144.6 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 565 ([M]<sup>+</sup>, 26), 564 ([M]<sup>+</sup>, 56), 493 (18), 481 (12), 480 ([C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>, 38), 479 ([C<sub>31</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>, 100), 478 ([C<sub>31</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>, 24), 464 ([C<sub>30</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>, 12), 463 ([C<sub>30</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>, 16), 461 (13), 240 (12), 239 (20), 231 (11), 230 (15), 55 (11).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]** 3676 (w), 2988 (w), 2955 (w), 2916 (w), 2884 (w), 1635 (w), 1585 (w), 1545 (w), 1522 (w), 1456 (m), 1360 (w), 1341 (w), 1314 (w), 1248 (w), 1126 (w), 1107 (w), 1080 (w), 1067 (w), 1017 (w), 862 (w), 818 (w), 743 (s).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup> : 565.2407; Gefunden: 565.2417 (100%).

**10-Hexyl-3-(8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin-6-yl)-10H-phenothiazin-5-oxid (12h)**



[580.75]

Gemäß **AV4** konnten 131 mg (0.23 mmol, 45 %) eines orangen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/Ac 3:1) = 0.16.

**Smp.:** 219.8 – 221.2 °C

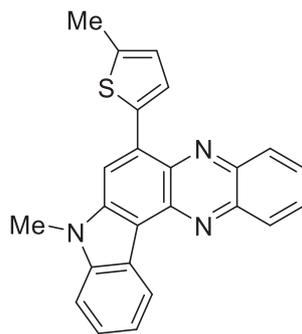
**$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 0.89 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.29 – 1.44 (m, 4H), 1.45 – 1.62 (m, 2H), 1.81 – 1.95 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.44 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (ddd,  $J$  = 7.9, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (td,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.79 (m, 2H), 7.81 – 7.88 (m, 3H), 7.98 (ddd,  $J$  = 8.5, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J$  = 8.6, 1.4, 1H), 8.29 (dd,  $J$  = 8.9, 2.3, 1H), 8.37 (dd,  $J$  = 8.6, 1.4, 1H), 8.50 – 8.54 (m, 2H), 9.06 (dd,  $J$  = 7.4, 1.3 Hz, 1H).

**$^{13}C$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 13.9 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>3</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 110.6 (CH), 112.3 (C<sub>quart</sub>), 115.7 (CH), 116.4 (CH), 118.7 (CH), 121.2 (CH), 121.7 (CH), 122.8 (CH), 123.2 (C<sub>quart</sub>), 123.7 (C<sub>quart</sub>), 124.2 (C<sub>quart</sub>), 124.9 (CH), 128.7 (CH), 129.7 (CH), 130.8 (CH), 131.3 (CH), 132.0 (C<sub>quart</sub>), 133.1 (CH), 133.2 (CH), 135.8 (CH), 135.9 (C<sub>quart</sub>), 137.3 (C<sub>quart</sub>), 137.9 (C<sub>quart</sub>), 139.1 (C<sub>quart</sub>), 139.4 (C<sub>quart</sub>), 139.7 (C<sub>quart</sub>), 139.8 (C<sub>quart</sub>), 141.0 (C<sub>quart</sub>), 141.7 (C<sub>quart</sub>).

**MS (ESI,  $m/z$  (%)):** 581 ([M]<sup>+</sup>, 100).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] 2924 (w), 2853 (w), 1587 (w), 1566 (w), 1456 (m), 1406 (w), 1362 (w), 1315 (w), 1294 (w), 1248 (w), 1163 (w), 1128 (w), 1026 (m), 935 (w), 908 (w), 866 (w), 835 (w), 742 (s), 691 (w).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>SO+H)<sup>+</sup> : 581.2370; Gefunden: 581.2376 (100%).

**6-(5-Methylthiophen-2-yl)-8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (12i)** $C_{24}H_{17}N_3S$ 

[379.11]

Gemäß **AV4** konnten 109 mg (0.29 mmol, 58 %) eines roten Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 8:1) = 0.44.

**Smp.:** 222.7 – 223.5 °C

**$^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 2.64 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 6.95 (dt,  $J$  = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 7.44 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dt,  $J$  = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.90 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 8.36 (ddd,  $J$  = 3.8, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.38 (ddd,  $J$  = 3.7, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.03 (dt,  $J$  = 7.7, 1.1 Hz, 1H).

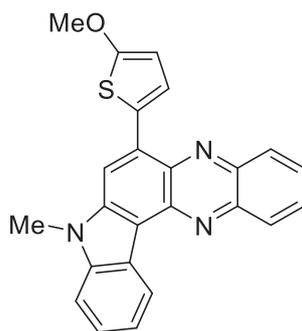
**$^{13}C$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 15.0 (CH<sub>3</sub>), 29.5 (CH<sub>3</sub>), 110.0 (CH), 111.9 (C<sub>quart</sub>), 114.3 (CH), 121.0 (CH), 122.7 (CH), 123.4 (C<sub>quart</sub>), 124.5 (CH), 124.8 (CH), 126.9 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 130.4 (CH), 130.7 (C<sub>quart</sub>), 136.4 (C<sub>quart</sub>), 137.7 (C<sub>quart</sub>), 139.0 (C<sub>quart</sub>), 139.6 (C<sub>quart</sub>), 139.8 (C<sub>quart</sub>), 140.7 (C<sub>quart</sub>), 141.6 (C<sub>quart</sub>), 142.8 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 380 ([M]<sup>+</sup>, 31), 379 ([M]<sup>+</sup>, 100), 378 (30), 364 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 13), 182 (14).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] 1620 (w), 1576 (w), 1524 (w), 1439 (w), 1350 (w), 1327 (w), 1223 (w), 1152 (w), 1130 (w), 1113 (w), 1080 (w), 1047 (w), 1016 (w), 937 (w), 845 (w), 797 (m), 743(m), 731 (s), 687 (w), 611 (w).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S+H)<sup>+</sup> : 380.1216; Gefunden: 380.1217 (100%).

**6-(5-Methoxythiophen-2-yl)-8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (12j)**



$C_{24}H_{17}N_3OS$

[395.48]

Gemäß **AV4** konnten 63 mg (0.16 mmol, 32 %) eines dunkelroten Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 4:1) = 0.36.

**Smp.:** 256.3 – 257.6 °C

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):**  $\delta$  = 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.37 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 7.47 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.56 (m, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 7.83 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (ddd,  $J$  = 8.5, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.34 – 8.45 (m, 2H), 9.13 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H).

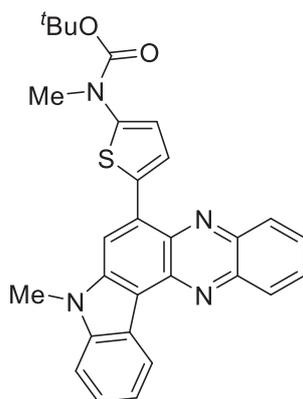
**$^{13}C$ -NMR (151 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):**  $\delta$  = 30.0 (CH<sub>3</sub>), 60.4 (CH<sub>3</sub>), 103.8 (CH), 109.9 (CH), 112.9 (CH), 121.7 (CH), 123.5 (CH), 124.4 (C<sub>quart</sub>), 124.8 (CH), 125.1 (CH), 125.6 (C<sub>quart</sub>), 126.3 (C<sub>quart</sub>), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 130.0 (CH), 130.8 (CH), 131.9 (C<sub>quart</sub>), 138.8 (C<sub>quart</sub>), 140.2 (C<sub>quart</sub>), 140.4 (C<sub>quart</sub>), 140.6 (C<sub>quart</sub>), 141.8 (C<sub>quart</sub>), 142.6 (C<sub>quart</sub>), 170.6 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 396 ([M]<sup>+</sup>, 29), 395 ([M]<sup>+</sup>, 100), 381 (19), 380 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 68), 353 (19), 352 (70), 351 (23), 337 (11), 336 (19), 307 (20), 306 (12), 293 (11), 176 (11).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]** 2922 (w), 1572 (w), 1547 (m), 1520 (w), 1474 (m), 1443 (w), 1423 (m), 1381 (w), 1323 (w), 1306 (w), 1204 (m), 1153 (w), 1113 (w), 1078 (w), 1047 (w), 1016 (w), 986 (w), 935 (w), 837 (m), 756 (m), 737 (s), 725 (m), 609 (m).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS+H)<sup>+</sup>: 396.1165; Gefunden: 396.1164 (100%).

**tert-Butyl(5-(8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin-6-yl)thiophen-2-yl)carbamate (12k)**



Gemäß **AV4** konnten 112 mg (0.23 mmol, 45 %) eines dunkelroten Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/Ac 2:1) = 0.53.

**Smp.:** 182.3 – 183.3 °C

**$^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 1.59 (s, 9H), 3.42 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 6.83 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 7.45 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.98 – 8.04 (m, 2H), 8.31 (dd,  $J$  = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.37 (dd,  $J$  = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.98 (dt,  $J$  = 7.8, 1.0 Hz, 1H).

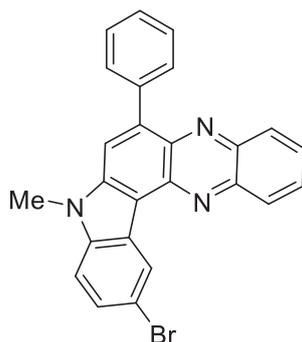
**$^{13}C$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 28.0 (CH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>3</sub>), 30.7 (CH<sub>3</sub>), 36.0 (CH), 81.7 (C<sub>quart</sub>), 110.4 (CH), 111.4 (C<sub>quart</sub>), 114.1 (CH), 121.2 (CH), 122.5 (CH), 123.2 (C<sub>quart</sub>), 124.7 (CH), 124.9 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 130.9 (CH), 131.0 (C<sub>quart</sub>), 134.3 (C<sub>quart</sub>), 137.8 (C<sub>quart</sub>), 139.0 (C<sub>quart</sub>), 139.9 (C<sub>quart</sub>), 139.9 (C<sub>quart</sub>), 140.8 (C<sub>quart</sub>), 141.7 (C<sub>quart</sub>), 148.5 (C<sub>quart</sub>), 152.2 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 494 ([M]<sup>+</sup>, 25), 439 ([C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>, 30), 438 ([C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>, 100), 394 ([C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>, 32), 393 ([C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>, 26), 352 (10).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]** 1686 (m), 1578 (w), 1474 (m), 1429 (m), 1387 (w), 1366 (w), 1314 (m), 1248 (w), 1152 (s), 1128 (m), 1117 (m), 1098 (w), 1053 (w), 935 (w), 843 (w), 783 (w), 746 (s).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S+H)<sup>+</sup> : 495.1849; Gefunden: 495.1857 (100%).

**11-Brom-8-methyl-6-phenyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (12I)**



$C_{25}H_{16}BrN_3$

[438.33]

Gemäß **AV4** konnten 63 mg (0.14 mmol, 29 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 7:1) = 0.25.

**Smp.:** 259.8 – 260.9 °C

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 4.04 (s, 3H), 7.42 (dd,  $J$  = 8.7 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.63 (m, 4H), 7.74 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.92 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.20 (ddd,  $J$  = 8.6, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (ddd,  $J$  = 8.6, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 9.34 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H).

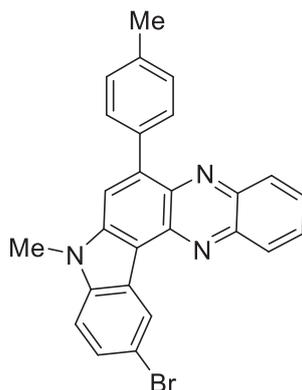
**$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 29.9 (CH<sub>3</sub>), 110.8 (CH), 113.0 (C<sub>quart</sub>), 114.7 (C<sub>quart</sub>), 117.3 (CH), 125.7 (C<sub>quart</sub>), 126.2 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 129.3 (CH), 130.5 (CH), 130.5 (CH), 131.3 (CH), 138.6 (C<sub>quart</sub>), 139.2 (C<sub>quart</sub>), 139.9 (C<sub>quart</sub>), 140.1 (C<sub>quart</sub>), 141.1 (C<sub>quart</sub>), 141.6 (C<sub>quart</sub>), 142.6 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 440 ([M]<sup>+</sup>, 11), 439 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 56), 438 ([M]<sup>+</sup>, 45), 437 ([<sup>79</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 59), 436 (34), 423 (14), 421 (13), 359 (22), 358 ([M-<sup>79</sup>Br]<sup>+</sup>, 76), 357 (13), 356 ([M-<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 15), 343 (15), 342 (16), 341 (12), 179 (37), 178 ([C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 177 (18), 171 (16), 165 (20), 164 (28), 157 (17).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]** 3051 (w), 2974 (w), 2934 (w), 1620 (w), 1582 (w), 1435 (m), 1414 (m), 1379 (w), 1329 (w), 1307 (m), 1260 (w), 1219 (w), 1206 (w), 1171 (w), 1144 (w), 1119 (w), 1082 (m), 943 (m), 883 (m), 862 (m), 756 (s), 731 (m), 700 (s), 673 (m), 604 (s).

**EA:**  $C_{25}H_{16}BrN_3$  [438.33] Berechnet: C 68.50, H 3.68, N 9.59; Gefunden: C 68.29, H 3.69, N 9.33.

**11-Brom-8-methyl-6-(*p*-tolyl)-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazin (12m)**



[452.36]

Gemäß **AV4** konnten 57 mg (0.13 mmol, 25 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 5:1) = 0.15.

**Smp.:** 305.1 – 306.3 °C

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 2.52 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.41 (dd,  $J$  = 14.0, 8.2 Hz, 3H), 7.61 (dd,  $J$  = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J$  = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.87 (dd,  $J$  = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.42 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 9.35 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H).

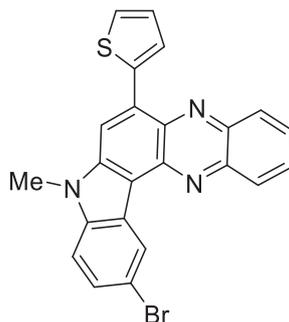
**$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 21.5 ( $CH_3$ ), 31.1 ( $CH_3$ ), 110.7 (CH), 112.9 ( $C_{quart}$ ), 114.8 ( $C_{quart}$ ), 116.9 (CH), 125.8 ( $C_{quart}$ ), 126.2 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 130.4 (CH), 130.5 (CH), 131.1 (CH), 136.3 ( $C_{quart}$ ), 137.7 ( $C_{quart}$ ), 138.6 ( $C_{quart}$ ), 140.0 ( $C_{quart}$ ), 140.2 ( $C_{quart}$ ), 141.0 ( $C_{quart}$ ), 141.5 ( $C_{quart}$ ), 142.5 ( $C_{quart}$ ).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 455 (36), 454 ( $[^{81}Br-M]^+$ , 100), 453 ( $[M]^+$ , 38), 452 ( $[^{79}Br-M]^+$ , 98), 439 ( $[^{81}Br-M-CH_3]^+$ , 20), 437 ( $[^{79}Br-M-CH_3]^+$ , 18), 375 (11), 374 (25), 372 ( $[M-^{79}Br]^+$ , 23), 359 (20).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]** 1456 (s), 1446 (m), 822 (m), 789 (s), 756 (s), 741 (m).

**EA:**  $C_{26}H_{18}BrN_3$  [452.36] Berechnet: C 69.04, H 4.01, N 9.29; Gefunden: C 69.01, H 3.95, N 9.02.

**11-Brom-8-methyl-6-(thiophen-2-yl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (12n)**



$C_{23}H_{14}BrN_3S$

[444.35]

Gemäß **AV4** konnten 112 mg (0.25 mmol, 51 %) eines roten Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 5:1) = 0.27.

**Smp.:** 216.2 – 217.9 °C

**$^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 4.09 (s, 3H), 7.21 – 7.34 (m, 1H), 7.61 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.71 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.90 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 8.19 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.33 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.67 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 8.95 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H).

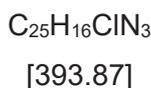
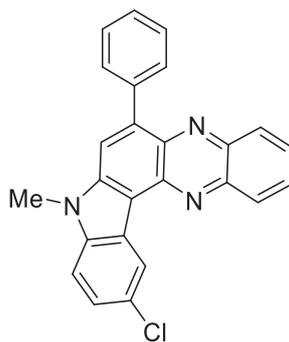
**$^{13}C$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 29.5 (CH<sub>3</sub>), 110.6 (C<sub>quart</sub>), 112.2 (CH), 113.4 (C<sub>quart</sub>), 114.8 (CH), 124.0 (CH), 124.3 (C<sub>quart</sub>), 126.2 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.9 (CH), 130.7 (CH), 130.8 (C<sub>quart</sub>), 137.4 (C<sub>quart</sub>), 137.8 (C<sub>quart</sub>), 138.3 (C<sub>quart</sub>), 138.5 (C<sub>quart</sub>), 139.8 (C<sub>quart</sub>), 140.1 (C<sub>quart</sub>), 141.3 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 446 (23), 445 ([ $^{81}Br$ -M]<sup>+</sup>, 83), 444 ([M]<sup>+</sup>, 48), 443 ([ $^{79}Br$ -M]<sup>+</sup>, 79), 442 (25), 365 (27), 364 ([M- $^{79}Br$ ]<sup>+</sup>, 100), 363 (13), 362 ([M- $^{81}Br$ ]<sup>+</sup>, 12), 349 (22), 348 (16), 182 (60), 181 (17), 165 (13), 159 (17), 152 (11).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]** 1576 (w), 1454 (w), 1445 (w), 1414 (w), 1308 (w), 1115 (w), 943 (w), 835 (w), 785 (m), 746 (s), 698 (s), 608 (m).

**EA:**  $C_{23}H_{14}BrN_3S$  [444.35] Berechnet: C 62.17, H 3.18, N 9.46, S 7.22; Gefunden: C 62.26, H 3.14, N 9.36, S 7.32.

**11-Chlor-8-methyl-6-phenyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (12o)**



Gemäß **AV4** konnten 77 mg (0.20 mmol, 40 %) eines orangen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 5:1) = 0.29.

**Smp.:** 259.6 – 259.7 °C

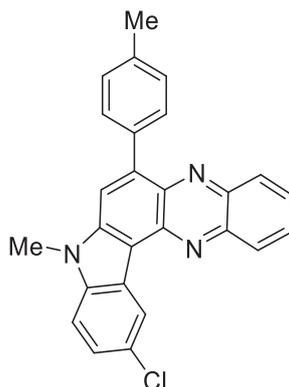
**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 4.04 (s, 3H), 7.43 – 7.54 (m, 3H), 7.58 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H) 7.74 (dd,  $J$  = 11.1, 4.5 Hz 1H), 7.88 (dd,  $J$  = 16.4, 7.7 Hz, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.41 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H).

**$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 30.2 ( $CH_3$ ), 110.6 (CH), 113.4 ( $C_{quart}$ ), 117.6 (CH), 122.8 ( $C_{quart}$ ), 123.4 (CH), 125.3 (CH), 125.4 (CH), 127.4 (CH), 128.2 (CH), 128.4 ( $C_{quart}$ ), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 130.7 (CH), 130.8 (CH), 131.5 (CH), 138.6 ( $C_{quart}$ ), 139.5 ( $C_{quart}$ ), 140.1 ( $C_{quart}$ ), 140.3 ( $C_{quart}$ ), 140.3 ( $C_{quart}$ ), 141.3 ( $C_{quart}$ ), 141.9 ( $C_{quart}$ ), 142.8 ( $C_{quart}$ ).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 395 ( $[^{37}Cl-M]^+$ , 29), 394 ( $[M]^+$ , 42), 393 ( $[^{35}Cl-M]^+$ , 85), 392 (74), 379 (11), 378 ( $[^{35}Cl-M-CH_3]^+$ , 11), 377 (33), 359 (14), 358 ( $[M-^{35}Cl]$ , 59), 342 (15), 197 (14), 196 (24), 179 (100), 177 (34), 164 (28), 157 (18).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]** 2357 (w), 2135 (w), 1967 (w), 1952 (w), 1581 (w), 1550 (w), 1521 (w), 1467 (w), 1456 (w), 1435 (w), 1413 (w), 1379 (w), 1363 (w), 1329 (w), 1306 (w), 1280 (w), 1219 (w), 1168 (w), 1143 (w), 1118 (w), 1087 (w), 1076 (w), 1055 (w), 1028 (w), 1008 (w), 948 (w), 914 (w), 881 (w), 862 (w), 844 (w), 758 (s), 738 (w), 694 (m), 675 (w), 669 (w).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für ( $C_{25}H_{16}ClN_3+H$ )<sup>+</sup> : 394.1106; Gefunden: 394.1106 (100%).

**11-Chlor-8-methyl-6-(*p*-tolyl)-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazin (12p)**C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>

[407.90]

Gemäß **AV4** konnten 139 mg (0.35 mmol, 70 %) eines orangen Feststoffs erhalten werden.

R<sub>f</sub> (PE/EE 5:1) = 0.44.

Smp.: 297.3 – 297.8 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.52 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 1.4, 2H), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.87 (ddd, *J* = 8.4, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 9.21 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 21.5 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 110.4 (CH), 113.0 (C<sub>quart</sub>), 117.1 (CH), 123.2 (CH), 125.1 (CH), 125.2 (CH), 127.2 (CH), 128.3 (CH), 129.0 (C<sub>quart</sub>), 129.2 (C<sub>quart</sub>), 130.5 (CH), 130.6 (CH), 131.2 (CH), 136.3 (C<sub>quart</sub>), 137.9 (C<sub>quart</sub>), 138.4 (C<sub>quart</sub>), 140.1 (C<sub>quart</sub>), 140.2 (C<sub>quart</sub>), 140.3 (C<sub>quart</sub>), 141.1 (C<sub>quart</sub>), 141.7 (C<sub>quart</sub>), 142.6 (C<sub>quart</sub>).

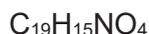
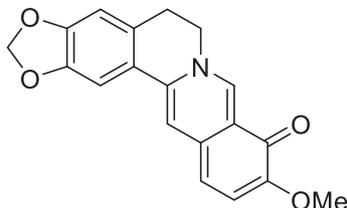
**MS (EI, 70 eV, *m/z* (%)):** 409 ([<sup>37</sup>Cl-M]<sup>+</sup>, 32), 408 ([M]<sup>+</sup>, 36), 407 ([<sup>35</sup>Cl-M]<sup>+</sup>, 100), 406 (47), 394 ([<sup>37</sup>Cl-M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 24), 393 (28), 392 ([<sup>35</sup>Cl-M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 83), 391 (25), 377 ([<sup>35</sup>Cl-M-2CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 15), 373 (14), 372 ([M-<sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 50), 357 ([C<sub>25</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 11), 356 (12), 204 (17), 197 (12), 196 (16), 195 (41), 186 (29), 185 (49), 184 (18), 179 (17), 177 (57), 172 (12), 171 (16), 170 (11), 164 (28).

**IR: ν̄ [cm<sup>-1</sup>]** 2916 (w), 2862 (w), 2825 (w), 2366 (w), 1840 (w), 1618 (w), 1583 (w), 1516 (w), 1456 (w), 1444 (w), 1419 (w), 1367 (w), 1328 (w), 1309 (w), 1244 (w), 1188 (w), 1143 (w), 1118 (w), 1085 (w), 1053 (w), 1002 (w), 945 (w), 916 (w),, 823 (m), 812 (m), 790 (s), 754 (s).

**HR-MS: ESI (*m/z*)** berechnet für (C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup> : 408.1262; Gefunden: 408.1263 (100%).

## 5.6 Synthese der funktionalisierten Berberine

### 5.6.1 Synthese von 10-Methoxy-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolino[3,2-a]isochinolin-9-on (14)<sup>[86]</sup>



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurden 371 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) des Berberinchlorids (**13**) vorgelegt und über eine Vakuumpumpe ein Druck von 20 mbar erzeugt. Im Ölbad wurde auf 100 °C für 1 h geheizt und anschließend wurde die Badtemperatur auf 190 °C für 4 h erhöht. Nach Abkühlen konnte das Produkt als dunkelroter Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) = 0.18.

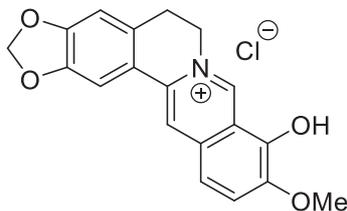
**Smp.:** 274.9 – 276.0 °C (Lit. 280 °C)<sup>[127]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 3.03 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.48 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 6.09 (s, 2H), 6.35 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 27.5 (CH<sub>2</sub>), 52.3 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 100.8 (CH), 101.6 (CH<sub>2</sub>), 104.7 (CH), 108.3 (CH), 117.1 (CH), 119.9 (C<sub>quart</sub>), 121.2 (CH), 121.8 (C<sub>quart</sub>), 129.3 (C<sub>quart</sub>), 131.9 (C<sub>quart</sub>), 133.2 (C<sub>quart</sub>), 145.8 (CH), 147.3 (C<sub>quart</sub>), 148.3 (C<sub>quart</sub>), 149.7 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 322 ([M]<sup>+</sup>, 18), 321 ([M]<sup>+</sup>, 97), 320 (60), 318 (16), 306 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 24), 304 (20), 293 (11), 292 ([C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 64), 279 (20), 278 (100), 263 (26), 248 (11), 220 (14), 191 (25), 190 (13), 139 (16), 138 (13), 102 (15), 95 (11), 50 (17).

### 5.6.2 Synthese von 9-Hydroxy-10-methoxy-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolino[3,2-a]isochinolin-7-ium-chlorid (15)<sup>[87]</sup>



[357.79]

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden 642 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) des Berberrubins (14) vorgelegt und 3.8 mL EtOH hinzugefügt. Nach Zugabe von 1.3 mL 3M Salzsäure wurde die Reaktion bei 25 °C für 16 h gerührt. Nach Zentrifugieren konnten 686 mg (96 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) = 0.18.

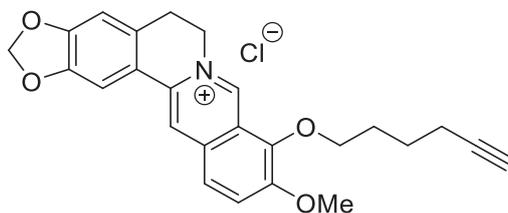
**Smp.:** 283.8 – 284.9 °C (Lit. 282 °C)<sup>[128]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 3.18 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.89 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 11.25 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 26.4 (CH<sub>2</sub>), 54.3 (CH<sub>2</sub>), 57.0 (CH<sub>3</sub>), 102.0 (CH<sub>2</sub>), 105.3 (CH), 108.4 (CH), 117.6 (C<sub>quart</sub>), 118.1 (CH), 119.8 (CH), 120.6 (C<sub>quart</sub>), 125.5 (CH), 130.5 (C<sub>quart</sub>), 132.4 (C<sub>quart</sub>), 136.6 (C<sub>quart</sub>), 143.7 (C<sub>quart</sub>), 145.3 (C<sub>quart</sub>), 145.8 (CH), 147.6 (C<sub>quart</sub>), 149.6 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 322 ([M]<sup>+</sup>, 16), 321 ([M]<sup>+</sup>, 100), 320 (72), 318 (22), 307 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 15), 306 ([M-OH]<sup>+</sup>, 27), 304 (25), 293 (13), 292 (71), 279 (23), 278 (97), 263 (29), 248 (12), 220 (14), 191 (21), 190 (13), 145 (12), 139 (17), 138 (12), 137 (13), 131 (12), 102 (11), 95 (14), 50 (13).

### 5.6.3 Synthese von 9-(hex-5-in-1-yloxy)-10-methoxy-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolino[3,2-a]isochinolin-7-ium-chlorid (**17**)<sup>[88a]</sup>



[437.92]

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden 178 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) des Berberinhydrochlorids (**15**) vorgelegt und über eine Spritze 241 mg (1.50 mmol, 3.00 Äq.) 6-Bromhexin (**16**) hinzugefügt. Zur vollständigen Überführung wurde die Spritze mit 1.93 mL DMF gespült. Nach Zugabe von 210 mg (1.50 mmol, 3.00 Äq.) Kaliumcarbonat wurde die Reaktion bei 80 °C für 16 h gerührt. Nach Abzentrifugieren wurde das Produkt für die säulenchromatographische Aufarbeitung an Celite<sup>®</sup> adsorbiert. Es konnten 68 mg (31 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 15:1) = 0.16.

**Smp.:** 252.9 – 254.0 °C

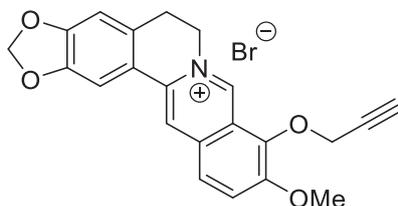
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.64 – 1.77 (m, 2H), 1.91 – 2.03 (m, 2H), 2.30 (td,  $J$  = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 2.82 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 3.21 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.30 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 4.95 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 17.5 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>2</sub>), 57.0 (CH<sub>3</sub>), 71.5 (CH), 73.7 (CH<sub>2</sub>), 84.3 (C<sub>quart</sub>), 102.1 (C<sub>quart</sub>), 105.4 (CH), 108.4 (CH), 120.2 (CH), 120.5, 121.6 (CH), 123.4 (CH), 126.7 (CH), 130.7 (C<sub>quart</sub>), 133.0 (C<sub>quart</sub>), 137.4 (C<sub>quart</sub>), 142.8 (C<sub>quart</sub>), 145.3 (CH), 147.7 (C<sub>quart</sub>), 149.8 (C<sub>quart</sub>), 150.4 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 401 ([M-HCl]<sup>+</sup>, 15), 386 ([M-CH<sub>3</sub>Cl]<sup>+</sup>, 13), 323 (10), 322 (17), 321 (47), 320 (53), 319 (14), 318 (17), 308 (37), 307 ([C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 306 (48), 305 ([M-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>OC]<sup>+</sup>, 19), 304 (12), 292 (25), 279 (37), 278 (56), 277 (12), 276 (16), 264 (12), 263 (15), 250 (11), 248 (11), 220 (15), 191 (17), 190 (11), 138 (13), 110 (12), 102 (12), 95 (21), 79 (19).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>+H)<sup>+</sup> : 402.1700; Gefunden: 402.1704 (100 %).

#### 5.6.4 Synthese von 10-Methoxy-9-(prop-2-yn-1-yloxy)-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolino[3,2-a]isochinolin-7-ium-bromid (**19**)<sup>[89]</sup>



[440.29]

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden 322 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) des Berberrubins (**14**) vorgelegt und 36 mL Acetonitril hinzugefügt. Anschließend wurden 0.12 mL (1.60 mmol, 1.60 Äq.) Propargylbromid (**18**) (80 % in Toluol) hinzugegeben und die Reaktion wurde bei 80 °C für 18 h gerührt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan in einen Kolben überführt und für die säulenchromatographische Aufarbeitung an Celite® adsorbiert. Es konnten 322 mg (73 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) = 0.16.

**Smp.:** 234.5 – 235.9 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 3.21 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.61 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.96 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 5.09 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).

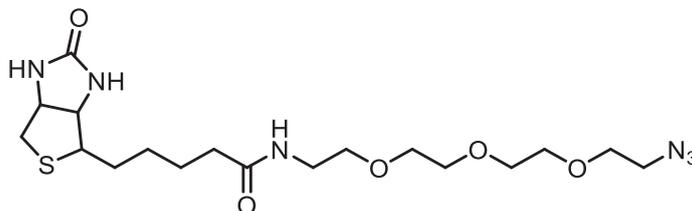
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 26.5 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 57.1 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>), 78.8 (C<sub>quart</sub>), 79.9 (C<sub>quart</sub>), 102.2 (CH<sub>2</sub>), 105.4 (CH), 108.4 (CH), 120.3 (CH), 120.4 (C<sub>quart</sub>), 122.2 (CH), 124.7 (CH), 126.6 (CH), 130.7 (C<sub>quart</sub>), 132.8 (C<sub>quart</sub>), 137.6 (C<sub>quart</sub>), 140.7 (C<sub>quart</sub>), 145.1 (CH), 147.7 (C<sub>quart</sub>), 149.9 (C<sub>quart</sub>), 150.7 (C<sub>quart</sub>).

**MS (ESI,  $m/z$  (%)):** 361 (11), 360 ([M]<sup>+</sup>, 57), 321 (15), 320 (40), 306 (57), 292 (27), 278 (100).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]** 1603 (w), 1501 (s), 1396 (m), 1364 (m), 1342 (s), 1335 (m), 1271 (s), 1225 (s), 1190 (w), 1173 (m), 1101 (s), 1034 (s), 943 (s), 880 (s), 833 (s), 712 (m), 648 (m).

**EA:** C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub> [440.29] Berechnet: C 60.02, H 4.12, N 3.18; Gefunden: C 59.99, H 4.23, N 3.10.

### 5.6.5 Synthese von *N*-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-((3*a*S,4*S*,6*a*R)-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid (**22**)<sup>[90]</sup>



[444.55]

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden 188 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) (+)-Biotin-*N*-succinimidylester (**20**) in 5 mL DMF vorgelegt. Es erfolgte die Zugabe von 108 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 11-Azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amin (**21**) bevor der Ansatz 24 h lang bei 25 °C rührte. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Diethylether (3:7) aufgenommen und suspendiert, bevor der Lösungsmittelüberstand entfernt wurde. Es konnten 158 mg (0.36 mmol, 71 %) eines blassorangen Feststoffs erhalten werden.

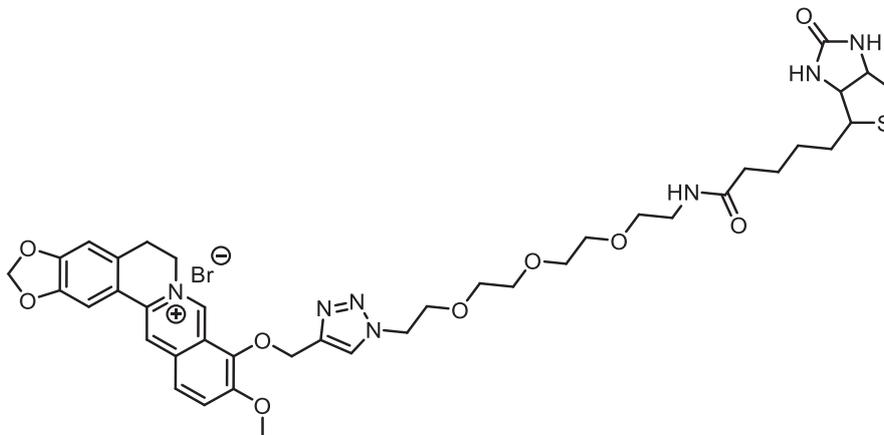
$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH } 20:1) = 0.33$ .

**Smp.:** 118.3 – 121.4 °C (Lit.: 121 – 123 °C).<sup>[90]</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  1.23 – 1.36 (m, 2H), 1.40 – 1.68 (m, 4H), 2.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.78 – 2.86 (m, 2H), 3.09 (ddd,  $J = 8.4, 6.1, 4.2$  Hz, 1H), 3.18 (q,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.39 (t,  $J = 5.1$  Hz, 4H), 3.45 – 3.67 (m, 10H), 4.12 (ddd,  $J = 7.8, 4.4, 1.9$  Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J = 7.7, 5.0$  Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.82 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  25.2 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 50.0 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH), 59.2 (CH), 61.0 (CH), 69.0 (CH<sub>2</sub>), 69.2 (CH<sub>2</sub>), 69.4 (CH<sub>2</sub>), 69.6 (CH<sub>2</sub>), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 162.6 (C<sub>quart</sub>), 174.9 (C<sub>quart</sub>).

**MS (ESI, *m/z* (%)):** 889 ([2M]<sup>+</sup>, 15), 445 ([M]<sup>+</sup>, 100), 270 ([C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>, 59), 227 ([C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>, 20).

**5.6.6 Synthese von *N*-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid (23)<sup>[91]</sup>**


[884.84]

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden 220 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 10-Methoxy-9-(prop-2-yn-1-yloxy)-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isochinolino[3,2-*a*]isochinol-7-ium-bromid (**19**) und 225 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid (**22**) in 12 mL eines Lösungsmittelgemischs aus <sup>t</sup>BuOH und Wasser (1:1) vorgelegt. Es erfolgte die Zugabe von 193 mg (0.95 mmol, 1.90 Äq.) Natriumascorbat und 50 mg (0.30 mmol, 0.60 Äq.) Kupfer(II)sulfat bevor der Ansatz für 2.5 h bei 25 °C und anschließend für 20 h bei 40 °C rührte. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Aceton in einen Kolben überführt und für die säulenchromatographische Aufarbeitung an Celite® adsorbiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol/H<sub>2</sub>O 70:14:1). Eine weitere säulenchromatographische Aufarbeitung (Laufmittel Dichlormethan/Methanol/H<sub>2</sub>O 7:1:0.07) folgte anschließend. Es konnten 229 mg (52 %) eines gelben Harzes erhalten werden.

$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O } 7:1:0.07) = 0.33$ .

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  1.38 (dddd,  $J = 10.6, 9.0, 6.4, 3.0$  Hz, 2H), 1.49 – 1.73 (m, 4H), 2.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.67 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 12.7, 5.0$  Hz, 1H), 3.17 (ddd,  $J = 8.9, 5.8, 4.5$  Hz, 1H), 3.23 – 3.27 (m, 2H), 3.30 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.49 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.53 – 3.61 (m, 9H), 3.83 – 3.88 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.28 (dd,  $J = 7.9, 4.5$  Hz, 1H), 4.47 (ddd,  $J = 7.9, 5.0, 0.9$  Hz, 1H), 4.57 (dd,  $J = 5.5, 4.5$  Hz, 2H), 4.91 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 6.10 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).

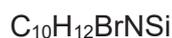
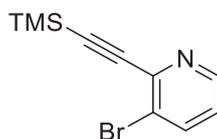
**$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )**  $\delta$  25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 51.4 ( $\text{CH}_2$ ), 57.0 ( $\text{CH}_3$ ), 57.3 ( $\text{CH}_2$ ), 57.7 ( $\text{CH}$ ), 61.6 ( $\text{CH}$ ), 63.3 ( $\text{CH}$ ), 67.0 ( $\text{CH}_2$ ), 70.3 ( $\text{CH}_2$ ), 70.5 ( $\text{CH}_2$ ), 71.2 ( $\text{CH}_2$ ), 71.4 ( $\text{CH}_2$ ), 71.5 ( $\text{CH}_2$ ), 103.7 ( $\text{CH}_2$ ), 106.6 ( $\text{CH}$ ), 109.4 ( $\text{CH}$ ), 121.5 ( $\text{CH}$ ), 121.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 123.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}$ ), 127.1 ( $\text{CH}$ ), 127.6 ( $\text{CH}$ ), 131.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 135.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 139.6 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 143.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 144.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 146.3 ( $\text{CH}$ ), 149.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 152.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 152.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 166.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 176.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ).

**MALDI-TOF ( $m/z$ ):** 804.3 ( $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_7\text{O}_9\text{S}$ ), 776.1 ( $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}$ ), 321.1 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ).

**HRMS-ESI ( $m/z$ )** berechnet für ( $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{BrN}_7\text{O}_9\text{S}+\text{H}$ )<sup>+</sup> : 804.3385; Gefunden: 804.3381 (92 %).

## 5.7 Synthese von 2-Ethynylpyridinen **31** mittels *Sonogashira*- und *Negishi*-Kupplung

### 5.7.1 Synthese von 3-Brom-2-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridin (**27**)



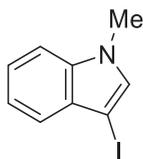
In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 119 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 2,3-Dibrompyridin (**26**) in 1 mL THF vorgelegt. Anschließend wurden 7.4 mg (0.01 mmol, 2 mol%)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , 3.7 mg (0.02 mmol, 4 mol%) Kupferiodid, 0.08 mL (0.55 mmol, 1.10 Äq.) Triethylamin und 0.08 mL (0.55 mmol, 1.10 Äq.) Trimethylsilylacetylen (**4**) hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde bei 25 °C 3 h lang gerührt. Nachfolgend wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan in einen Kolben überführt und für die säulenchromatographische Aufarbeitung an Celite<sup>®</sup> adsorbiert. Es konnten 119 mg (0.47 mmol, 94 %) eines gelblichen Öls erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 8:1) = 0.38.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.30 (s, 9H), 7.11 (dd,  $J$  = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J$  = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J$  = 4.7, 1.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -0.3 (CH<sub>3</sub>), 101.0 (C<sub>quart</sub>), 101.8 (C<sub>quart</sub>), 123.9 (CH), 124.0 (C<sub>quart</sub>), 140.0 (CH), 143.4 (C<sub>quart</sub>), 148.2 (CH).

**MS (ESI,  $m/z$  (%)):** 273 (16) 272 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 51), 256 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 89), 254 ([<sup>79</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 100).

**5.7.2 Synthese von 3-Iod-1-methylindol (25)<sup>[107]</sup>**C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>IN

[257.07]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 0.63 mL (5.00 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Methylindol (**1**) in 10 mL DMF vorgelegt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 1.23 g (5.50 mmol, 1.10 Äq.) *N*-Iodsuccinimid (**24**) hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde bei 0 °C 4 h lang gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Diethylether wurde die Reaktionslösung mit 9 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (3 x 10 mL) gewaschen und anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde für die säulenchromatographische Aufarbeitung an Celite® adsorbiert. Es konnten 1.17 g (4.55 mmol, 91 %) eines gelblichen Öls erhalten werden, welches im Tiefkühler gelagert werden muss.

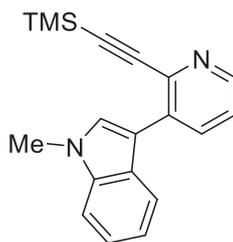
**R<sub>f</sub>** (PE/EE 10:1) = 0.44.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 3.88 (s, 3H), 7.16 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.46 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 33.2 (CH<sub>3</sub>), 54.4 (C<sub>quart</sub>), 110.7 (CH), 120.9 (CH), 121.3 (CH), 123.2 (CH), 131.2 (C<sub>quart</sub>), 134.2 (CH), 137.9 (C<sub>quart</sub>).

**MS (ESI, *m/z* (%)):** 291 (41), 257 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 256 ([M-H]<sup>+</sup>, 33), 117 (28).

## 5.7.3 Synthese von 1-Methyl-3-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridin-3-yl)-1H-indol (31)

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>Si

[304.47]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 128 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 3-Iod-1-methylindol (**25**) in 2 mL THF vorgelegt, 0.09 mL (0.62 mmol, 1.25 Äq.) TMEDA hinzugegeben und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden 0.40 mL (0.62 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde bei -78 °C für 60 min gerührt. In einem zweiten sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 197 mg (0.88 mmol, 1.75 Äq.) Zinkbromid bei 130 °C für 1.5 h getrocknet. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde 1 mL THF hinzugefügt, die Reaktionslösung wurde zum Lithiumorganyl hinzugegeben und bei -78 °C für 30 Min gerührt. Nach Aufwärmen auf 25 °C wurden 23.0 mg (0.025 mmol, 5 mol%) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 23.7 mg (0.05 mmol, 10 mol%) RuPhos und 159 mg (0.62 mmol, 1.25 Äq.) 3-Brom-2-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridin (**27**), welches mit 0.5 mL THF vollständig aus der Spritze überführt wurde, hinzugegeben und die Reaktionsmischung bei 90 °C für 2 h gerührt. Nach Überführen mit Dichlormethan wurde das Produkt für die säulenchromatographische Aufarbeitung an Celite® adsorbiert. Es konnten 107 mg (0.35 mmol, 70 %) eines orange-braunen Öls erhalten werden.

R<sub>f</sub> (PE/EE 5:1) = 0.38.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):** δ = 0.14 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 4.6, 1.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):** δ = -0.4 (CH<sub>3</sub>), 32.8 (CH<sub>3</sub>), 96.9 (C<sub>quart</sub>), 106.0 (C<sub>quart</sub>), 110.8 (CH), 112.0 (C<sub>quart</sub>), 120.4 (CH), 120.7 (CH), 122.7 (CH), 124.1 (CH), 127.5 (C<sub>quart</sub>), 130.7 (CH), 134.8 (CH), 137.3 (C<sub>quart</sub>), 138.0 (C<sub>quart</sub>), 141.3 (C<sub>quart</sub>), 147.8 (CH).

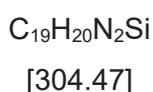
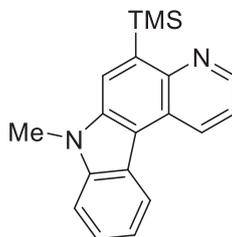
**MS (EI, 70 eV, *m/z* (%)):** 305 ([M]<sup>+</sup>, 29), 304 ([M]<sup>+</sup>, 82), 303 (33), 290 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>, 34), 289 ([C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>, 100), 288 ([C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>, 17), 275 (16), 274 ([C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>, 51), 273 (15), 259 ([C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>, 33), 258 (15), 257 (16), 245 (15), 244 ([C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>, 22), 232 (10), 231 ([C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 18), 129 (13), 123 (20), 73 ([C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>Si]<sup>+</sup>, 14).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 3048 (w), 2957 (w), 2160 (w), 1614 (w), 1578 (w), 1539 (w), 1476 (w), 1416 (m), 1375 (w), 1337 (w), 1248 (m), 1234 (m), 1161 (w), 1134 (w), 1113 (w), 1086 (w), 1015 (w), 941 (w), 864 (s), 841 (s), 800 (m), 760 (m), 737 (s), 700 (w), 671 (w), 638 (w).

**EA:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Si}$  [304.47] Berechnet: C 74.95, H 6.62, N 9.20; Gefunden: C 74.94, H 6.51, N 8.97.

## 5.8 Synthese von Pyrido[2,3-c]carbazolen 34 und 35 mittels Goldkatalyse und *ipso*-Substitution

### 5.8.1 Synthese von 7-Methyl-5-(trimethylsilyl)-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (34)



In einem sekurierten 10 mL *Schlenk*-Rohr wurden 152 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) Ethinylpyridin (**31**) und 1.00 mL trockenes Toluol vorgelegt. Anschließend wurden 5.10 mg (0.01 mmol, 2 mol%) Natriumtetrachloroaurat zugegeben und bei 80 °C 24 h lang gerührt. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan in einen Kolben überführt und für die säulenchromatographische Aufreinigung an Celite® adsorbiert. Es konnten 98 mg (0.32 mmol, 65 %) eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 50:1) = 0.31.

**Smp.:** 139.5 – 141.0 °C

**$^1H$ -NMR (300 MHz, Aceton- $d_6$ ):**  $\delta$  = 0.52 (s, 9H), 4.11 (s, 3H), 7.37 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.72 (dt,  $J$  = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.60 (dt,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.88 (dd,  $J$  = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 9.18 (dd,  $J$  = 8.4, 1.7 Hz, 1H).

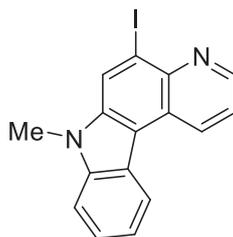
**$^{13}C$ -NMR (75 MHz, Aceton- $d_6$ ):**  $\delta$  = 0.3 (CH<sub>3</sub>), 33.6 (CH<sub>3</sub>), 110.8 (CH), 115.9 (C<sub>quart</sub>), 120.8 (CH), 121.3 (CH), 121.9 (CH), 122.5 (CH), 123.9 (C<sub>quart</sub>), 125.4 (C<sub>quart</sub>), 125.6 (CH), 131.9 (CH), 138.5 (C<sub>quart</sub>), 140.5 (C<sub>quart</sub>), 141.3 (C<sub>quart</sub>), 146.2 (CH), 149.8 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 304 ([M]<sup>+</sup>, 28), 303 (13), 290 (31), 289 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 100), 274 ([M-2CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 27), 244 (11), 145 (23), 144 (29), 129 (18).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]** 2947 (w), 1562 (w), 1504 (w), 1479 (w), 1435 (w), 1373 (w), 1323 (m), 1284 (m), 1234 (m), 1213 (w), 1152 (m), 1088 (m), 1022 (w), 997 (m), 914 (s), 833 (s), 818 (s), 772 (s), 735 (s), 696 (m), 638 (m).

**EA:** C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>Si [304.47] Berechnet: C 74.95, H 6.62, N 9.20; Gefunden: C 75.14, H 6.66, N 8.91.

## 5.8.2 Synthese von 5-Iod-7-methyl-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (35)



[358.18]

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden 152 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) des Pyrido[2,3-*c*]carbazols (**34**) vorgelegt und 5 min lang auf eine Temperatur von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Danach erfolgte die Zugabe von 138 mg (0.85 mmol, 1.70 Äq.) Iod(I)chlorid (**9**) mit einer Spritze. Um die vollkommene Überführung des Iod(I)chlorids (**9**) zu gewährleisten, wurde die Spritze nachfolgend mit 2 mL Dichlormethan gespült. Die Reaktionsmischung wurde bei  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  30 min lang gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von 10 mL 10 %iger Natriumthiosulfat-Pentahydrat-Lösung abgebrochen wurde. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Es konnten 130 mg (0.37 mmol, 73 %) eines orange-braunen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 10:1) = 0.18.

**Smp.:** 227.1 – 229.5  $^{\circ}\text{C}$

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 4.07 (s, 3H), 7.39 (ddd,  $J$  = 8.0, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J$  = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.67 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.92 (dd,  $J$  = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 9.21 (dd,  $J$  = 8.4, 1.6 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 29.4 (CH<sub>3</sub>), 101.8 (C<sub>quart</sub>), 110.5 (CH), 114.2 (C<sub>quart</sub>), 120.4 (CH), 121.8 (CH), 121.9 (C<sub>quart</sub>), 122.6 (CH), 124.0 (C<sub>quart</sub>), 125.1 (CH), 125.3 (CH), 131.7 (CH), 138.4 (C<sub>quart</sub>), 139.9 (C<sub>quart</sub>), 141.8 (C<sub>quart</sub>), 147.5 (CH).

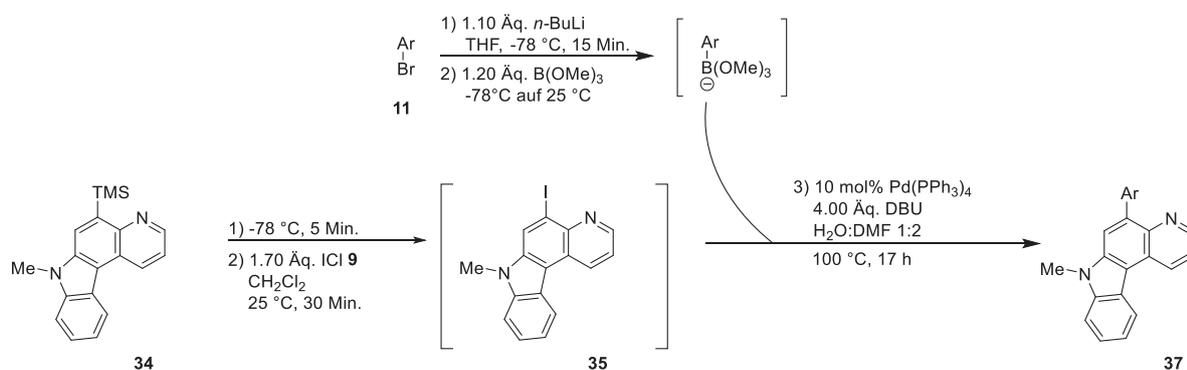
**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 359 ([M]<sup>+</sup>, 21), 358 ([M]<sup>+</sup>, 100), 231 ([M-I]<sup>+</sup>, 22), 229 (14), 179 (19).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2988 (w), 1568 (w), 1474 (w), 1387 (w), 1338 (w), 1328 (w), 1238 (w), 1211 (m), 1180 (m), 1152 (m), 1132 (s), 1115 (s), 1032 (m), 941 (w), 874 (w), 843 (w), 802 (w), 752 (m), 731 (s), 611 (m).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>IN<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> : 359.0040; Gefunden: 359.0044 (100%).

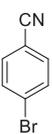
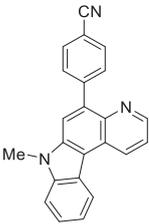
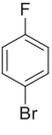
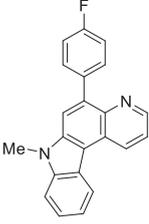
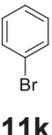
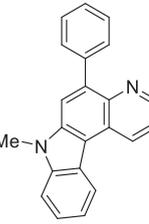
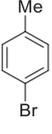
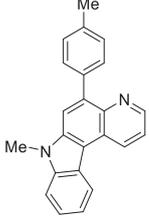
## 5.9 Synthese der 5-Aryl-pyrido[2,3-c]carbazole **37** mittels konvergenter ipso-iodinierung-Suzuki- (KIIS) Kupplung Sequenz

### 5.9.1 Allgemeine Versuchsvorschrift 5 (AV5) zur Synthese der 5-Aryl-pyrido[2,3-c]carbazole **37**

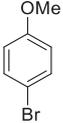
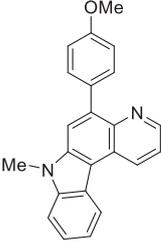
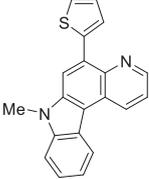


In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 152 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 7-Methyl-5-(trimethylsilyl)-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (**34**) mit 1 mL Dichlormethan vorgelegt und 5 min lang auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Über eine Spritze wurden 138 mg (0.85 mmol, 1.70 Äq.) Iodchlorid (**9**) hinzugegeben und zur vollständigen Überführung wurde die Spritze mit 1.5 mL Dichlormethan gespült. Die Reaktion wurde bei  $25^\circ\text{C}$  30 min lang gerührt. In einem separaten ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden 0.55 mmol (1.10 Äq.) Arylbromid (**11**) in 3.6 mL THF vorgelegt und bei  $-78^\circ\text{C}$  5 min lang gerührt. Es wurden 0.43 mL (0.65 mmol, 1.30 Äq.) *n*-BuLi hinzugegeben und bei  $-78^\circ\text{C}$  15 min lang gerührt. Nach Zugabe von 0.08 mL (0.70 mmol, 1.40 Äq.) Trimethylborat wurde die Reaktionslösung auf  $25^\circ\text{C}$  aufgewärmt. Nach der Zugabe von 1 mL Wasser, 0.30 mL (2.00 mmol, 4.00 Äq.) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und 58. mg (0.050 mmol, 10 mol%) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) zu Ansatz eins, wurde Ansatz zwei in Ansatz eins übergeführt und zusätzlich wurden 2 mL DMF hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei  $100^\circ\text{C}$  17 h lang gerührt. Um die Reaktion abubrechen, wurden 5 mL einer 10%igen Natriumthiosulfat-Lösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, der Rückstand an Celite<sup>®</sup> adsorbiert und säulenchromatographisch mit Eluentengemischen aus Petrolether und Ethylacetat oder Aceton gereinigt.

**Tabelle 33:** Experimentelle Details zur Synthese der 5-Aryl-pyrido[2,3-c]carbazole **37**.

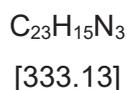
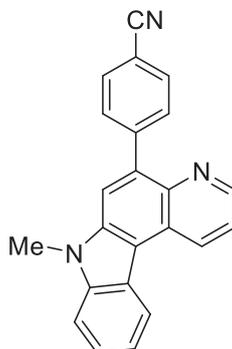
Eintrag	Arylbromid <b>11</b> [Einwaage]	Pyridocarbazol <b>37</b> Ausbeute	Chromat. Trennung Eluent, R <sub>f</sub>
<b>1</b>	 <b>11m</b> 101 mg (0.55 mmol)	 <b>37a</b> , 23 % (38 mg, 0.12 mmol)	PE/EE 5:1 0.16
<b>2</b>	 <b>11b</b> 0.06 mL (0.55 mmol)	 <b>37b</b> , 43 % (70 mg, 0.22 mmol)	PE/EE 7:1 0.40
<b>3</b>	 <b>11k</b> 0.06 mL (0.57 mmol)	 <b>37c</b> , 41 % (63 mg, 0.21 mmol)	PE/EE 7:1 0.34
<b>4</b>	 <b>11l</b> 0.06 mL (0.57 mmol)	 <b>37d</b> , 62 % (100 mg, 0.31 mmol)	PE/EE 7:1 0.37

Experimenteller Teil

Eintrag	Arylbromid 11 [Einwaage]	Pyridocarbazol 37 Ausbeute	Chromat. Trennung Eluent, R <sub>f</sub>
5	 <b>11n</b> 0.07 mL (0.56 mmol)	 <b>37e</b> , 59 % (100 mg, 0.30 mmol)	PE/EE 6:1 0.20
6	 <b>11d</b> 0.05 mL (0.52 mmol)	 <b>37f</b> , 41 % (64 mg, 0.21 mmol)	PE/Ac 15:1 0.13

## 5.9.2 Spektroskopische Daten

## 4-(7-Methyl-7H-pyrido[2,3-c]carbazolyl)benzonnitril (37a)



Gemäß **AV5** konnten 38 mg (0.12 mmol, 23 %) eines beigen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 5:1) = 0.16.

**Smp.:** 244.5 – 245.4 °C

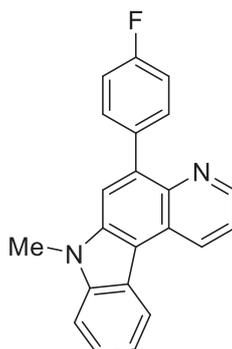
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 4.11 (s, 3H), 7.40 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J$  = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 4H), 8.28 (s, 1H), 8.70 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (dd,  $J$  = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 9.30 (dd,  $J$  = 8.5, 1.7 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 29.6 (CH<sub>3</sub>), 66.3 (CN), 109.4 (C<sub>quart</sub>), 110.1 (CH), 113.5 (CH), 120.3 (CH), 121.8 (CH), 122.0 (CH), 122.1 (C<sub>quart</sub>), 124.2 (C<sub>quart</sub>), 125.0 (CH), 131.4 (CH), 132.0 (CH), 136.4 (C<sub>quart</sub>), 137.1 (C<sub>quart</sub>), 140.5 (C<sub>quart</sub>), 141.1 (C<sub>quart</sub>), 141.4 (C<sub>quart</sub>), 145.3 (C<sub>quart</sub>), 146.3 (CH).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 334 ([M]<sup>+</sup>, 12), 333 ([M]<sup>+</sup>, 54), 332 (100), 318 ([C<sub>22</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 13), 317 ([C<sub>22</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 46), 167 (12), 166 (39).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] 2924 (w), 2220 (w), 1601 (w), 1582 (w), 1564 (w), 1546 (w), 1508 (m), 1474 (w), 1454 (w), 1369 (w), 1327 (w), 1292 (w), 1256 (w), 1207 (w), 1150 (w), 1088 (w), 941 (w), 870 (w), 835 (m), 820 (m), 779 (m), 731 (s), 696 (m), 650 (w).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup> : 334.1339; Gefunden: 334.1337 (100%).

**5-(4-Fluorphenyl)-7-methyl-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (37b)**C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>

[326.37]

Gemäß **AV5** konnten 70 mg (0.22 mmol, 43 %) eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

**R<sub>f</sub>** (PE/EE 7:1) = 0.40.

**Smp.:** 234.0 – 234.4 °C

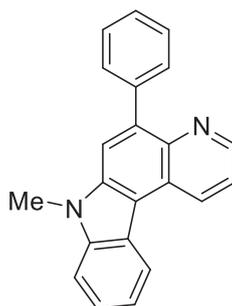
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 4.09 (s, 3H), 7.29 – 7.42 (m, 3H), 7.55 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J$  = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.81 (ddd,  $J$  = 8.8, 4.7, 2.3 Hz, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.67 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.85 (dd,  $J$  = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 9.28 (dd,  $J$  = 8.5, 1.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 29.2 (CH<sub>3</sub>), 110.3 (CH), 113.0 (C<sub>quart</sub>), 114.2 (CH), 114.5 (CH), 115.4 (CH), 120.1 (CH), 121.7 (d,  $J_{C-F}$  = 7.2 Hz, CH), 122.2 (C<sub>quart</sub>), 124.6 (CH), 124.8 (C<sub>quart</sub>), 131.3 (C<sub>quart</sub>), 132.9 (d,  $J_{C-F}$  = 7.2 Hz), 137.3 (d,  $J_{C-F}$  = 4.4 Hz), 140.2 (C<sub>quart</sub>), 141.8 (C<sub>quart</sub>), 146.2 (CH), 149.2 (C<sub>quart</sub>), 160.0 (C<sub>quart</sub>), 194.4 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV, *m/z* (%)):** 327 ([M]<sup>+</sup>, 16), 326 ([M]<sup>+</sup>, 69), 325 ([M]<sup>+</sup>, 100), 311 ([C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 12), 310 ([C<sub>21</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 46), 309 ([C<sub>21</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 10), 163 (27), 162 (31), 156 (21), 155 (10), 148 (12).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]** 1618 (w), 1601 (w), 1508 (m), 1474 (w), 1452 (w), 1418 (w), 1369 (w), 1325 (w), 1290 (w), 1261 (w), 1209 (m), 1152 (m), 1089 (w), 1015 (w), 941 (m), 866 (m), 837 (m), 818 (m), 785 (s), 739 (s), 700 (m), 648 (w).

**EA:** C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub> [326.37] Berechnet: C 80.96, H 4.63, N 8.58; Gefunden: C 80.70, H 4.55, N 8.57.

**7-Methyl-5-phenyl-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (37c)** $C_{22}H_{16}N_2$ 

[308.38]

Gemäß **AV5** konnten 63 mg (0.21 mmol, 41 %) eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 7:1) = 0.34.

**Smp.:** 184.3 – 185.2 °C

**$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 4.09 (s, 3H), 7.35 – 7.47 (m, 2H), 7.48 – 7.59 (m, 3H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.74 – 7.83 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.68 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.84 (dd,  $J$  = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 9.27 (dd,  $J$  = 8.5, 1.7 Hz, 1H).

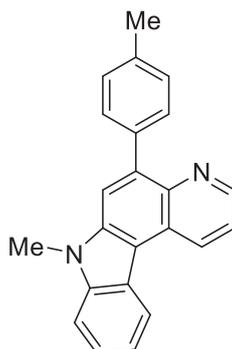
**$^{13}C$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 29.8 (CH<sub>3</sub>), 110.3 (CH), 112.9 (C<sub>quart</sub>), 115.4 (CH), 120.1 (CH), 121.6 (CH), 121.7 (CH), 122.3 (C<sub>quart</sub>), 124.6 (C<sub>quart</sub>), 124.7 (CH), 126.9 (CH), 127.6 (CH), 131.0 (CH), 131.2 (CH), 137.3 (C<sub>quart</sub>), 138.6 (C<sub>quart</sub>), 140.2 (C<sub>quart</sub>), 140.3 (C<sub>quart</sub>), 141.9 (C<sub>quart</sub>), 146.1 (CH).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 309 ([M]<sup>+</sup>, 15), 308 ([M]<sup>+</sup>, 73), 307 ([M]<sup>+</sup>, 100), 292 ([C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 28), 153 (11).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]** 2926 (w), 1616 (w), 1560 (w), 1508 (m), 1474 (m), 1450 (m), 1416 (w), 1369 (m), 1325 (m), 1261 (m), 1250 (m), 1202 (w), 1146 (m), 1086 (m), 1020 (w), 943 (m), 866 (m), 785 (s), 768 (m), 739 (s), 696 (s), 644 (m), 610 (m).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> : 309.1386; Gefunden: 309.1391 (100%).

**7-Methyl-5-(*p*-tolyl)-7*H*-pyrido[2,3-*c*]carbazol (37d)**



$C_{23}H_{18}N_2$

[322.41]

Gemäß **AV5** konnten 100 mg (0.31 mmol, 62 %) eines beigen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 7:1) = 0.37.

**Smp.:** 136.1 – 137.4 °C

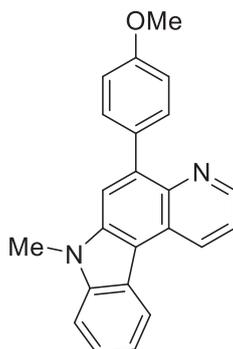
**$^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 2.42 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.32 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (dd,  $J$  = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.66 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.83 (dd,  $J$  = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 9.26 (dd,  $J$  = 8.5, 1.7 Hz, 1H).

**$^{13}C$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 20.8 (CH<sub>3</sub>), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 110.2 (CH), 112.7 (C<sub>quart</sub>), 115.1 (CH), 120.1 (CH), 121.6 (CH), 121.7 (CH), 122.3 (C<sub>quart</sub>), 124.6 (CH), 124.7 (C<sub>quart</sub>), 128.2 (CH), 130.9 (CH), 131.2 (CH), 136.1 (C<sub>quart</sub>), 137.3 (C<sub>quart</sub>), 137.4 (C<sub>quart</sub>), 138.6 (C<sub>quart</sub>), 140.1 (C<sub>quart</sub>), 142.0 (C<sub>quart</sub>), 146.0 (CH).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 323 ([M]<sup>+</sup>, 16), 322 ([M]<sup>+</sup>, 79), 321 ([M]<sup>+</sup>, 100), 307 ([C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 18), 306 (23), 305 (10), 160 (11), 154 (10), 153 (21).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]** 3040 (w), 2920 (w), 1618 (w), 1580 (w), 1558 (w), 1512 (m), 1474 (m), 1454 (m), 1369 (m), 1323 (m), 1292 (w), 1246 (w), 1207 (w), 1180 (w), 1147 (m), 1111 (w), 1086 (m), 1020 (w), 943 (m), 868 (m), 818 (m), 808 (m), 777 (s), 729 (s), 719 (m), 696 (m).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> : 323.1543; Gefunden: 323.1542 (100%).

**5-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (37e)**C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O

[338.14]

Gemäß **AV5** konnten 100 mg (0.30 mmol, 59 %) eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

**R<sub>f</sub>** (PE/EE 6:1) = 0.20.

**Smp.:** 142.6 – 143.3°C

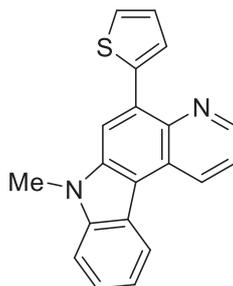
**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 3.86 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 7.07 – 7.10 (m, 2H), 7.38 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.74 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 9.26 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 29.3 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 110.2 (CH), 112.6 (C<sub>quart</sub>), 113.1 (CH), 114.9 (CH), 120.1 (CH), 121.5 (CH), 121.6 (CH), 122.3 (C<sub>quart</sub>), 124.6 (CH), 124.6 (C<sub>quart</sub>), 131.2 (CH), 132.1 (CH), 132.5 (C<sub>quart</sub>), 137.5 (C<sub>quart</sub>), 138.3 (C<sub>quart</sub>), 140.1 (C<sub>quart</sub>), 142.0 (C<sub>quart</sub>), 146.0 (CH), 158.5 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV, *m/z* (%)):** 339 ([M]<sup>+</sup>, 23), 338 ([M]<sup>+</sup>, 94), 337 ([M]<sup>+</sup>, 100), 323 ([C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 18), 322 ([C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 18), 294 (22), 280 (12), 279 (24), 154 (10), 147 (27), 87 (13), 71 (28).

**IR: ν̄ [cm<sup>-1</sup>]** 2926 (w), 1736 (m), 1609 (w), 1580 (w), 1514 (m), 1474 (w), 1452 (w), 1368 (w), 1325 (w), 1288 (w), 1246 (s), 1177 (m), 1088 (w), 1022 (m), 943 (w), 831 (m), 787 (m), 737 (s), 700 (w), 646 (w).

**HR-MS: ESI (*m/z*)** berechnet für (C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup> : 339.1492; Gefunden: 339.1496 (100%).

**7-Methyl-5-(thiophen-2-yl)-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (37f)**

[314.09]

Gemäß **AV5** konnten 64 mg (0.21 mmol, 41 %) eines orange-braunen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/Ac 15:1) = 0.13.

**Smp.:** 161.9 – 162.5 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 4.13 (s, 3H), 7.24 (dd,  $J$  = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J$  = 7.6, 6.7, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J$  = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J$  = 8.4, 4.1 Hz, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J$  = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 8.62 – 8.67 (m, 2H), 9.97 (dd,  $J$  = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 9.28 (dd,  $J$  = 8.5, 1.7 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz, Aceton- $d_6$ ):**  $\delta$  = 29.3 (CH<sub>3</sub>), 110.2 (CH), 112.2 (CH), 112.7 (C<sub>quart</sub>), 120.2 (CH), 121.5 (CH), 121.9 (CH), 122.2 (C<sub>quart</sub>), 124.4 (CH), 124.9 (C<sub>quart</sub>), 126.1 (CH), 126.4 (CH), 129.4 (CH), 130.4 (C<sub>quart</sub>), 131.5 (CH), 137.6 (C<sub>quart</sub>), 139.5 (C<sub>quart</sub>), 140.2 (C<sub>quart</sub>), 140.5 (C<sub>quart</sub>), 145.3 (CH).

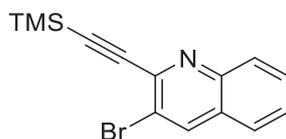
**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 315 ([M]<sup>+</sup>, 27), 314 ([M]<sup>+</sup>, 100), 313 (90), 298 ([C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>, 32), 266 (12), 157 (17), 156 (14), 150 (19), 149 (13), 135 (18).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]** 2922 (w), 2853 (w), 1560 (w), 1510 (w), 1474 (w), 1454 (w), 1369 (m), 1329 (m), 1267 (w), 1240 (w), 1211 (w), 1148 (w), 1088 (w), 1053 (w), 943 (m), 841 (m), 816 (m), 770 (m), 725 (m), 683 (s), 631 (w).

**EA:** C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S [314.09] Berechnet: C 76.40, H 4.49, N 8.91, S 10.20; Gefunden: C 76.22, H 4.59, N 8.52, S 9.94.

## 5.10 Synthese von 3-Ethynylchinolinen **42** mittels *Sonogashira*- und *Negishi*-Kupplung

### 5.10.1 Synthese von 3-Brom-2-((trimethylsilyl)ethynyl)chinolin (**41**)



In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 143 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 2,3-Dibromchinolin (**40**) in 1 mL THF vorgelegt. Anschließend wurden 7.0 mg (0.01 mmol, 2 mol%)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , 3.8 mg (0.02 mmol, 4 mol%) Kupferiodid, 0.08 mL (0.55 mmol, 1.10 Äq.) Triethylamin und 0.08 mL (0.55 mmol, 1.10 Äq.) Trimethylsilylacetylen (**4**) hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde bei 25 °C für 3 h gerührt. Nachfolgend wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan in einen Kolben überführt und für die säulenchromatographische Aufarbeitung an Celite® adsorbiert. Es konnten 132 mg (0.43 mmol, 87 %) eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 50:1) = 0.23.

**Smp.:** 76.2 – 77.4 °C

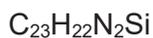
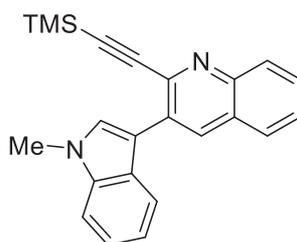
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$  = 0.31 (s, 9H), 7.69 (ddd,  $J$  = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.94 – 8.01 (m, 2H), 8.85 (s, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$  = -0.5 ( $\text{CH}_3$ ), 99.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 102.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 118.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 127.2 (CH), 128.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 130.9 (CH), 139.0 (CH), 141.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 145.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 306 ( $[\text{}^{81}\text{Br-M}]^+$ , 11), 305 ( $[\text{M}]^+$ , 48), 304 ( $[\text{}^{79}\text{Br-M}]^+$ , 30), 303 ( $[\text{M}]^+$ , 48), 302 (20), 291 (21), 290 ( $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}^{81}\text{BrNSi}]^+$ , 99), 289 (23), 288 ( $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}^{79}\text{BrNSi}]^+$ , 100), 208 ( $[\text{C}_9\text{H}_6^{81}\text{BrN}]^+$ , 23), 180 (10), 139 (10), 101 (10).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]** 2959 (w), 1574 (w), 1483 (w), 1396 (w), 1368 (w), 1246 (m), 1223 (m), 1124 (w), 989 (m), 841 (s), 779 (m), 758 (s), 745 (m), 706 (m), 635 (w).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für  $(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNSi}+\text{H})^+$  : 304.0152; Gefunden: 304.0149 (100%).

5.10.2 Synthese von 3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)chinolin (**42**)

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 128 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 3-Iod-1-methylindol (**25**) in 2 mL THF vorgelegt, 0.09 mL (0.62 mmol, 1.25 Äq.) TMEDA hinzugegeben und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurden 0.40 mL (0.62 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  für 60 min gerührt. In einem zweiten sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 197 mg (0.88 mmol, 1.75 Äq.) Zinkbromid bei  $130^\circ\text{C}$  für 1.5 h getrocknet. Nach Abkühlen auf  $25^\circ\text{C}$  wurde 1 mL THF hinzugefügt, die Reaktionslösung zum Lithiumorganyl hinzugegeben und bei  $-78^\circ\text{C}$  für 30 min gerührt. Nach Aufwärmen auf  $25^\circ\text{C}$  wurden 23.0 mg (0.025 mmol, 5 mol%)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 23.7 mg (0.05 mmol, 10 mol%) RuPhos und 154 mg (0.62 mmol, 1.25 Äq.) 3-Brom-2-((trimethylsilyl)ethynyl)chinolin (**41**), welches mit 0.5 mL THF vollständig aus der Spritze überführt wurde, hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei  $90^\circ\text{C}$  für 2 h gerührt. Nach Überführen mit Dichlormethan wurde das Produkt für die säulenchromatographische Aufarbeitung an Celite<sup>®</sup> adsorbiert. Es konnten 139 mg (0.39 mmol, 78 %) eines orange-gelben Öls erhalten werden.

$R_f$  (PE/Ac 10:1) = 0.21.

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 0.14 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 7.16 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (dt,  $J$  = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (ddd,  $J$  = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.73 – 7.79 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.00 (dt,  $J$  = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J$  = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = -0.7 (CH<sub>3</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 97.4 (C<sub>quart</sub>), 104.9 (C<sub>quart</sub>), 110.2 (CH), 110.3 (C<sub>quart</sub>), 119.4 (CH), 119.8 (CH), 121.7 (CH), 126.3 (C<sub>quart</sub>), 127.3 (C<sub>quart</sub>), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 129.5 (CH), 130.1 (CH), 130.3 (C<sub>quart</sub>), 134.8 (CH), 136.6 (C<sub>quart</sub>), 141.4 (C<sub>quart</sub>), 145.7 (C<sub>quart</sub>).

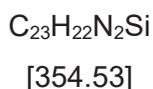
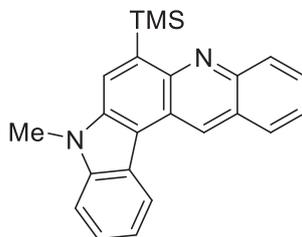
**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 355 ( $[M]^+$ , 34), 354 ( $[M]^+$ , 94), 353 (35), 340 ( $[C_{22}H_{20}N_2Si]^+$ , 33), 339 ( $[C_{22}H_{19}N_2Si]^+$ , 100), 338 ( $[C_{22}H_{18}N_2Si]^+$ , 17), 337 (11), 325 (13), 324 ( $[C_{21}H_{16}N_2Si]^+$ , 39), 323 (16), 310 (10), 309 ( $[C_{20}H_{13}N_2Si]^+$ , 31), 308 (17), 307 (18), 295 (21), 294 ( $[C_{19}H_{10}N_2Si]^+$ , 25), 282 (16), 281 (28), 280 (12), 279 (11), 170 (27), 169 (30), 163 (10), 162 (22), 161 (16), 155 (21), 154 (29), 149 (11), 148 (39), 147 (14), 73 ( $[C_3H_9Si]^+$ , 15).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]** 3051 (w), 2957 (w), 1589 (w), 1539 (w), 1483 (w), 1425 (w), 1410 (w), 1381 (w), 1364 (w), 1339 (w), 1248 (m), 1229 (m), 1190 (w), 1159 (w), 1121 (w), 1078 (w), 1015 (w), 910 (w), 847 (s), 789 (w), 731 (s), 700 (w), 633 (w).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für  $(C_{23}H_{22}N_2Si+H)^+$  : 355.1625; Gefunden: 355.1623 (100%).

## 5.11 Synthese von Indolo[3,2-*a*]acridinen **43** und **44** mittels Goldkatalyse und *ipso*-Substitution

### 5.11.1 Synthese von 8-Methyl-6-(trimethylsilyl)-8*H*-indolo[3,2-*a*]acridin (**43**)



In einem sekurierten 10 mL *Schlenk*-Rohr wurden 178 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) Ethinylchinolin (**42**) und 1.00 mL trockenes Toluol vorgelegt. Anschließend wurden 3.90 mg (0.01 mmol, 2 mol%) Natriumtetrachloroaurat zugegeben und bei 80 °C 24 h lang gerührt. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan in einen Kolben überführt und für die säulenchromatographische Aufreinigung an Celite® adsorbiert. Es konnten 105 mg (0.29 mmol, 59 %) eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 50:1) = 0.38.

**Smp.:** 231.7 – 232.8 °C

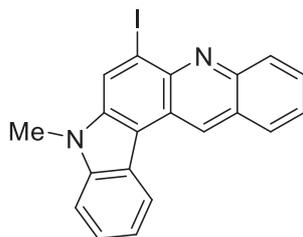
**$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 0.58 (s, 9H), 4.14 (s, 3H), 7.45 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.79 – 7.87 (m, 2H), 8.16 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.41 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.88 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H).

**$^{13}C$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 0.3 (CH<sub>3</sub>), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 110.6 (CH), 113.0 (C<sub>quart</sub>), 120.4 (CH), 121.6 (CH), 122.7 (C<sub>quart</sub>), 122.8 (C<sub>quart</sub>), 124.1 (CH), 124.4 (CH), 125.9 (CH), 126.1 (C<sub>quart</sub>), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 136.3 (C<sub>quart</sub>), 139.4 (C<sub>quart</sub>), 139.5 (C<sub>quart</sub>), 144.8 (C<sub>quart</sub>), 150.1 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 355 ([M]<sup>+</sup>, 14), 354 ([M]<sup>+</sup>, 46), 353 (16), 340 ([C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>, 31), 339 ([C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>, 100), 324 ([C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>, 21), 169 (24), 154 (15).

**IR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]** 2947 (w), 2924 (w), 1614 (w), 1528 (w), 1438 (m), 1382 (w), 1321 (m), 1231 (m), 1217 (m), 1140 (w), 1076 (m), 1024 (m), 1001 (m), 923 (m), 897 (m), 883 (w), 827 (s), 802 (m), 743 (m), 721 (s), 683 (m), 619 (m).

**EA:** C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Si [354.53] Berechnet: C 77.92, H 6.26, N 7.90; Gefunden: C 77.97, H 6.11, N 7.72.

5.11.2 Synthese von 6-Iod-8-methyl-8*H*-indolo[3,2-*a*]acridin (**44**)

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden 178 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) des Indolo[3,2-*a*]acridins (**43**) vorgelegt und 5 min lang auf eine Temperatur von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Danach erfolgte die Zugabe von 138 mg (0.85 mmol, 1.70 Äq.) Iod(I)chlorid (**9**) mit einer Spritze. Um die vollkommene Überführung des Iod(I)chlorids (**9**) zu gewährleisten, wurde die Spritze nachfolgend mit 2 mL Dichlormethan gespült. Die Reaktionsmischung wurde bei  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  30 min lang gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von 10 mL 10 %iger Natriumthiosulfat-Pentahydrat-Lösung abgebrochen wurde. Die Lösung wurde extrahiert, der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und die organischen Phasen vereint, mit Natriumsulfat getrocknet und für die säulenchromatographische Aufreinigung an Celite<sup>®</sup> adsorbiert. Es konnten 120 mg (0.29 mmol, 58 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 10:1) = 0.32.

**Smp.:** 261.1 – 263.2  $^{\circ}\text{C}$

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 4.12 (s, 3H), 7.47 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (ddd,  $J$  = 8.0, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (dt,  $J$  = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 8.49 (dd,  $J$  = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 8.89 – 8.94 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.86 (s, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 29.5 (CH<sub>3</sub>), 102.3 (C<sub>quart</sub>), 110.8 (CH), 112.9 (C<sub>quart</sub>), 120.7 (CH), 121.7 (CH), 122.2 (C<sub>quart</sub>), 122.4 (C<sub>quart</sub>), 124.9 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (C<sub>quart</sub>), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.9 (CH), 129.5 (CH), 130.6 (CH), 137.3 (C<sub>quart</sub>), 139.4 (C<sub>quart</sub>), 143.4 (C<sub>quart</sub>), 146.0 (C<sub>quart</sub>).

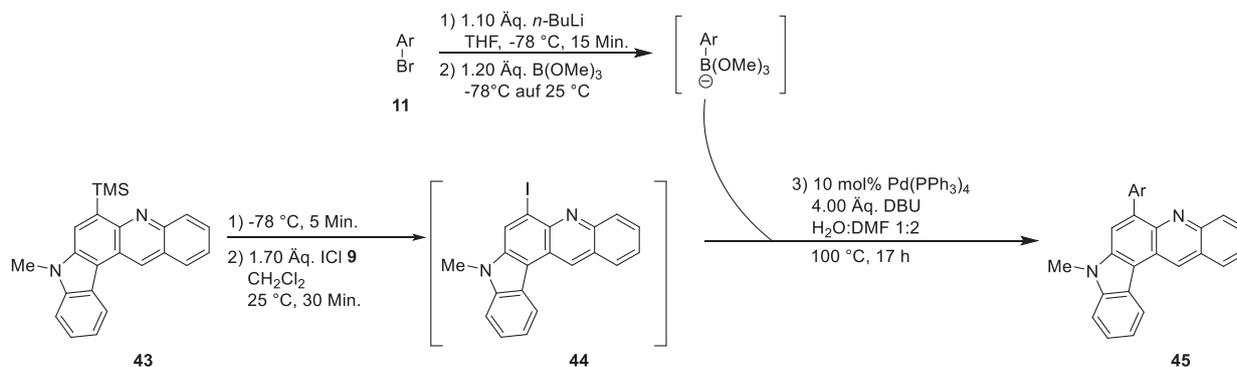
**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 409 ([M]<sup>+</sup>, 25), 408 ([M]<sup>+</sup>, 100), 281 ([C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 18), 280 ([C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 11), 265 ([C<sub>19</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 10), 204 (11).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 3048 (w), 2922 (w), 1618 (w), 1593 (w), 1557 (w), 1522 (w), 1470 (w), 1441 (w), 1416 (w), 1385 (w), 1321 (w), 1275 (w), 1200 (w), 1117 (w), 1072 (w), 1022 (w), 883 (w), 849 (m), 791 (w), 735 (s), 710 (w), 623 (w).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für  $(\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{IN}_2+\text{H})^+$  : 409.0196; Gefunden: 409.0199 (100%).

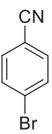
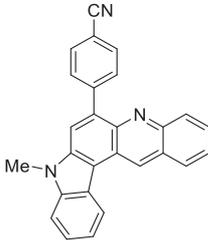
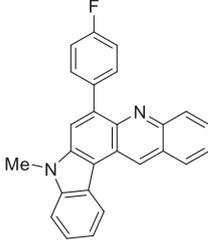
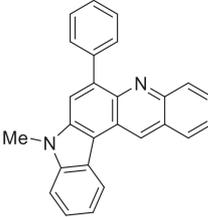
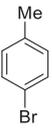
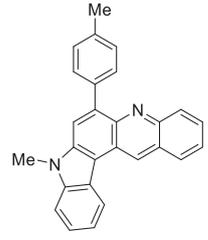
## 5.12 Synthese der 6-Aryl-indolo[3,2-a]acridine **45** mittels konvergenter ipso-iodinierung-Suzuki- (KIIS) Kupplung Sequenz

### 5.12.1 Allgemeine Versuchsvorschrift 6 (AV6) zur Synthese der 6-Aryl-indolo[3,2-a]acridine **45**

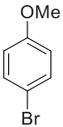
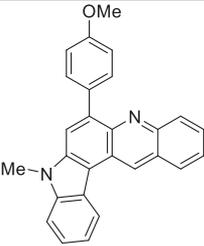
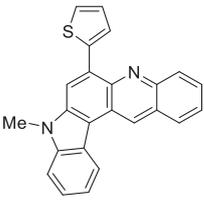


In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 177 mg (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 8-Methyl-6-(trimethylsilyl)-8*H*-indolo[3,2-*a*]acridin (**43**) mit 1 mL Dichlormethan vorgelegt und 5 min lang auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Es wurden 138 mg (0.85 mmol, 1.70 Äq.) Iodchlorid (**9**) über eine Spritze hinzugegeben und zur vollständigen Überführung wurde die Spritze mit 1.5 mL Dichlormethan gespült. Die Reaktion wurde bei  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  30 min lang gerührt. In einem separaten ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden 0.55 mmol (1.10 Äq.) Arylbromid (**11**) in 3.6 mL THF vorgelegt und bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  5 min lang gerührt. Es wurden 0.43 mL (0.65 mmol, 1.30 Äq.) *n*-BuLi hinzugegeben und bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 min lang gerührt. Nach Zugabe von 0.08 mL (0.7 mmol, 1.40 Äq.) Trimethylborat wurde die Reaktionslösung auf  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufgewärmt. Nach der Zugabe von 1 mL Wasser, 0.30 mL (2.00 mmol, 4.00 Äq.) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und 58. mg (0.050 mmol, 10 mol%) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) zu Ansatz eins, wurde Ansatz zwei in Ansatz eins übergeführt und zusätzlich 2 mL DMF hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  17 h lang gerührt. Um die Reaktion abzubrechen, wurden 5 mL einer 10%igen Natriumthiosulfat-Lösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, der Rückstand an Celite<sup>®</sup> adsorbiert und säulenchromatographisch mit Eluentengemischen aus Petrolether und Ethylacetat oder Aceton gereinigt.

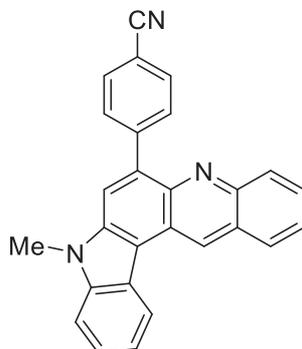
**Tabelle 34:** Experimentelle Details zur Synthese der 6-Aryl-indolo[3,2-a]acridine **45**.

Eintrag	Arylbromid <b>11</b> [Einwaage]	Indoloacridin <b>45</b> Ausbeute	Chromat. Trennung Eluent, R <sub>f</sub>
<b>1</b>	 <b>11m</b> 100 mg (0.55 mmol)	 <b>45a</b> , 37 % (71 mg, 0.19 mmol)	PE/EE 3:1 0.36
<b>2</b>	 <b>11b</b> 0.06 mL (0.55 mmol)	 <b>45b</b> , 61 % (116 mg, 0.31 mmol)	PE/Ac 6:1 0.26
<b>3</b>	 <b>11k</b> 0.06 mL (0.57 mmol)	 <b>45c</b> , 68 % (122 mg, 0.34 mmol)	PE/EE 7:1 0.36
<b>4</b>	 <b>11l</b> 96 mg (0.56 mmol)	 <b>45d</b> , 57 % (106 mg, 0.29 mmol)	PE/EE 7:1 0.38

Experimenteller Teil

Eintrag	Arylbromid 11 [Einwaage]	Indoloacridin 45 Ausbeute	Chromat. Trennung Eluent, R <sub>f</sub>
5	 <b>11n</b> 0.07 mL (0.56 mmol)	 <b>45e</b> , 38 % (74 mg, 0.19 mmol)	PE/EE 7:1 0.23
6	 <b>11d</b> 0.05 mL (0.52 mmol)	 <b>45f</b> , 38 % (69 mg, 0.19 mmol)	PE/Ac 6:1 0.23

## 5.12.2 Spektroskopische Methoden

4-(8-Methyl-8*H*-indolo[3,2-*a*]acridin-6-yl)benzonnitril (45a)C<sub>27</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>

[383.45]

Gemäß **AV6** konnten 71 mg (0.19 mmol, 37 %) eines braunen Feststoffs erhalten werden.

**R<sub>f</sub>** (PE/EE 3:1) = 0.36.

**Smp.:** 307.1 – 308.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 4.16 (s, 3H), 7.49 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.0, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (ddd, *J* = 8.5, 6.5, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 – 8.07 (m, 3H), 8.11 – 8.19 (m, 2H), 8.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.91 – 8.96 (m, 1H), 9.94 (s, 1H).

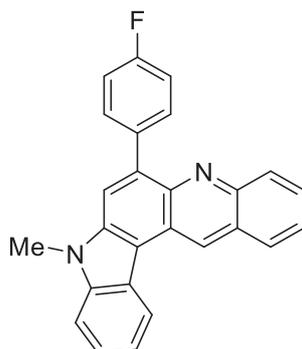
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 29.5 (CH<sub>3</sub>), 109.7 (C<sub>quart</sub>), 110.6 (CH), 112.4 (C<sub>quart</sub>), 119.0 (C<sub>quart</sub>), 119.2 (CH), 120.6 (CH), 121.7 (CH), 122.6 (C<sub>quart</sub>), 123.1 (C<sub>quart</sub>), 124.7 (CH), 126.3 (C<sub>quart</sub>), 126.3 (CH), 128.1 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 129.9 (CH), 131.5 (CH), 132.0 (CH), 136.2 (C<sub>quart</sub>), 136.2 (C<sub>quart</sub>), 139.8 (C<sub>quart</sub>), 143.6 (C<sub>quart</sub>), 145.1 (C<sub>quart</sub>), 145.3 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV, *m/z* (%)):** 384 ([M]<sup>+</sup>, 28), 383 ([M]<sup>+</sup>, 100), 382 (95), 367 ([C<sub>26</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 27), 192 (12), 191 (25), 184 (18).

**IR: ν̃ [cm<sup>-1</sup>]** 3048 (w), 2222 (m), 1599 (m), 1576 (w), 1547 (w), 1503 (w), 1445 (m), 1420 (w), 1350 (w), 1323 (m), 1258 (w), 1213 (w), 1157 (w), 1024 (w), 899 (w), 829 (m), 800 (w), 729 (s), 681 (w), 648 (w).

**HR-MS: ESI (*m/z*)** berechnet für (C<sub>27</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup> : 384.1495; Gefunden: 384.1497 (100%).

**6-(4-Fluorphenyl)-8-methyl-8H-indolo[3,2-a]acridin (45b)**



$C_{26}H_{17}FN_2$

[376.43]

Gemäß **AV6** konnten 116 mg (0.31 mmol, 61 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/Ac 6:1) = 0.26.

**Smp.:** 282.1 – 283.6 °C

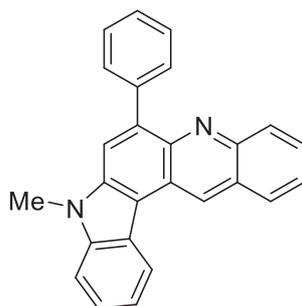
**$^1H$ -NMR (300 MHz, Aceton- $d_6$ ):**  $\delta$  = 4.15 (s, 3H), 7.38 – 7.43 (m, 2H), 7.47 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (ddd,  $J$  = 7.9, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.5, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.94 – 7.99 (m, 2H), 8.05 (dd,  $J$  = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.42 – 8.49 (m, 1H), 8.89 – 8.98 (m, 1H), 9.91 (s, 1H).

**$^{13}C$ -NMR (75 MHz, Aceton- $d_6$ ):**  $\delta$  = 29.4 (CH<sub>3</sub>), 110.5 (CH), 111.7 (C<sub>quart</sub>), 114.5 (d,  $J_{C-F}$  = 21.0 Hz, CH), 118.3 (CH), 120.5 (CH), 121.6 (CH), 122.7 (C<sub>quart</sub>), 123.3 (C<sub>quart</sub>), 124.4 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (C<sub>quart</sub>), 128.1 (CH), 128.8 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 133.0 (d,  $J_{C-F}$  = 7.7 Hz, CH), 136.4 (d,  $J_{C-F}$  = 3.3 Hz, (C<sub>quart</sub>)), 136.4 (C<sub>quart</sub>), 137.2 (C<sub>quart</sub>), 139.7 (C<sub>quart</sub>), 144.1 (C<sub>quart</sub>), 145.2 (C<sub>quart</sub>), 161.7 (d,  $J_{C-F}$  = 243.8 Hz, C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 377 ([M]<sup>+</sup>, 21), 376 ([M]<sup>+</sup>, 79), 375 ([M]<sup>+</sup>, 100), 361 ([C<sub>25</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 16), 360 ([C<sub>25</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 50), 359 (11), 358 ([C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 14), 188 (39), 187 (38), 181 (35), 180 (18), 173 (13).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] 2922 (w), 1730 (w), 1508 (m), 1470 (w), 1449 (w), 1377 (w), 1323 (w), 1260 (w), 1211 (m), 1153 (w), 1086 (w), 1016 (w), 887 (m), 870 (w), 829 (s), 800 (w), 729 (s), 677 (w).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> : 377.1449; Gefunden: 377.1456 (97%).

**8-Methyl-6-(phenyl)-8H-indolo[3,2-a]acridin (45c)**C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>

[358.44]

Gemäß **AV6** konnten 122 mg (0.34 mmol, 68 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

**R<sub>f</sub>** (PE/EE 7:1) = 0.36.

**Smp.:** 273.2 – 274.4 °C

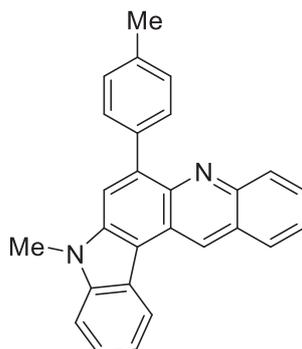
**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 4.16 (s, 3H), 7.45 – 7.51 (m, 2H), 7.57 (tdd, *J* = 7.0, 3.1, 1.5 Hz, 3H), 7.69 (ddd, *J* = 7.9, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 6.5, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 2H), 8.04 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 9.91 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 29.4 (CH<sub>3</sub>), 110.5 (CH), 111.6 (C<sub>quart</sub>), 118.2 (CH), 120.5 (CH), 121.6 (CH), 122.7 (C<sub>quart</sub>), 123.3 (C<sub>quart</sub>), 124.3 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (C<sub>quart</sub>), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 129.6 (CH), 131.1 (CH), 136.5 (C<sub>quart</sub>), 138.4 (C<sub>quart</sub>), 139.7 (C<sub>quart</sub>), 140.2 (C<sub>quart</sub>), 144.2 (C<sub>quart</sub>), 145.2 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV, *m/z* (%)):** 359 ([M]<sup>+</sup>, 21), 358 ([M]<sup>+</sup>, 81), 357 ([M]<sup>+</sup>, 100), 342 ([C<sub>25</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 32), 179 (27), 178 (28), 172 (20), 171 (12), 164 (11).

**IR: ν̄ [cm<sup>-1</sup>]** 2922 (w), 1614 (w), 1531 (w), 1495 (w), 1470 (w), 1450 (w), 1418 (w), 1383 (w), 1352 (w), 1325 (w), 1260 (w), 1209 (w), 1161 (w), 1070 (w), 1028 (w), 887 (m), 872 (w), 802 (w), 764 (m), 737 (s), 698 (s).

**HR-MS: ESI (*m/z*)** berechnet für (C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> : 359.1543; Gefunden: 359.1547 (100%).

**8-Methyl-6-(*p*-tolyl)-8*H*-indolo[3,2-*a*]acridin (45d)**C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>

[372.47]

Gemäß **AV6** konnten 106 mg (0.29 mmol, 57 %) eines orangen Feststoffs erhalten werden.

**R<sub>f</sub>** (PE/EE 7:1) = 0.38.

**Smp.:** 258.3 – 259.1 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 2.46 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 7.9, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 6.5, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

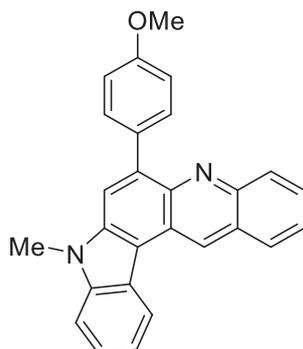
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 29.4 (CH<sub>3</sub>), 110.5 (CH), 111.4 (C<sub>quart</sub>), 117.9 (CH), 120.4 (CH), 121.5 (CH), 122.8 (C<sub>quart</sub>), 123.3 (C<sub>quart</sub>), 124.2 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (C<sub>quart</sub>), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 129.6 (CH), 131.0 (CH), 136.3 (C<sub>quart</sub>), 136.6 (C<sub>quart</sub>), 137.3 (C<sub>quart</sub>), 138.4 (C<sub>quart</sub>), 139.6 (C<sub>quart</sub>), 144.3 (C<sub>quart</sub>), 145.2 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV, *m/z* (%)):** 373 ([M]<sup>+</sup>, 28), 372 ([M]<sup>+</sup>, 98), 371 ([M]<sup>+</sup>, 100), 358 ([C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 15), 357 ([C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 53), 356 ([C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 30), 355 (13), 342 ([C<sub>25</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 11), 186 (20), 185 (15), 179 (43), 178 (39), 177 (15), 164 (12).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] 3046 (w), 2914 (w), 1614 (w), 1510 (w), 1450 (w), 1443 (w), 1350 (w), 1327 (m), 1215 (w), 1117 (m), 1022 (w), 914 (w), 881 (m), 868 (w), 845 (w), 818 (s), 760 (w), 729 (s), 714 (w).

**HR-MS: ESI (*m/z*)** berechnet für (C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> : 373.1699; Gefunden: 373.1706 (100%).

**6-(4-Methoxyphenyl)-8-methyl-8H-indolo[3,2-a]acridin (45e)**



$C_{27}H_{20}N_2O$

[388.47]

Gemäß **AV6** konnten 74 mg (0.19 mmol, 38 %) eines gelben Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/EE 7:1) = 0.23.

**Smp.:** 272.7 – 273.4 °C

**$^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 3.89 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 7.10 – 7.20 (m, 2H), 7.42 – 7.50 (m, 1H), 7.56 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (ddd,  $J$  = 8.0, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.91 (m, 2H), 8.06 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.44 (dd,  $J$  = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.91 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

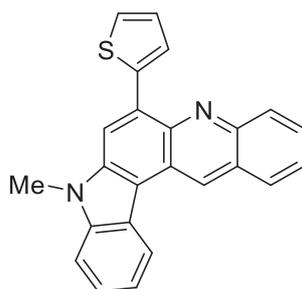
**$^{13}C$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 29.4 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 110.5 (CH), 111.2 (C<sub>quart</sub>), 113.2 (CH), 117.6 (CH), 120.4 (CH), 121.5 (CH), 122.8 (C<sub>quart</sub>), 123.4 (C<sub>quart</sub>), 124.2 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (C<sub>quart</sub>), 128.0 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 132.2 (CH), 132.4 (C<sub>quart</sub>), 136.7 (C<sub>quart</sub>), 138.1 (C<sub>quart</sub>), 139.6 (C<sub>quart</sub>), 144.4 (C<sub>quart</sub>), 145.1 (C<sub>quart</sub>), 158.7 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 389 ([M]<sup>+</sup>, 32), 388 ([M]<sup>+</sup>, 100), 387 ([M]<sup>+</sup>, 87), 373 ([C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 24), 372 ([C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 14), 358 ([C<sub>25</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 11), 357 ([C<sub>25</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 20), 345 (11), 344 (26), 330 (13), 329 (25), 194 (15), 187 (16), 179 (22), 178 (14), 173 (12), 172 (34), 171 (14), 165 (15), 164 (11).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] 3684 (w), 3667 (w), 2988 (m), 2970 (m), 2922 (m), 2901 (m), 1607 (m), 1574 (w), 1512 (m), 1450 (m), 1408 (w), 1385 (w), 1325 (w), 1288 (w), 1246 (s), 1177 (m), 1113 (w), 1028 (s), 916 (w), 885 (m), 829 (m), 787 (w), 731 (s), 710 (w), 640 (w).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup> : 389.1648; Gefunden: 389.1657 (100%).

**8-Methyl-6-(thiophen-2-yl)-8H-indolo[3,2-a]acridin (45f)**



$C_{24}H_{16}N_2S$

[364.47]

Gemäß **AV6** konnten 69 mg (0.19 mmol, 38 %) eines orangen Feststoffs erhalten werden.

$R_f$  (PE/Ac 6:1) = 0.23.

**Smp.:** 229.1 – 229.4 °C

**$^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 4.19 (s, 3H), 7.29 (dd,  $J$  = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (ddd,  $J$  = 8.0, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J$  = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (dt,  $J$  = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.88 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 8.26 (dd,  $J$  = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 8.32 (dt,  $J$  = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.45 – 8.49 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.89 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H).

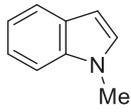
**$^{13}C$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 29.5 (CH<sub>3</sub>), 110.5 (CH), 111.4 (C<sub>quart</sub>), 114.5 (CH), 120.5 (CH), 121.5 (CH), 122.7 (C<sub>quart</sub>), 122.9 (C<sub>quart</sub>), 124.5 (CH), 126.1 (CH), 126.3 (CH), 126.3 (C<sub>quart</sub>), 126.4 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 129.9 (CH), 129.9 (CH), 130.3 (C<sub>quart</sub>), 136.8 (C<sub>quart</sub>), 139.4 (C<sub>quart</sub>), 140.0 (C<sub>quart</sub>), 142.4 (C<sub>quart</sub>), 144.6. (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, 70 eV,  $m/z$  (%)):** 365 ([M]<sup>+</sup>, 25), 364 ([M]<sup>+</sup>, 100), 363 (91), 349 ([C<sub>23</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>, 12), 348 ([C<sub>23</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>, 37), 316 (17), 182 (33), 181 (20), 175 (45), 174 (20), 166 (12), 165 (18), 159 (16), 152 (21), 151 (11).

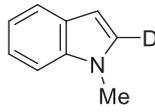
**IR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]** 2922 (w), 1603 (w), 1568 (w), 1531 (w), 1445 (w), 1335 (w), 1321 (w), 1256 (w), 1136 (w), 1113 (w), 1022 (w), 883 (w), 862 (w), 826 (m), 762 (w), 727 (s), 694 (s), 619 (w).

**HR-MS: ESI ( $m/z$ )** berechnet für (C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S+H)<sup>+</sup> : 365.1107; Gefunden: 365.1115 (100%).

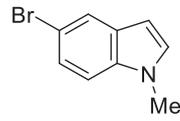
6 Molekülverzeichnis



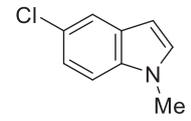
1a



1b

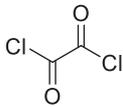


1c

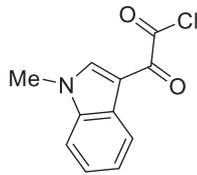


1d

LHP-039



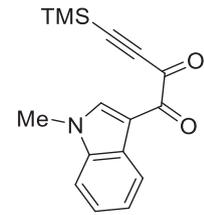
2



3

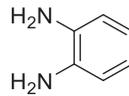


4

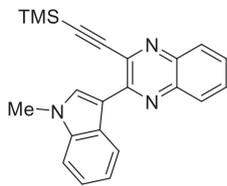


5

LHP-015

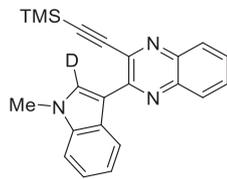


6



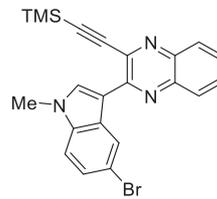
7a

LHP-001



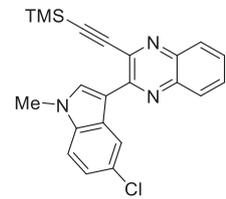
7b

LHP-040



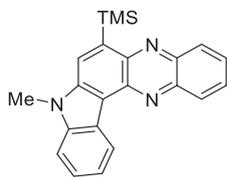
7c

LHP-067



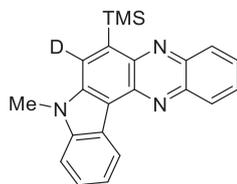
7d

OM-12



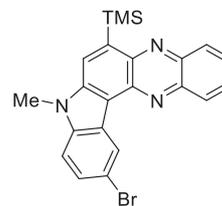
8a

LHP-003



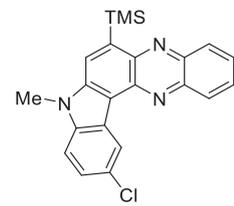
8b

LHP-044



8c

LHP-069

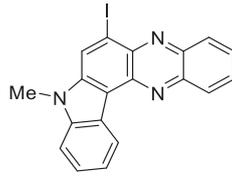


8d

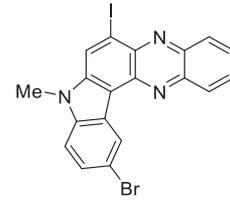
OM-17



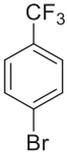
**9**



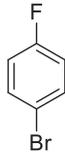
**10a**  
**LHP-011**



**10b**  
**LHP-095**



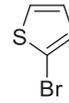
**11a**



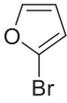
**11b**



**11c**



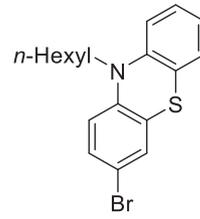
**11d**



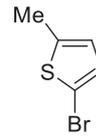
**11e**



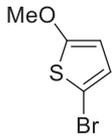
**11f**



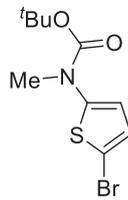
**11g**



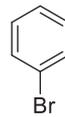
**11h**



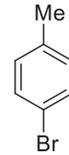
**11i**  
**LHP-234**



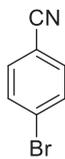
**11j**  
**LHP-288**



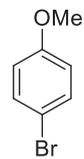
**11k**



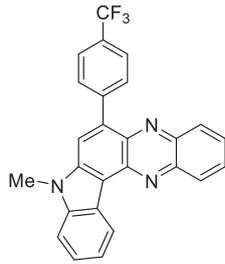
**11l**



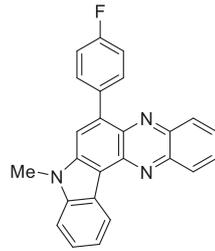
**11m**



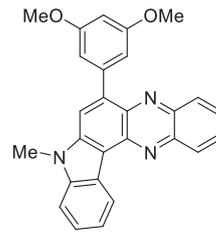
**11n**



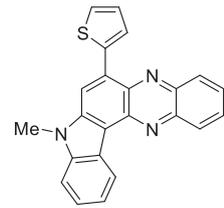
**12a**  
**LHP-049**



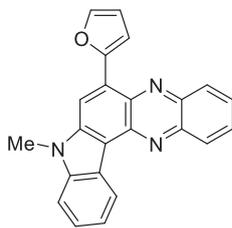
**12b**  
**LHP-071**



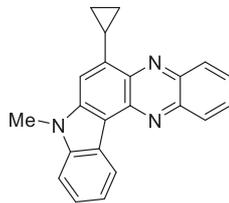
**12c**  
**LHP-068/TSB-054**



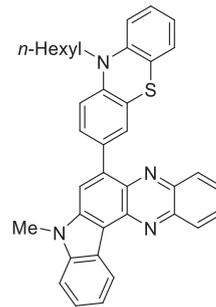
**12d**  
**LHP-091**



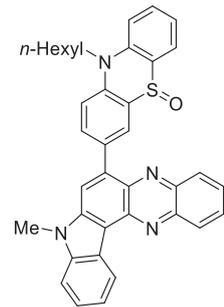
**12e**  
**LHP-192/OM-05**



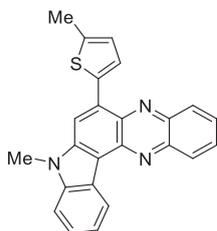
**12f**  
**OM-10**



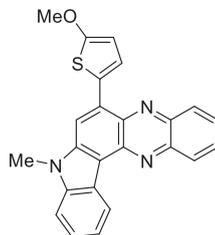
**12g**  
**LHP-228**



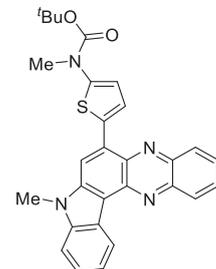
**12h**  
**LHP-223**



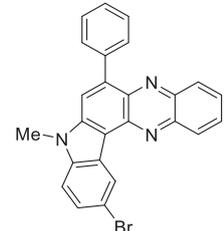
**12i**  
**LHP-231**



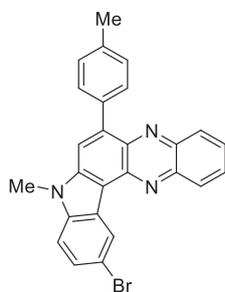
**12j**  
**LHP-248**



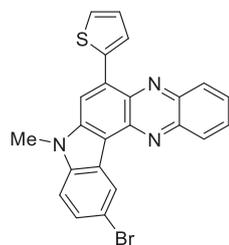
**12k**  
**LHP-291**



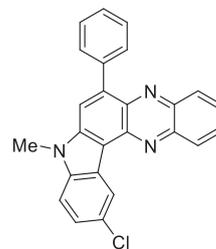
**12l**  
**LHP-099**



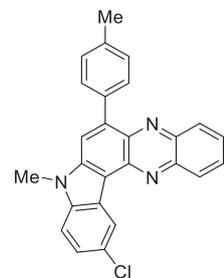
**12m**  
**LHP-106**



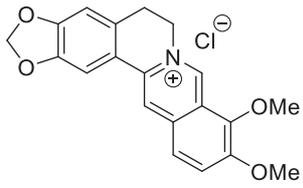
**12n**  
**LHP-112**



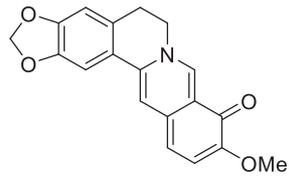
**12o**  
**OM-26**



**12p**  
**OM-31**

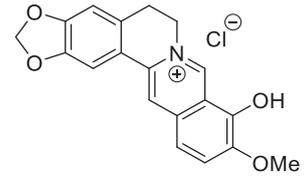


**13**



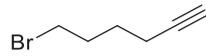
**14**

**LHP-076**



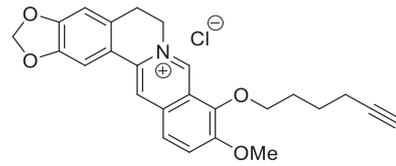
**15**

**LHP-084**



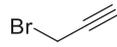
**16**

**LHP-063**

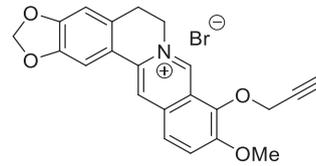


**17**

**LHP-104**

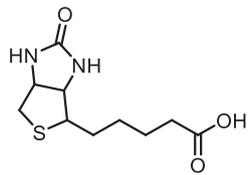


**18**

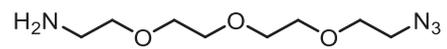


**19**

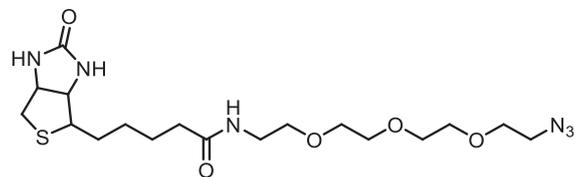
**LHP-153**



**20**

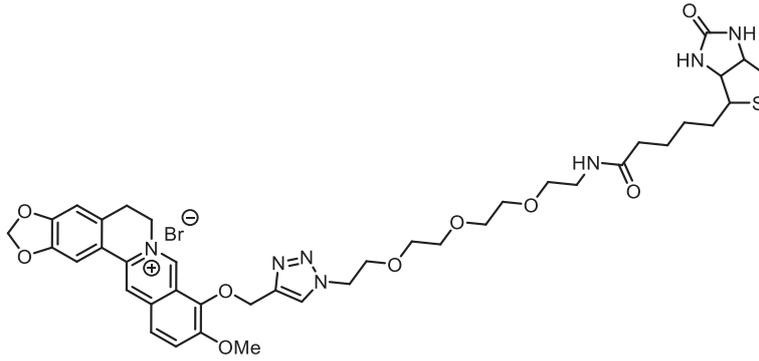


**21**



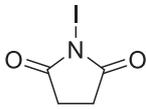
**22**

**LHP-113**

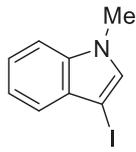


**23**

**LHP-152**

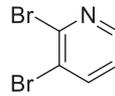


**24**

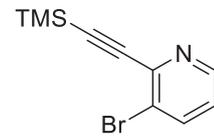


**25**

**LHP-143**

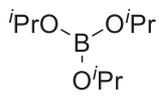


**26**

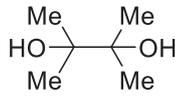


**27**

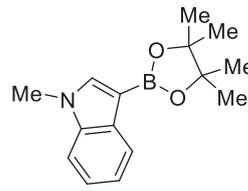
**LHP-116**



**28**

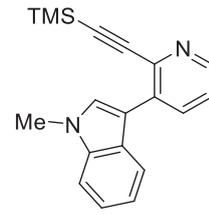


**29**



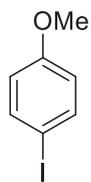
**30**

**LHP-115**

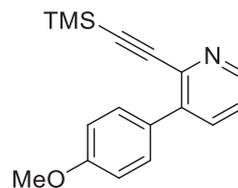


**31**

**LHP-180**

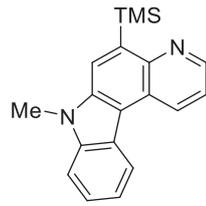


**32**



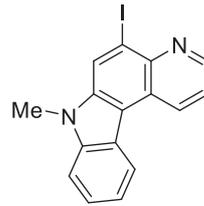
**33**

**LHP-187**



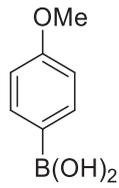
**34**

**LHP-225**

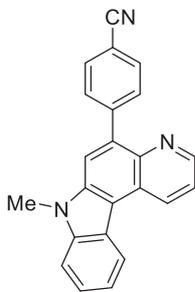


**35**

**LHP-240**

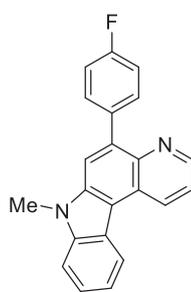


**36**



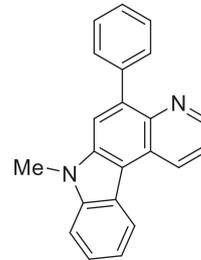
**37a**

**LHP-249**



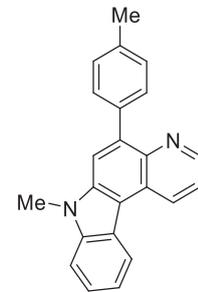
**37b**

**LHP-254**



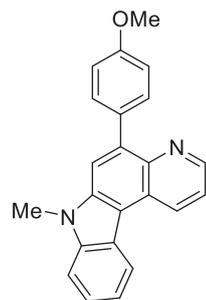
**37c**

**LHP-270**



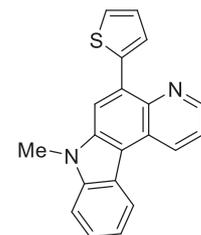
**37d**

**LHP-261**



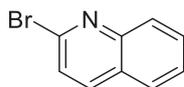
**37e**

**LHP-295**

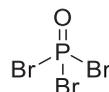


**37f**

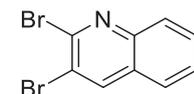
**LHP-247**



**38**

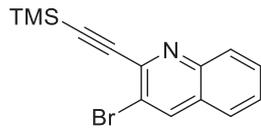


**39**



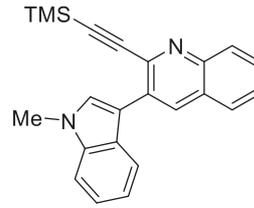
**40**

**LHP-220**



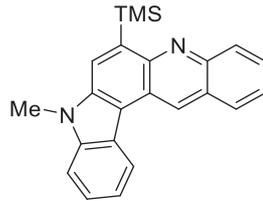
**41**

**LHP-211**



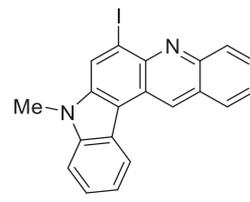
**42**

**LHP-301**



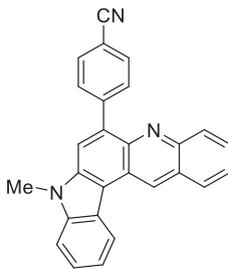
**43**

**LHP-276**



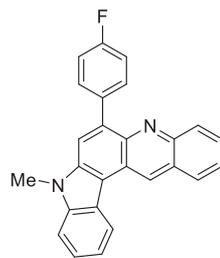
**44**

**LHP-284**



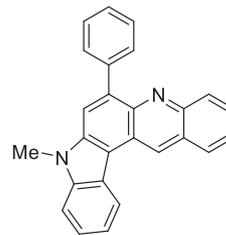
**45a**

**LHP-303**



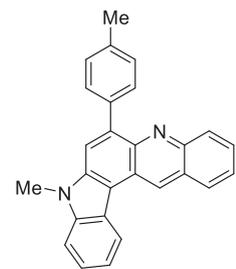
**45b**

**LHP-304**



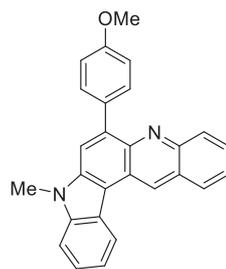
**45c**

**LHP-296**



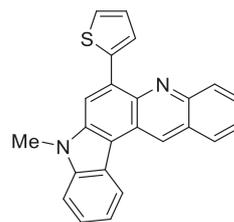
**45d**

**LHP-298**



**45e**

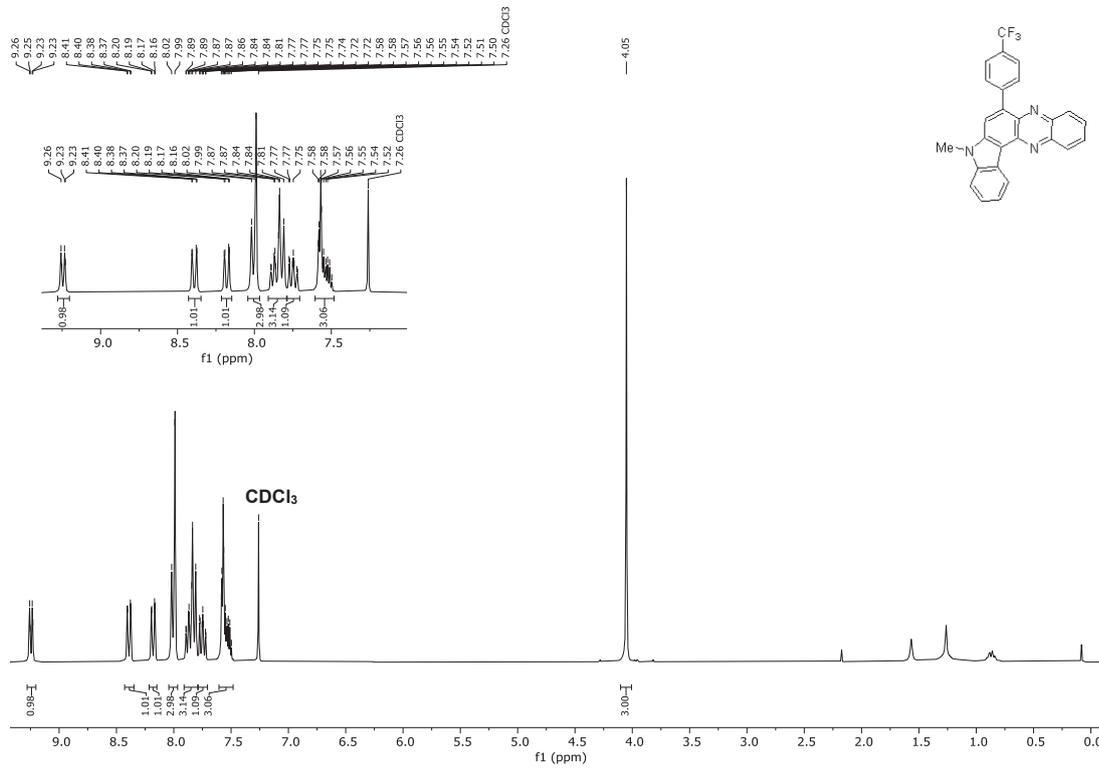
**LHP-297**



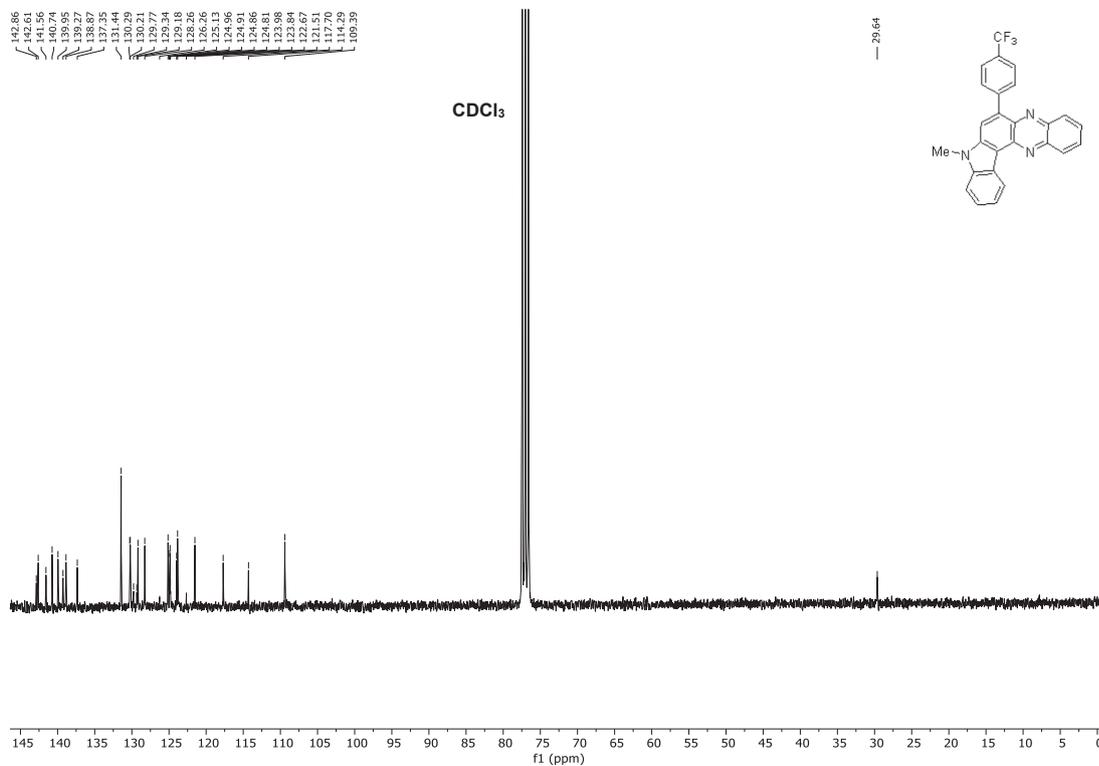
**45f**

**LHP-307**

## 7 NMR-Spektren

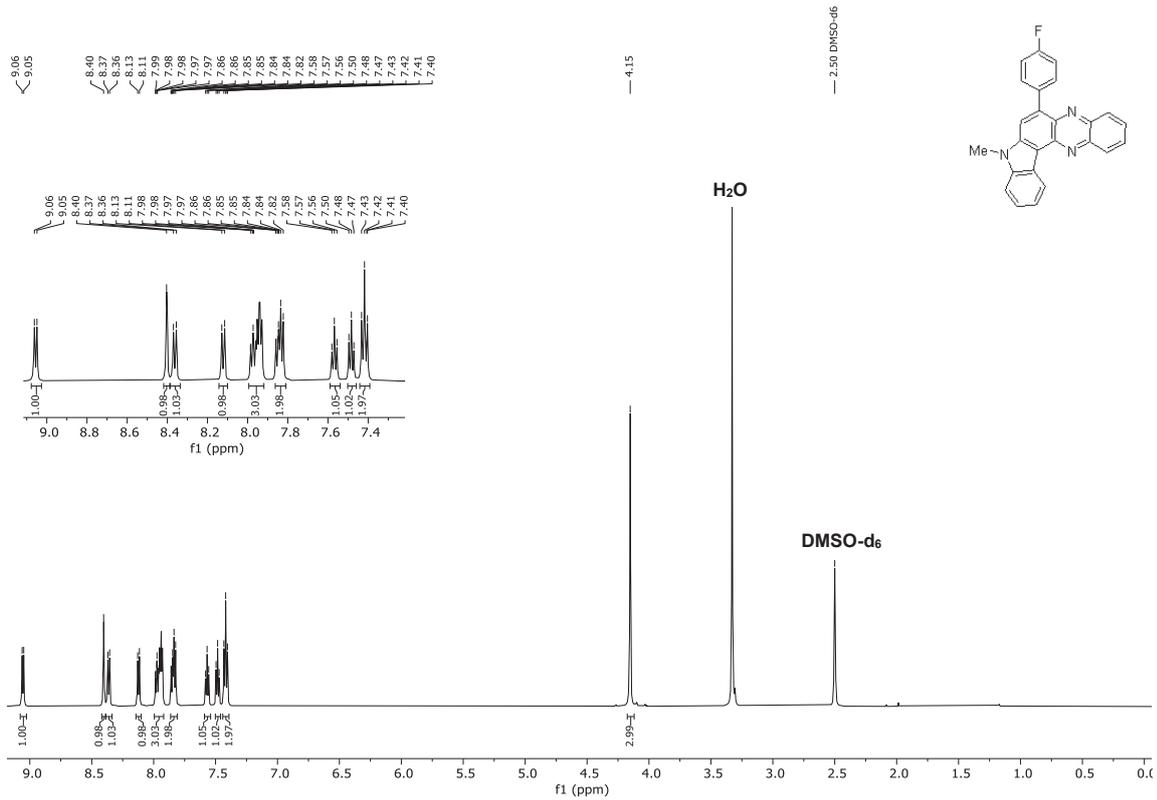


**Abbildung 58:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 8-Methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12a**) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).

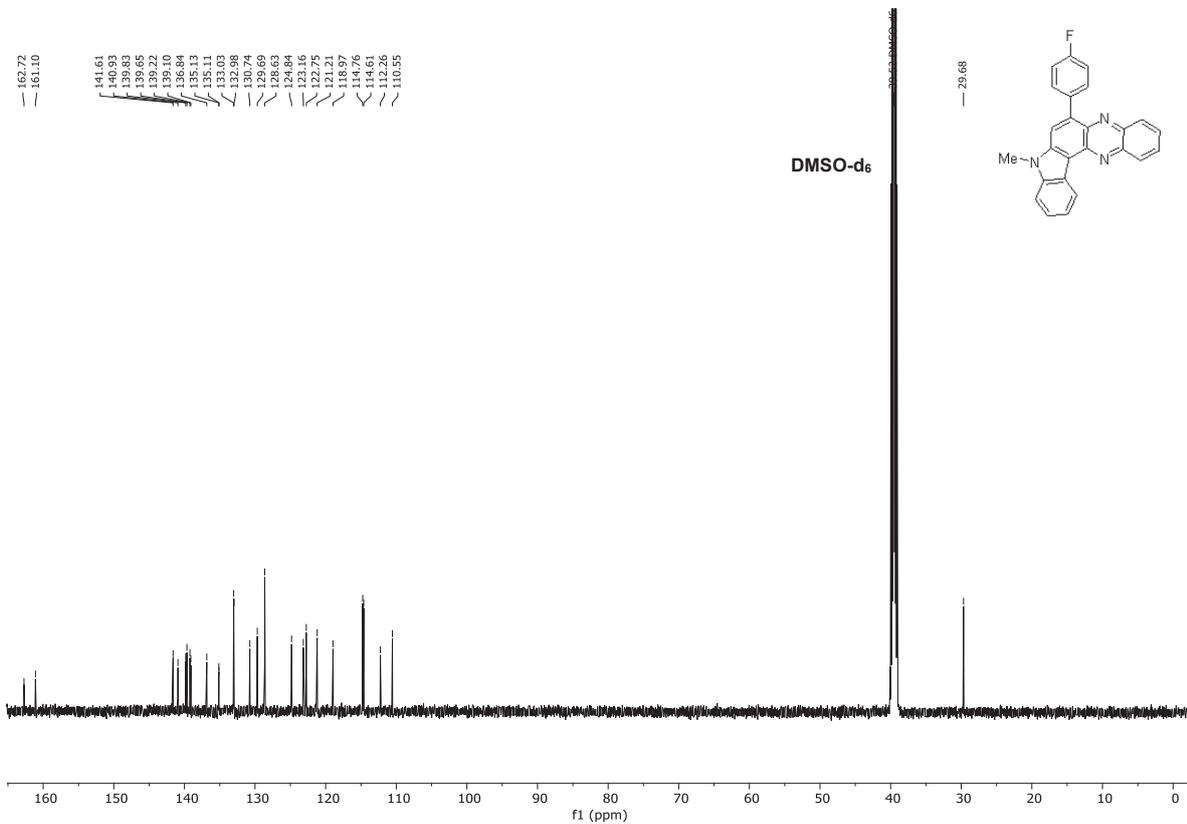


**Abbildung 59:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 8-Methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12a**) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren



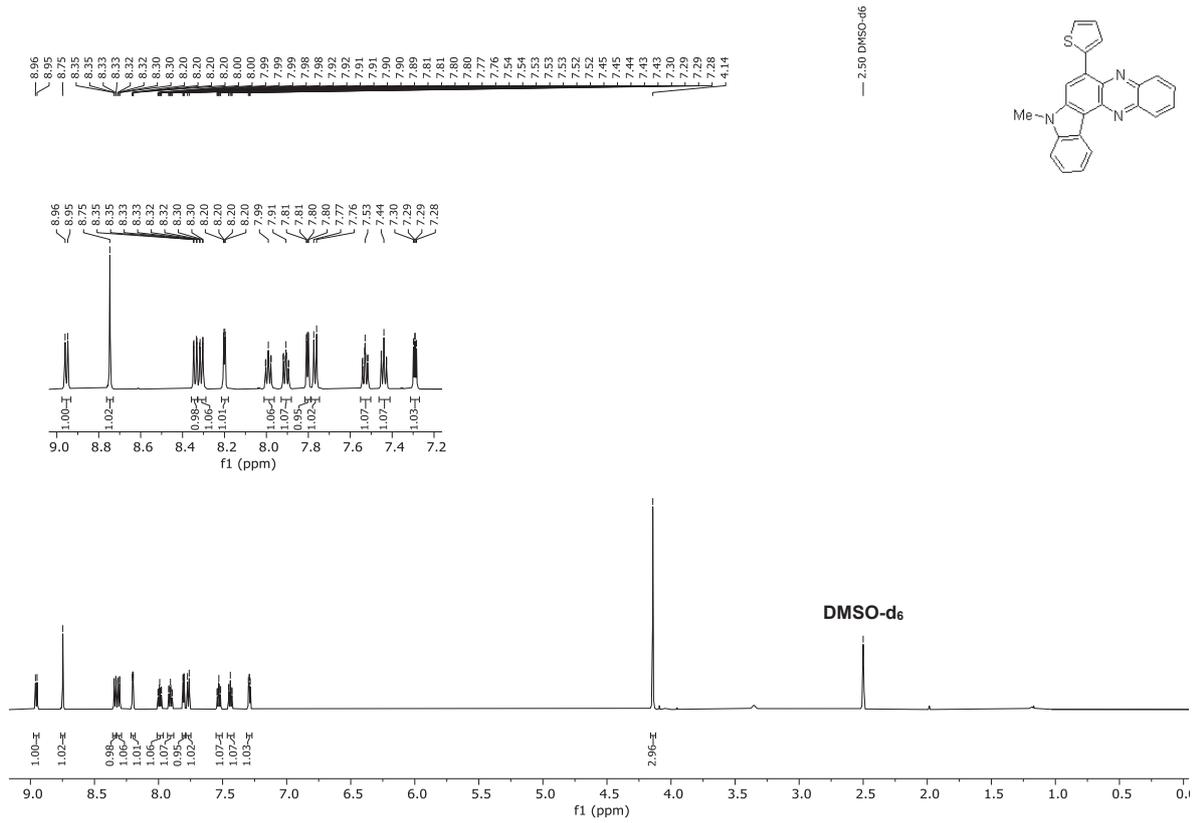
**Abbildung 60:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 8-Methyl-6-(4-fluorphenyl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12b**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, 298 K).



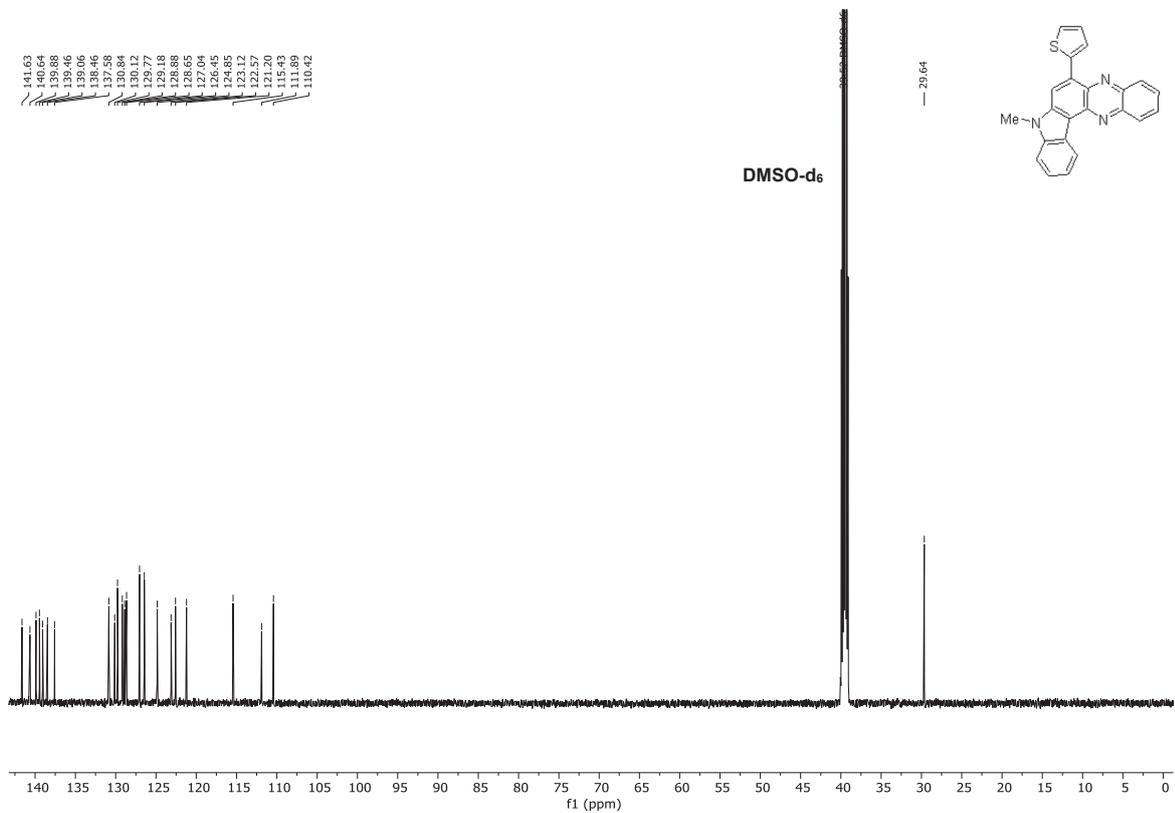
**Abbildung 61:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 8-Methyl-6-(4-fluorphenyl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12b**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 151 MHz, 298 K).



# NMR-Spektren



**Abbildung 64:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 8-Methyl-6-(thiophen-1-yl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12d**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, 298 K).



**Abbildung 65:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 8-Methyl-6-(thiophen-1-yl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12d**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 151 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren

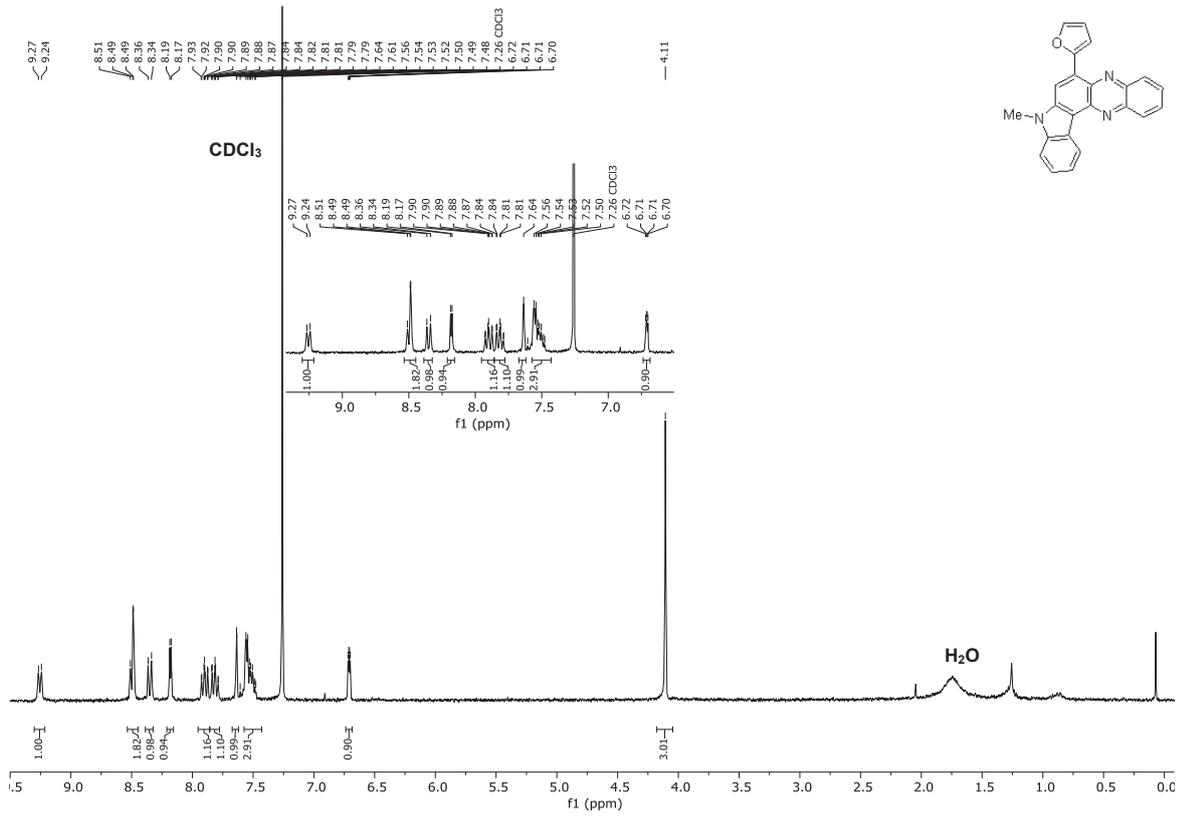


Abbildung 66: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 6-Furan-8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12e**) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).

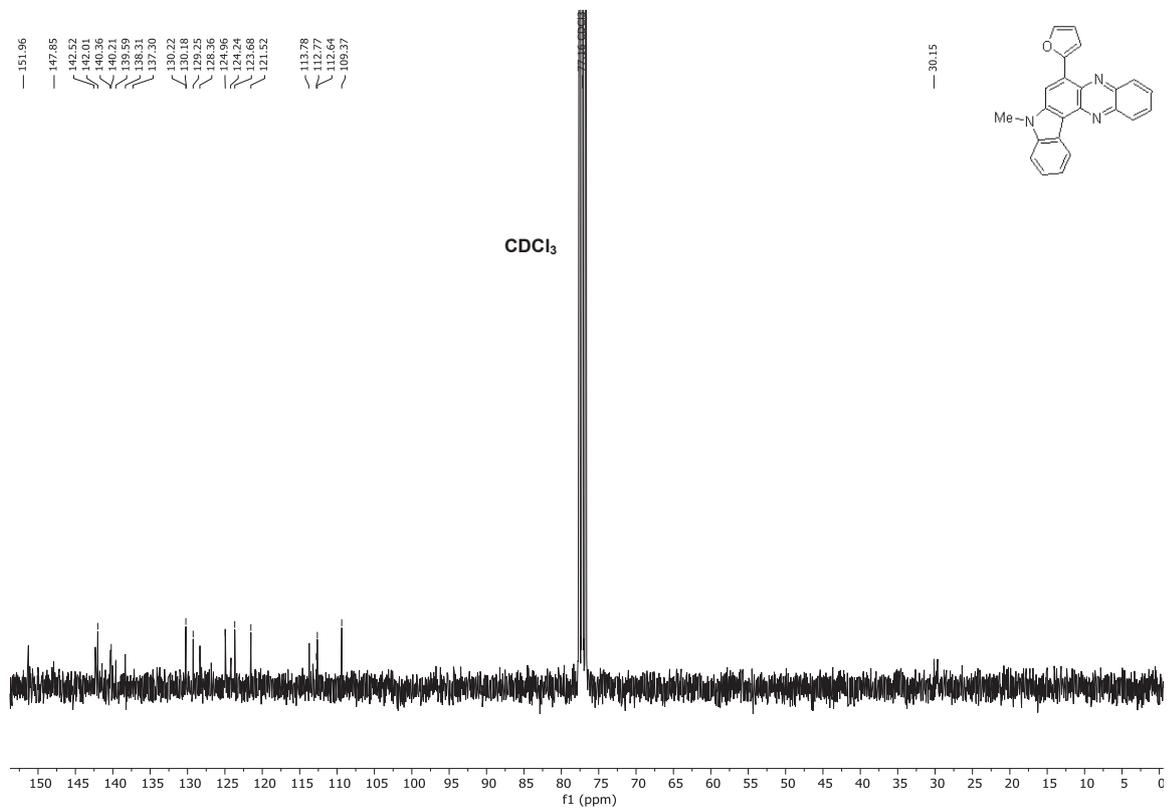
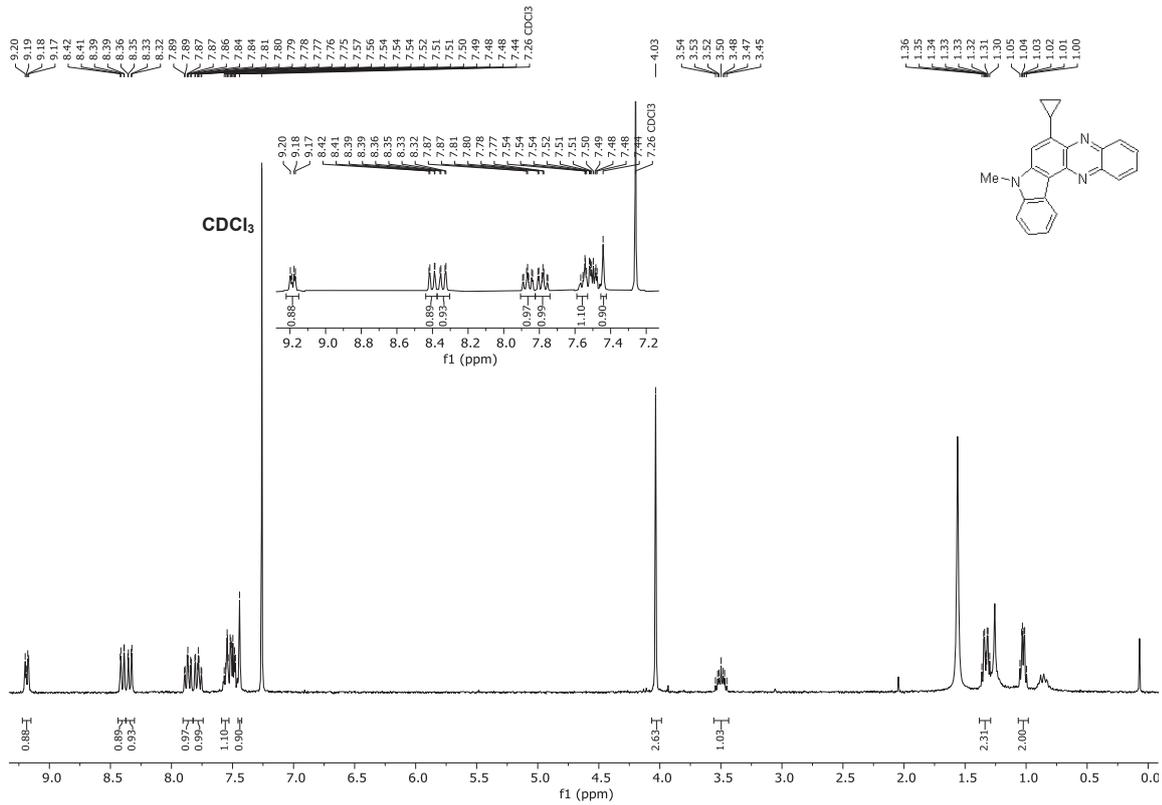
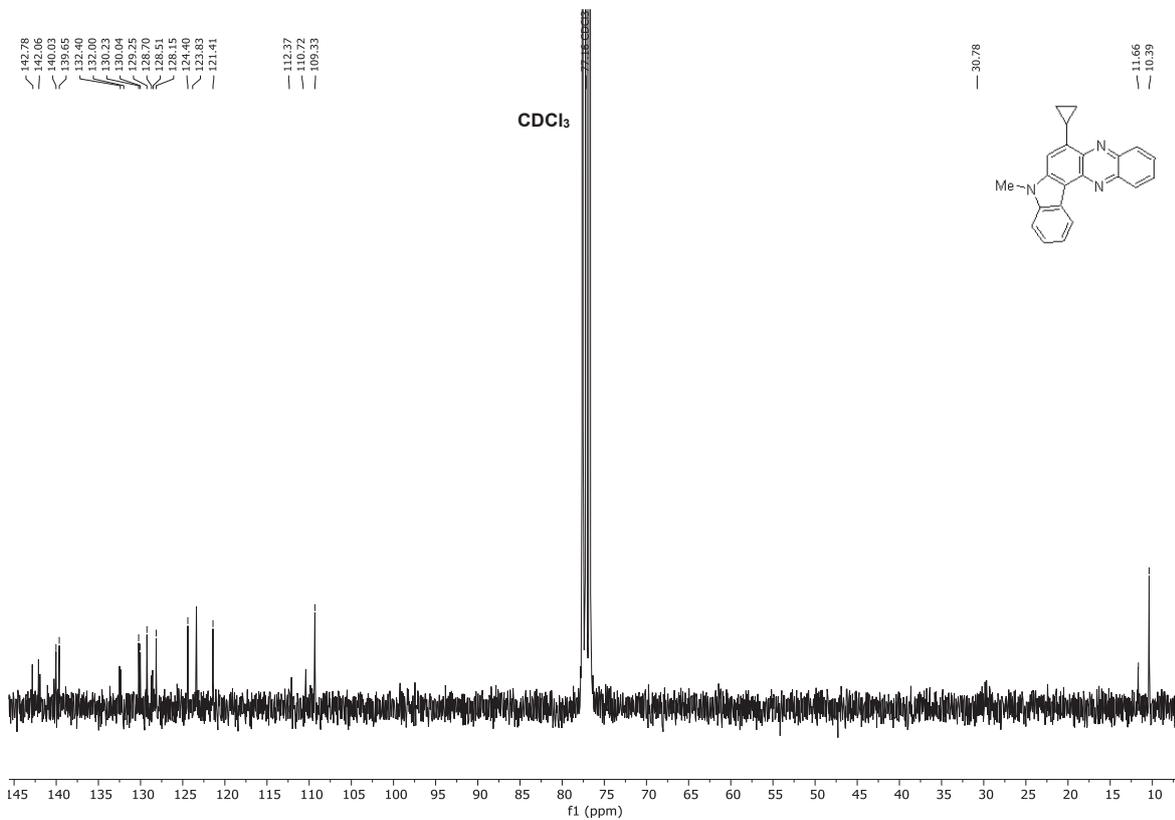


Abbildung 67: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 6-Furan-8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12e**) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren

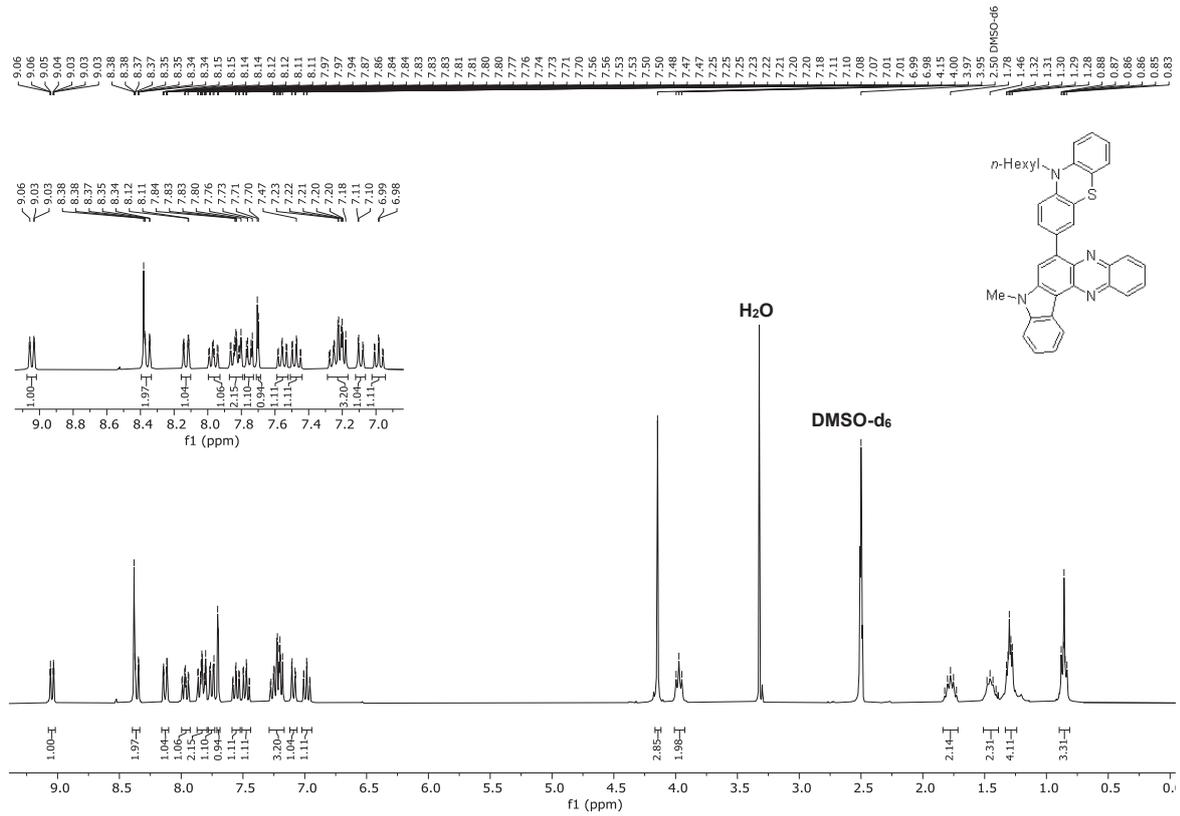


**Abbildung 68:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 6-Cyclopropyl-8-methyl-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazin (**12f**) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).

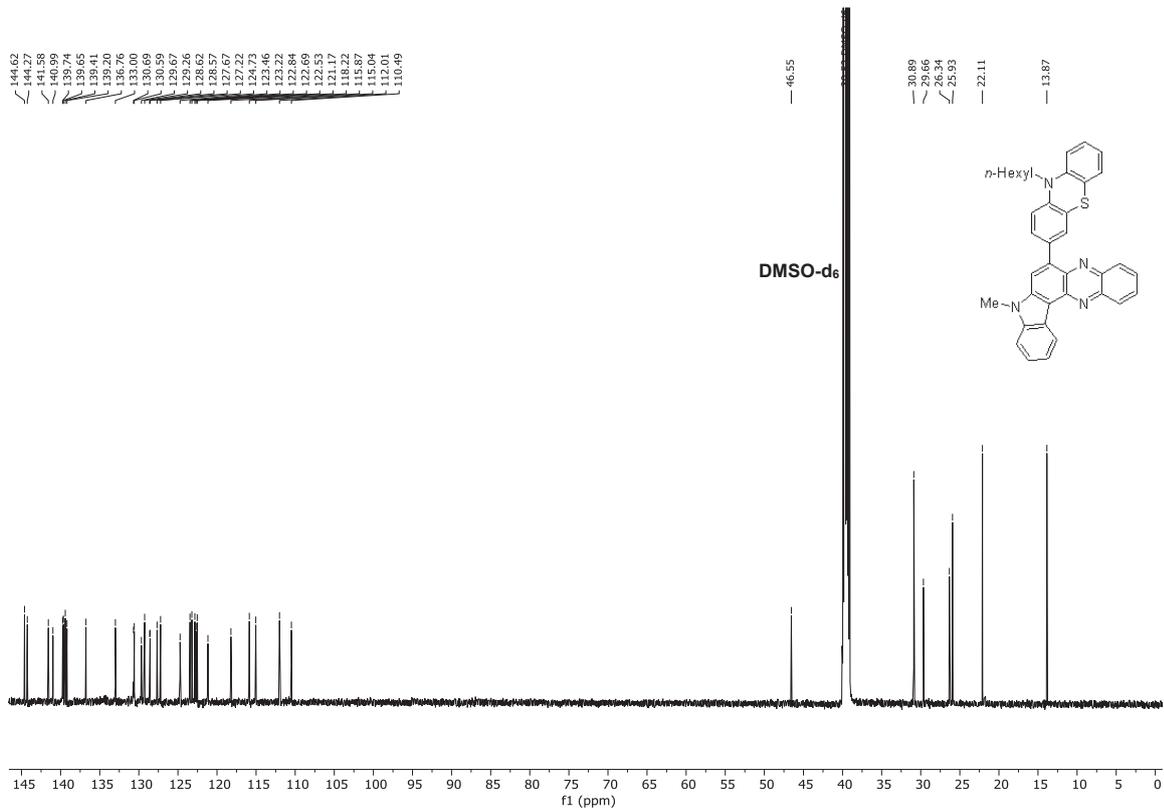


**Abbildung 69:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 6-Cyclopropyl-8-methyl-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazin (**12f**) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren



**Abbildung 70:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 10-Hexyl-3-(8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin-6-yl)-10H-phenothiazin (12g) (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K).

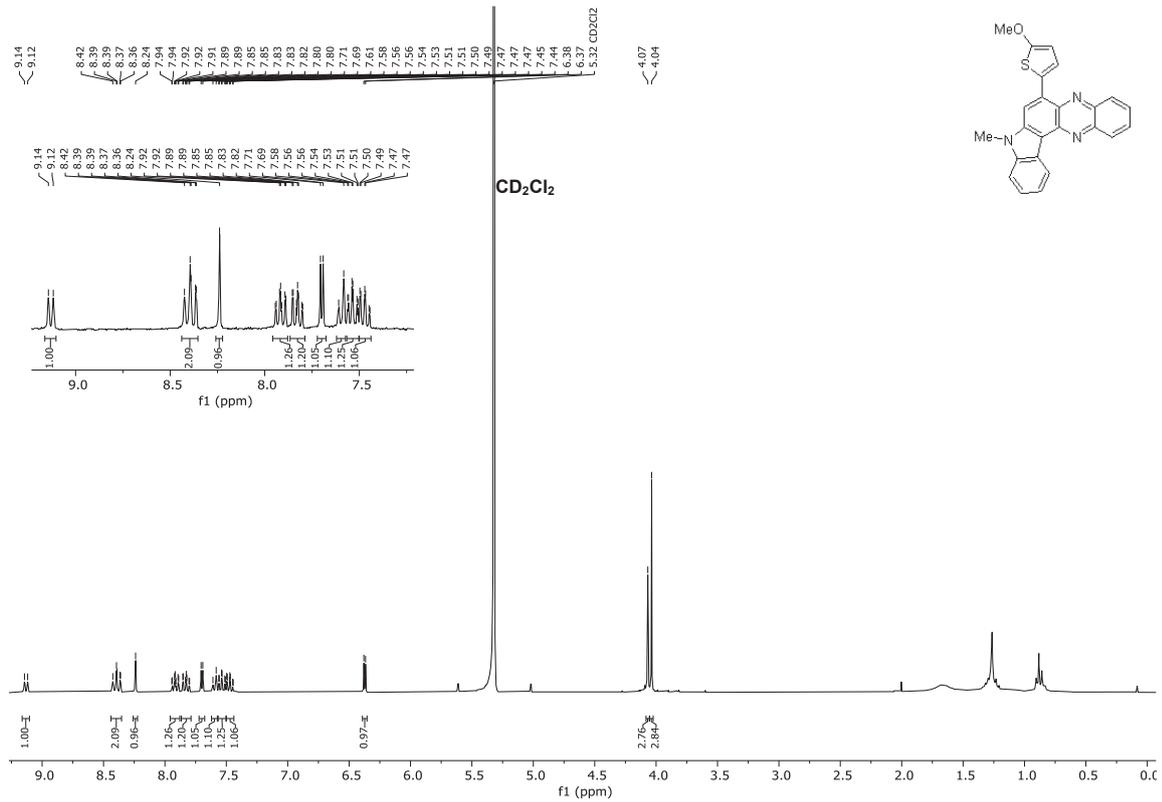


**Abbildung 71:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 10-Hexyl-3-(8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin-6-yl)-10H-phenothiazin (12g) (DMSO-d<sub>6</sub>, 151 MHz, 298 K).

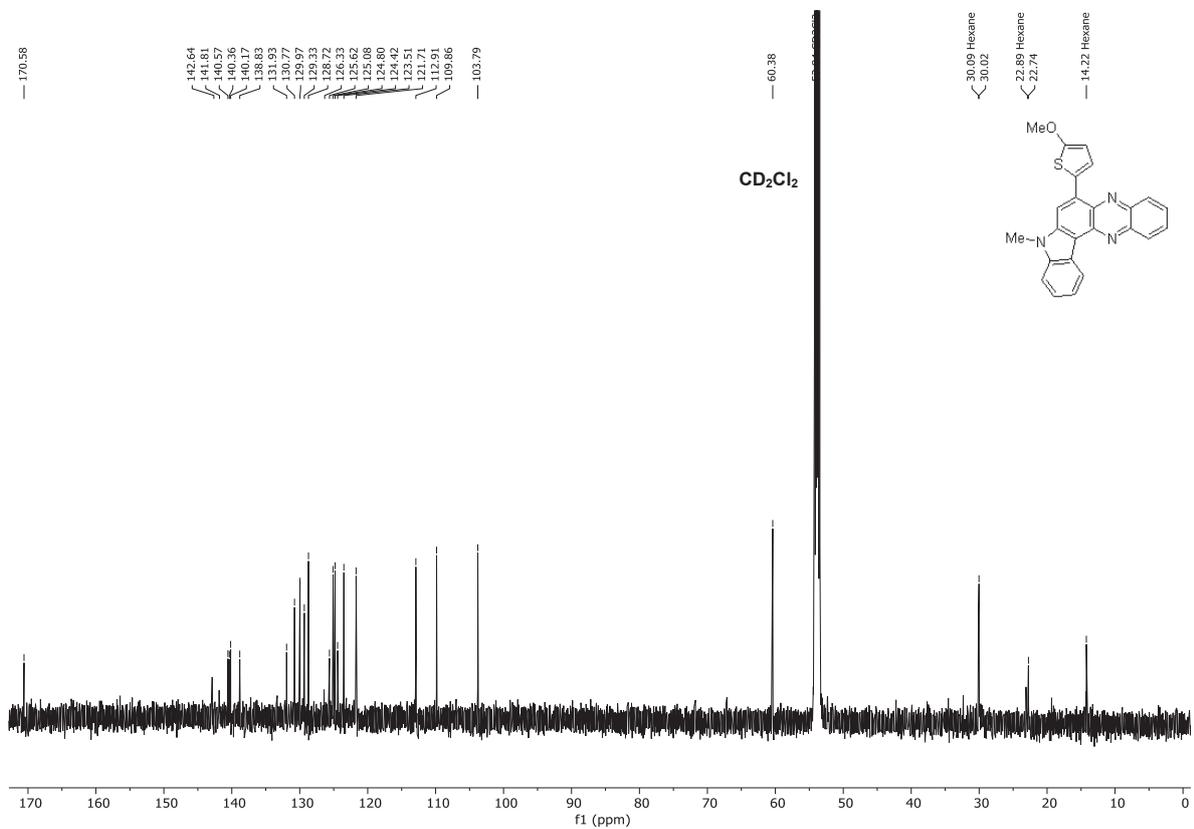




# NMR-Spektren

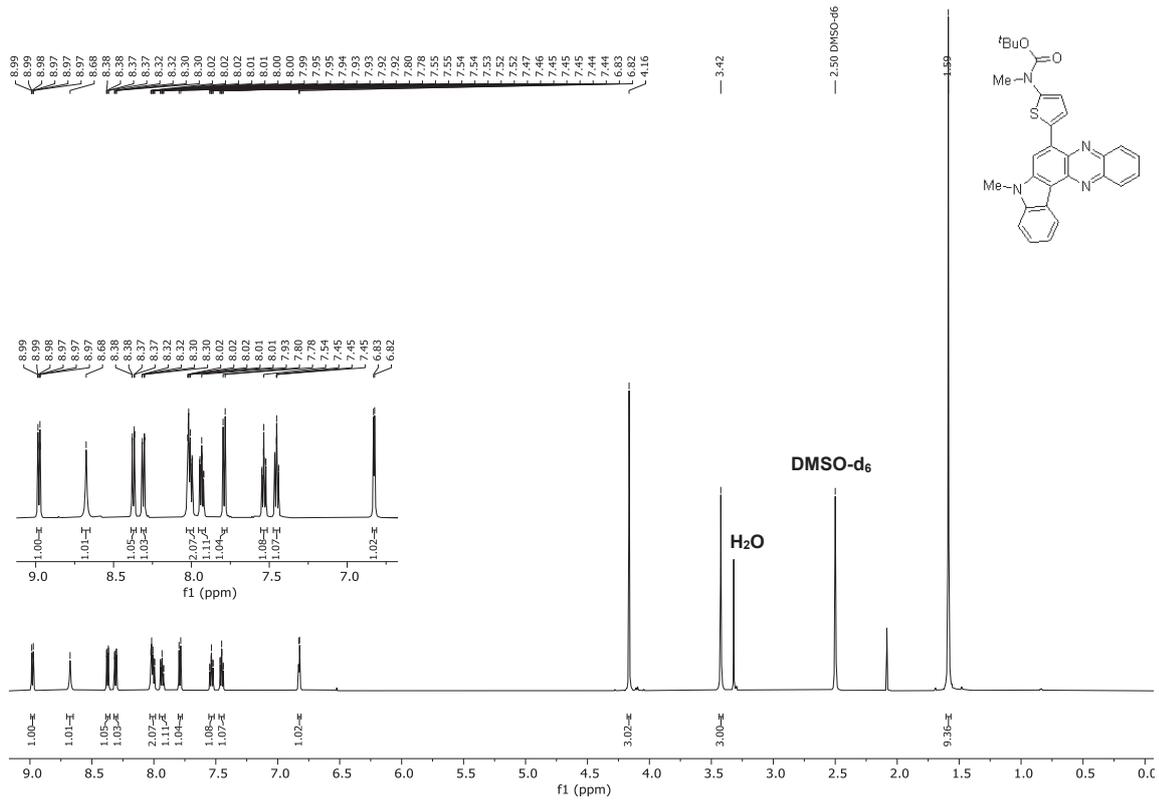


**Abbildung 76:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von (5-Methoxythiophen-2-yl)-8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12j**) (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 600 MHz, 298 K).

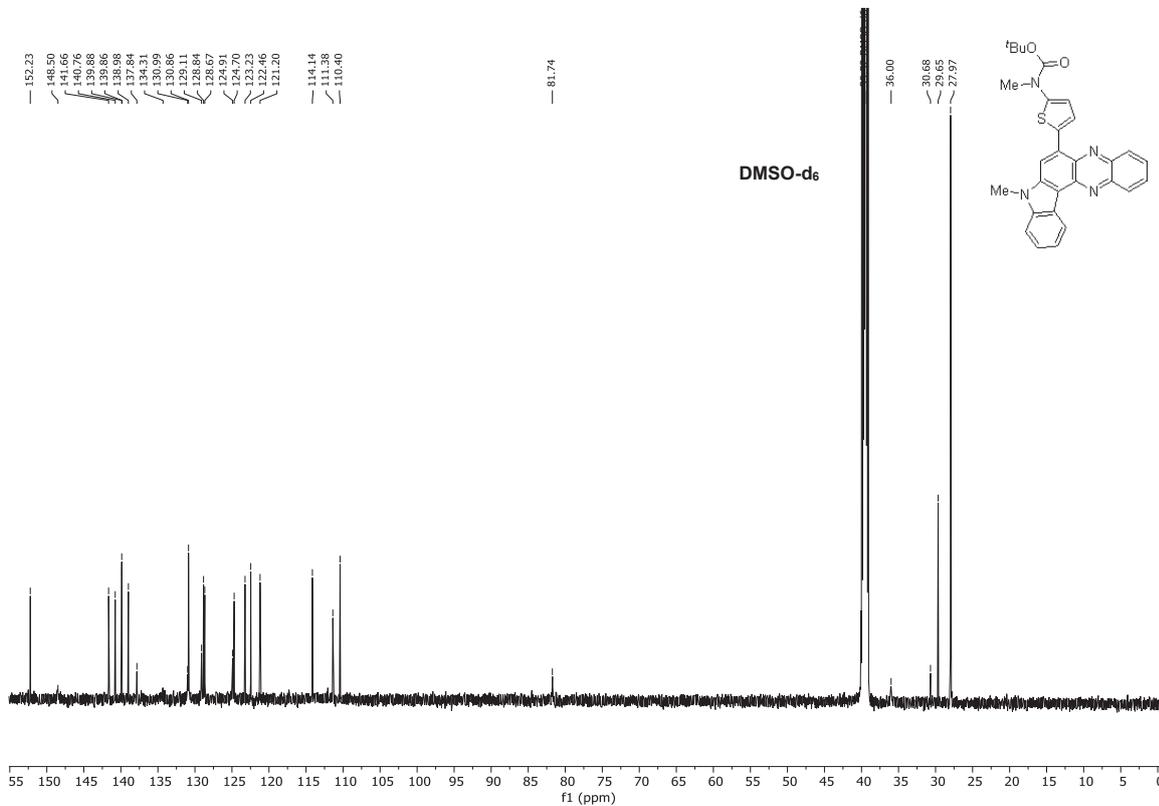


**Abbildung 77:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von (5-Methoxythiophen-2-yl)-8-methyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12j**) (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 151 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren



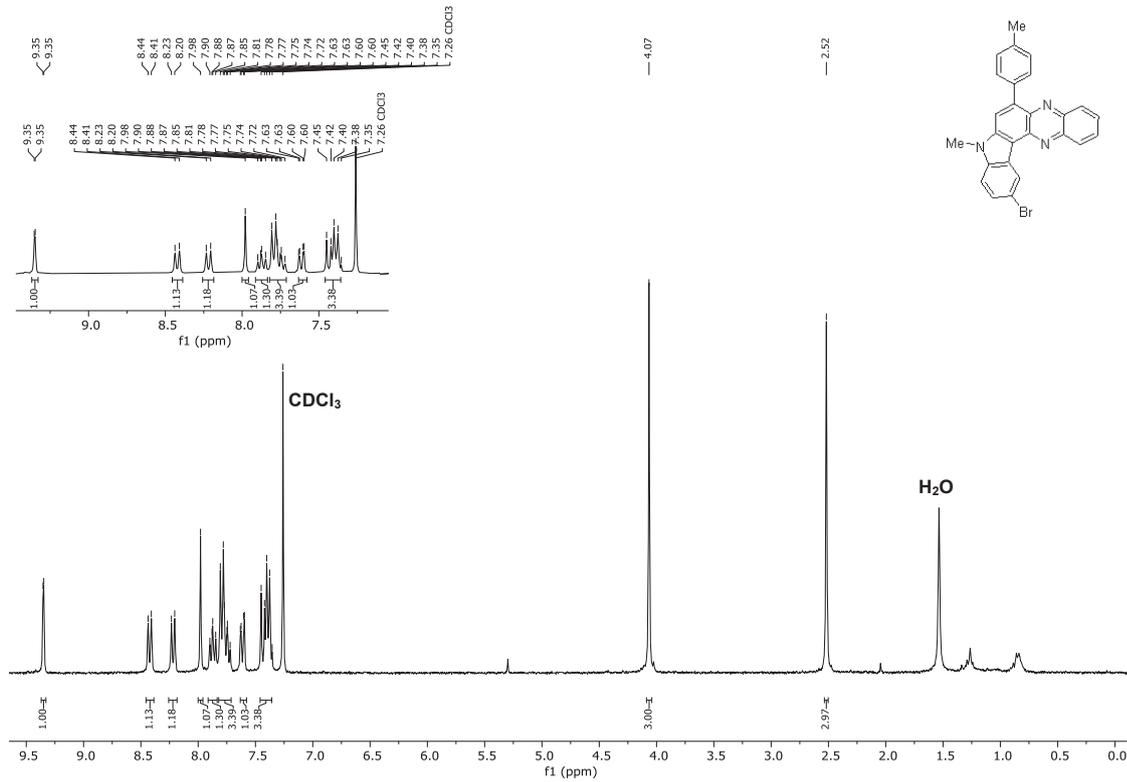
**Abbildung 78:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *tert*-Butyl(5-(8-methyl-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazin-6-yl)thiophen-2-yl)carbamate (**12k**) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz, 298 K).



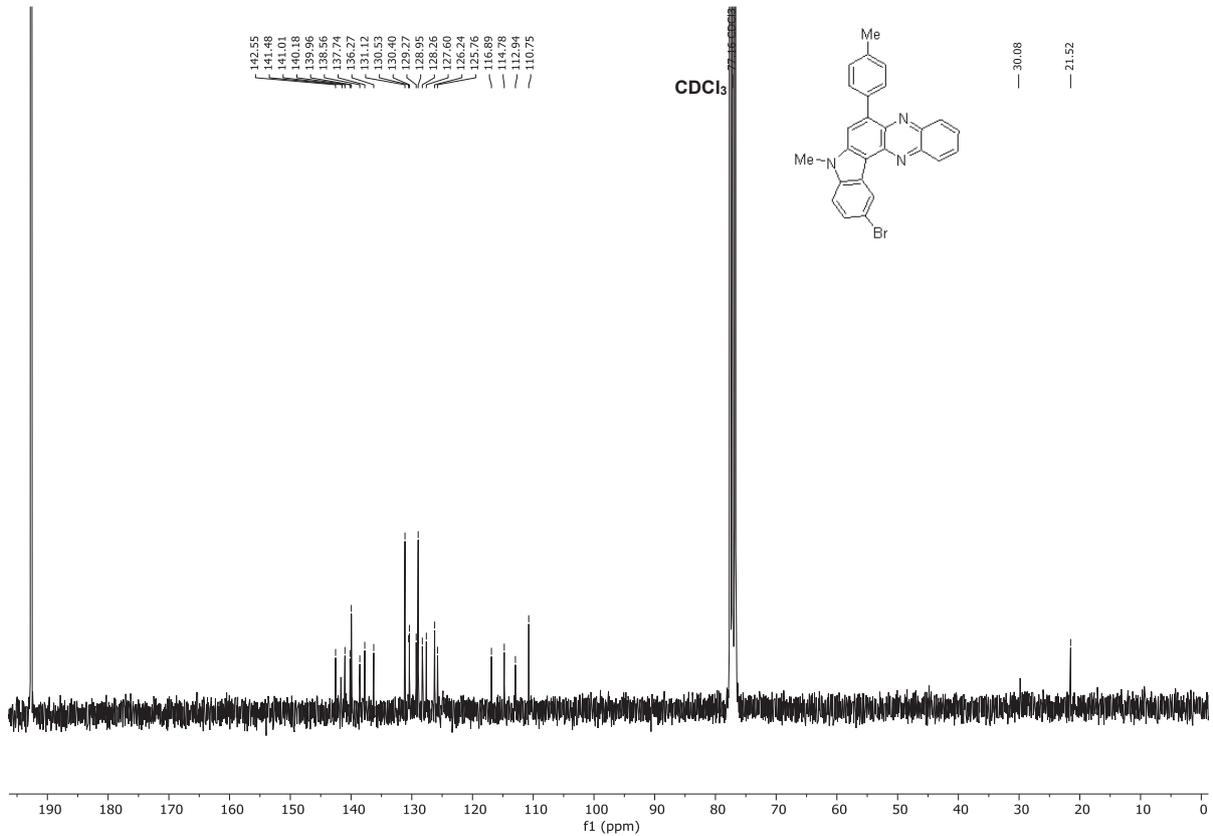
**Abbildung 79:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *tert*-Butyl(5-(8-methyl-8*H*-indolo[3,2-*a*]phenazin-6-yl)thiophen-2-yl)carbamate (**12k**) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 151 MHz, 298 K).



# NMR-Spektren

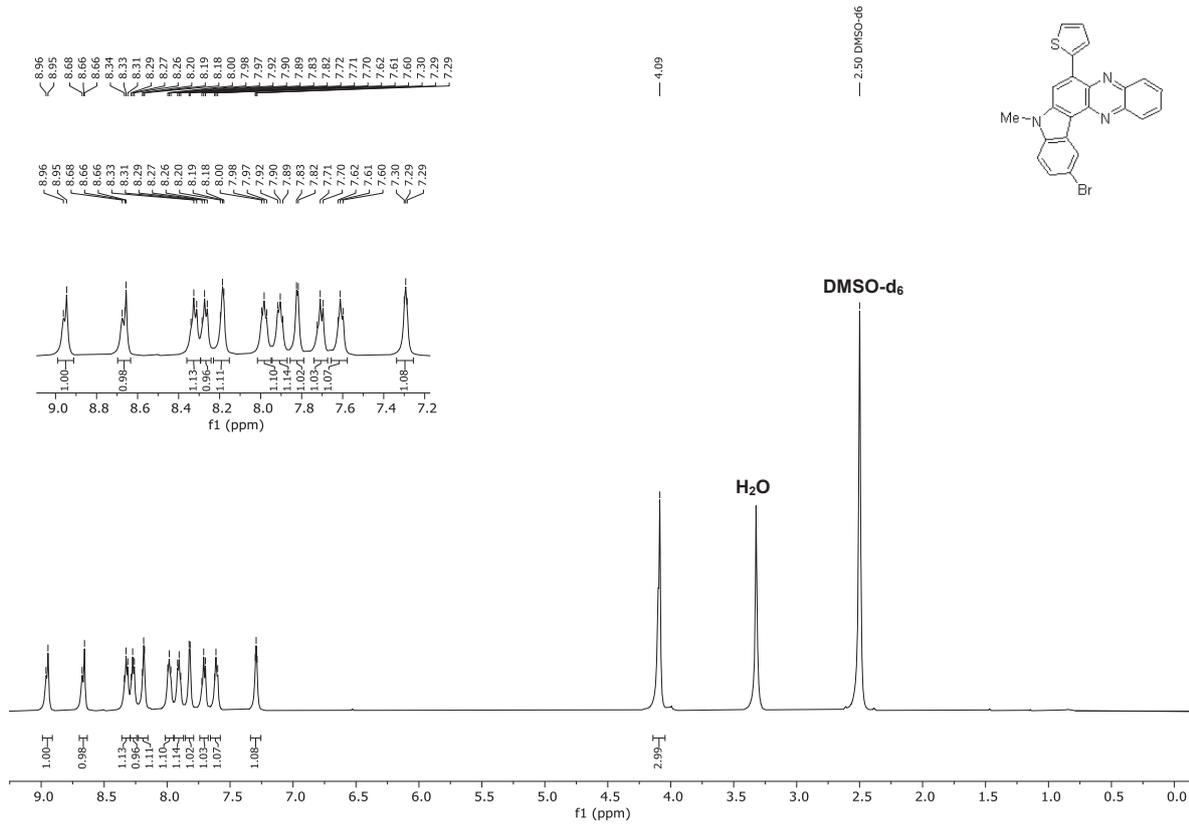


**Abbildung 82:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 11-Brom-8-methyl-6-tolyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12m**) ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K).

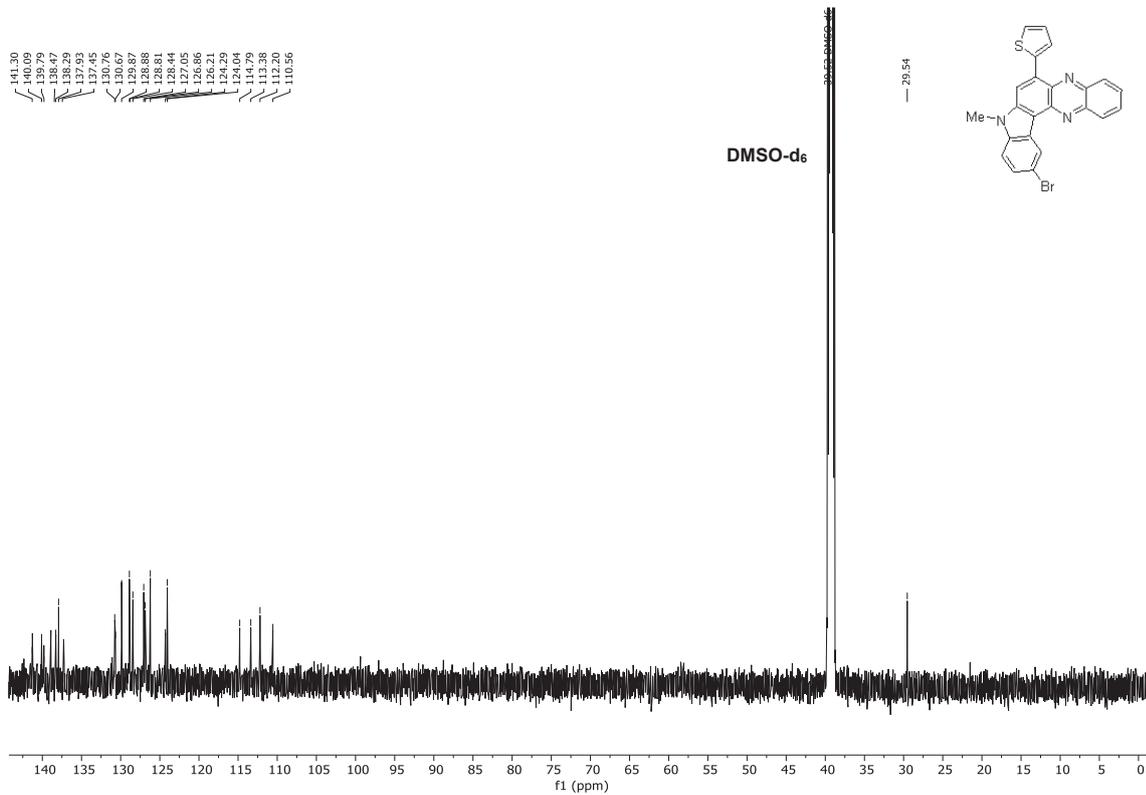


**Abbildung 83:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 11-Brom-8-methyl-6-tolyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12m**) ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren

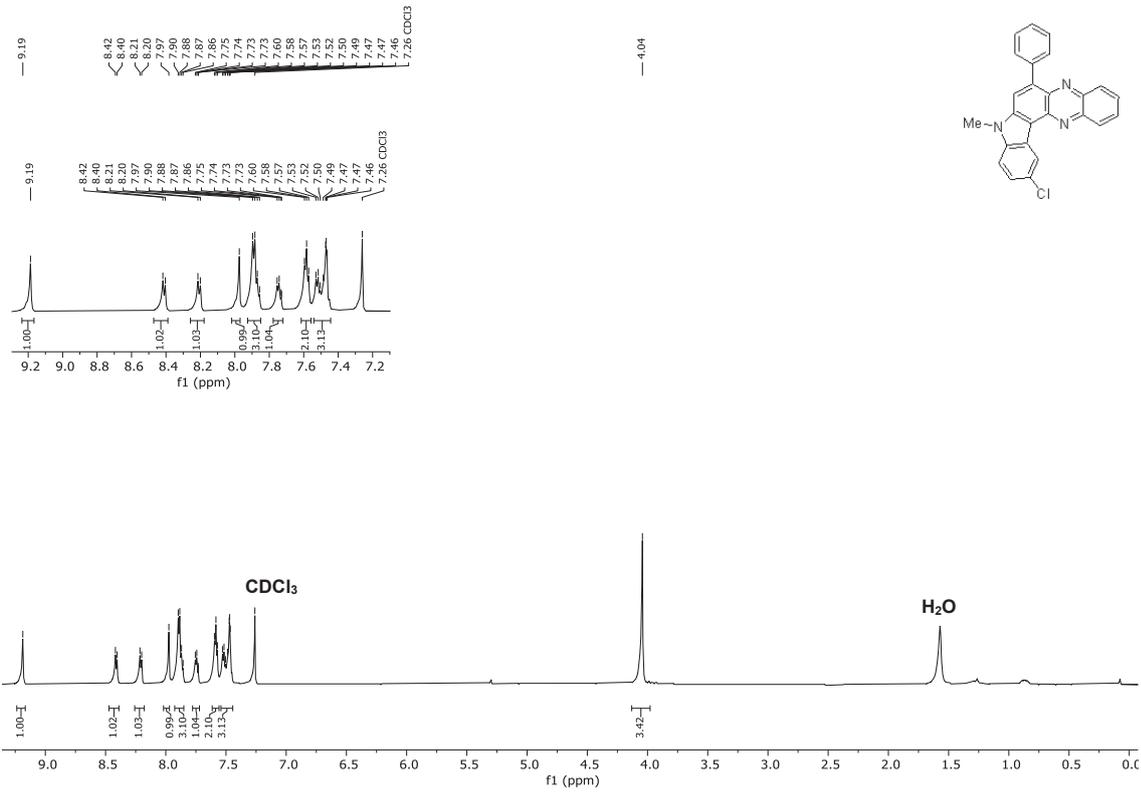


**Abbildung 84:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 11-Brom-8-methyl-6-(thiophen-2-yl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12n**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, 298 K).

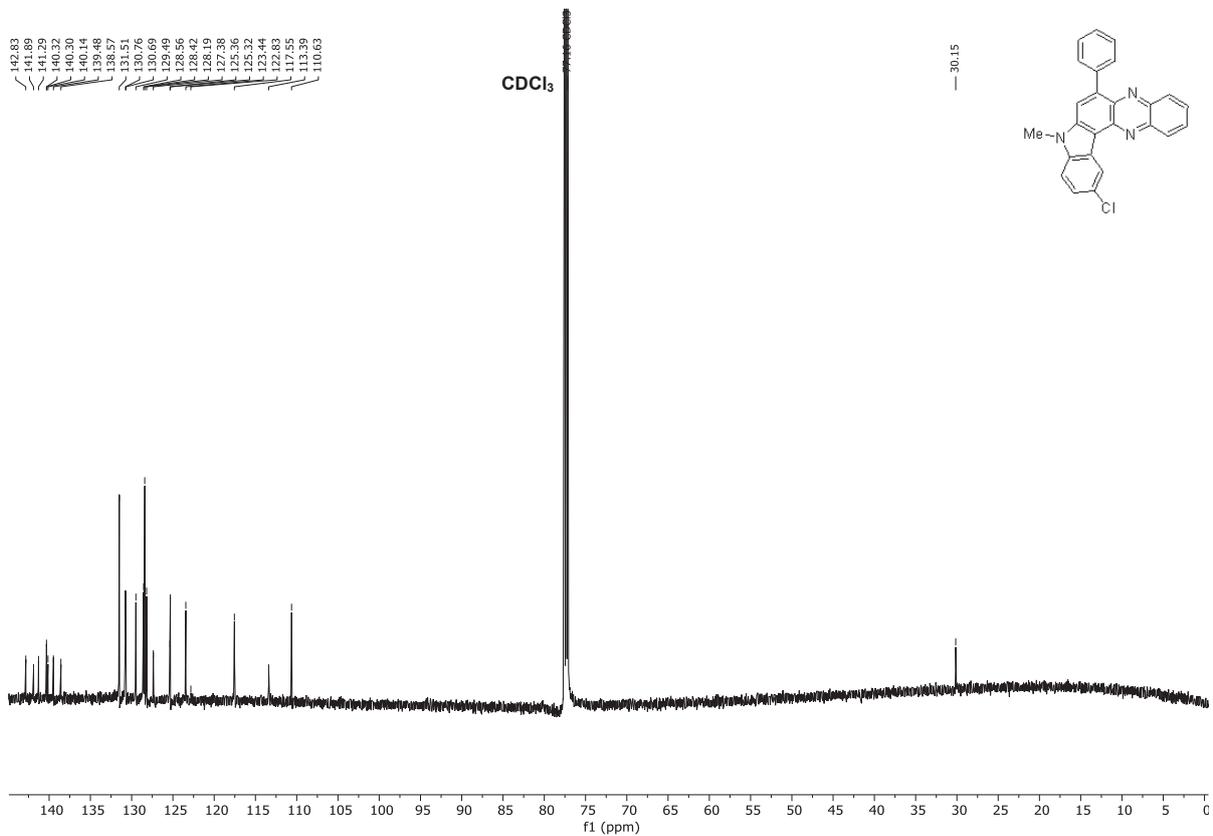


**Abbildung 85:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 11-Brom-8-methyl-6-(thiophen-2-yl)-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12n**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 151 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren



**Abbildung 86:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 11-Chlor-8-methyl-6-phenyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12o**) (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 298 K).



**Abbildung 87:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 11-Chlor-8-methyl-6-phenyl-8H-indolo[3,2-a]phenazin (**12o**) (CDCl<sub>3</sub>,

151 MHz, 298 K).  
233



# NMR-Spektren

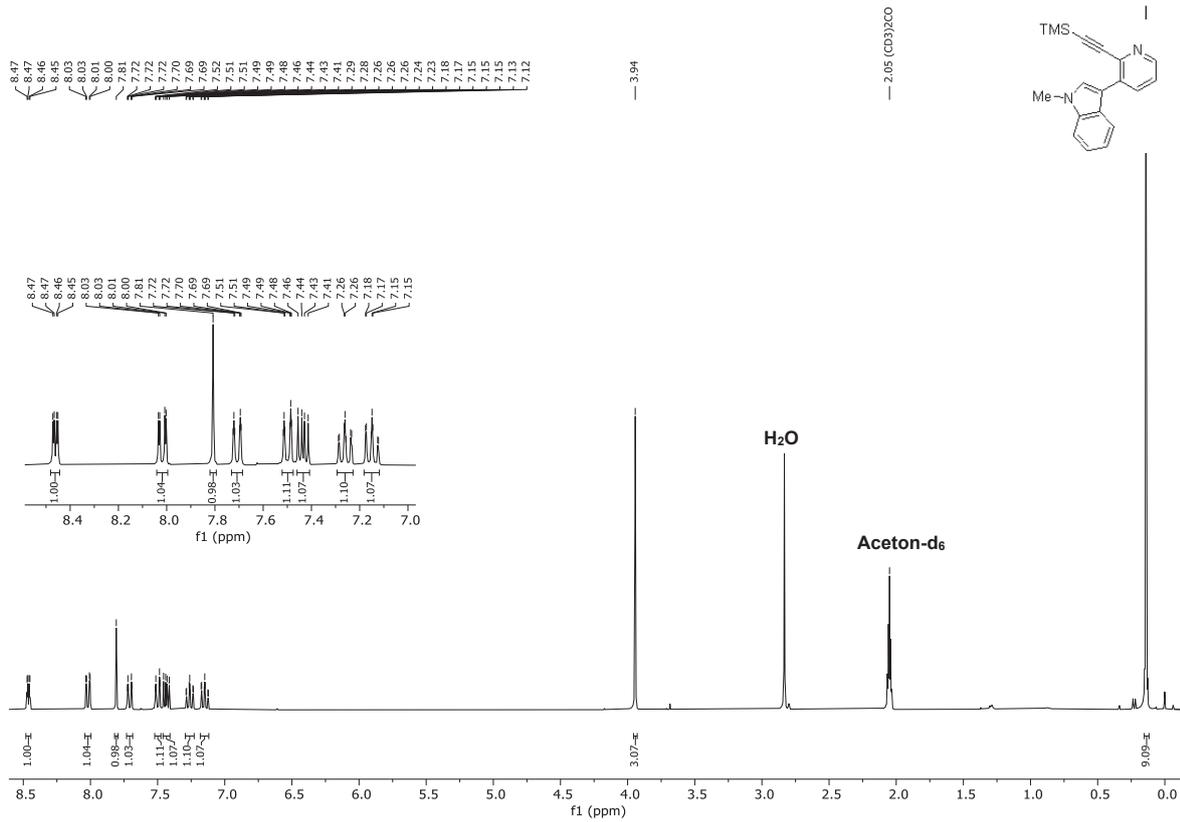


Abbildung 90: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridin-3-yl)-1H-indol (**31**) (Aceton-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K).

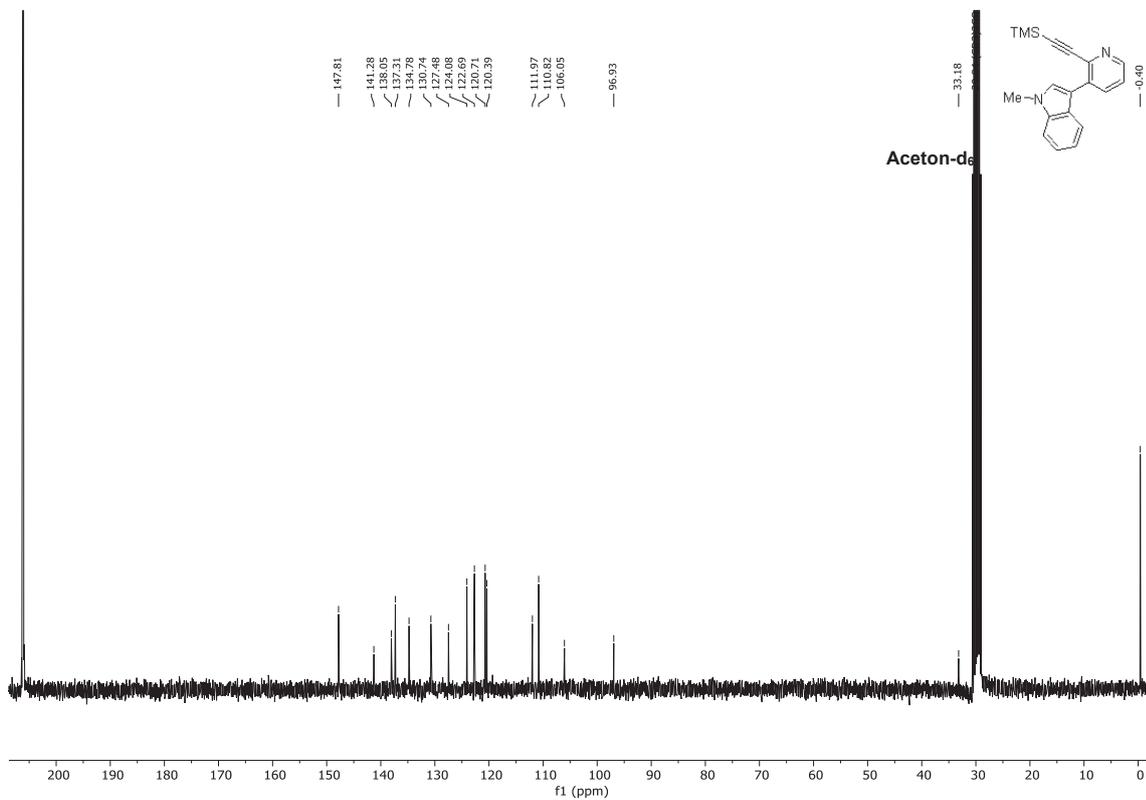


Abbildung 91: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridin-3-yl)-1H-indol (**31**) (Aceton-d<sub>6</sub>, 75 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren

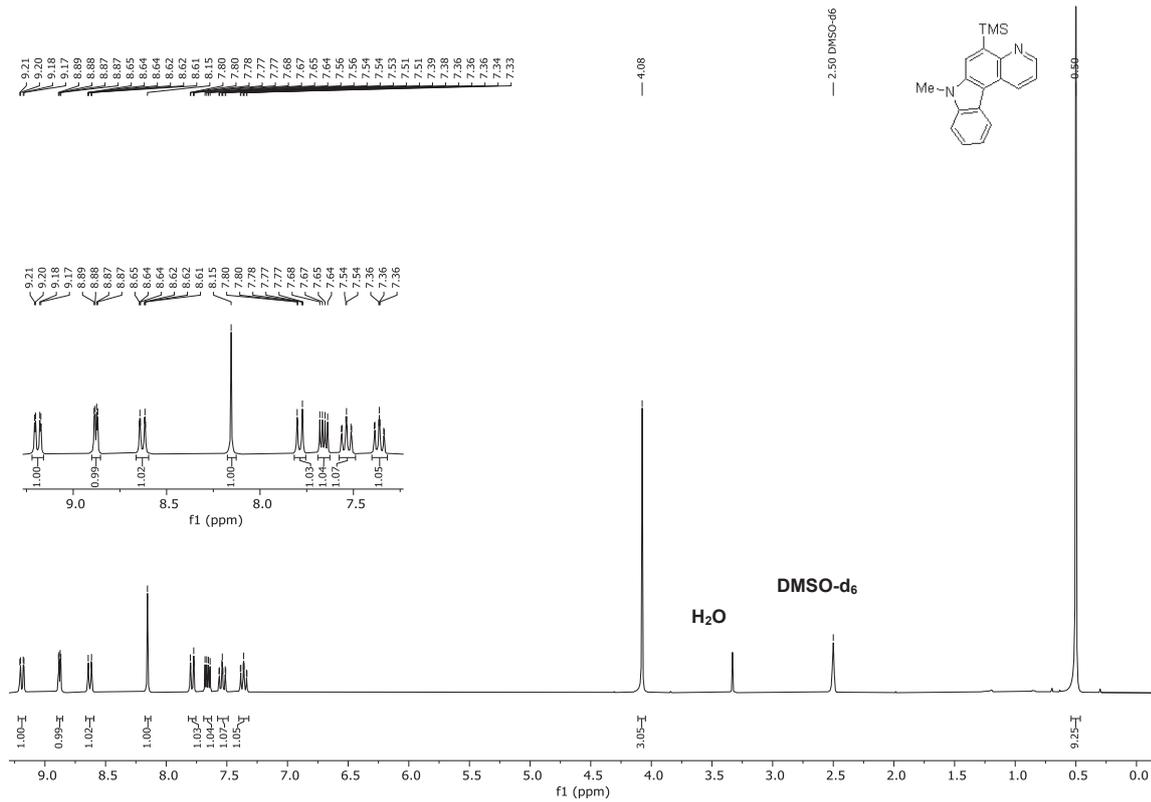


Abbildung 92: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 7-Methyl-5-(trimethylsilyl)-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (**34**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K).

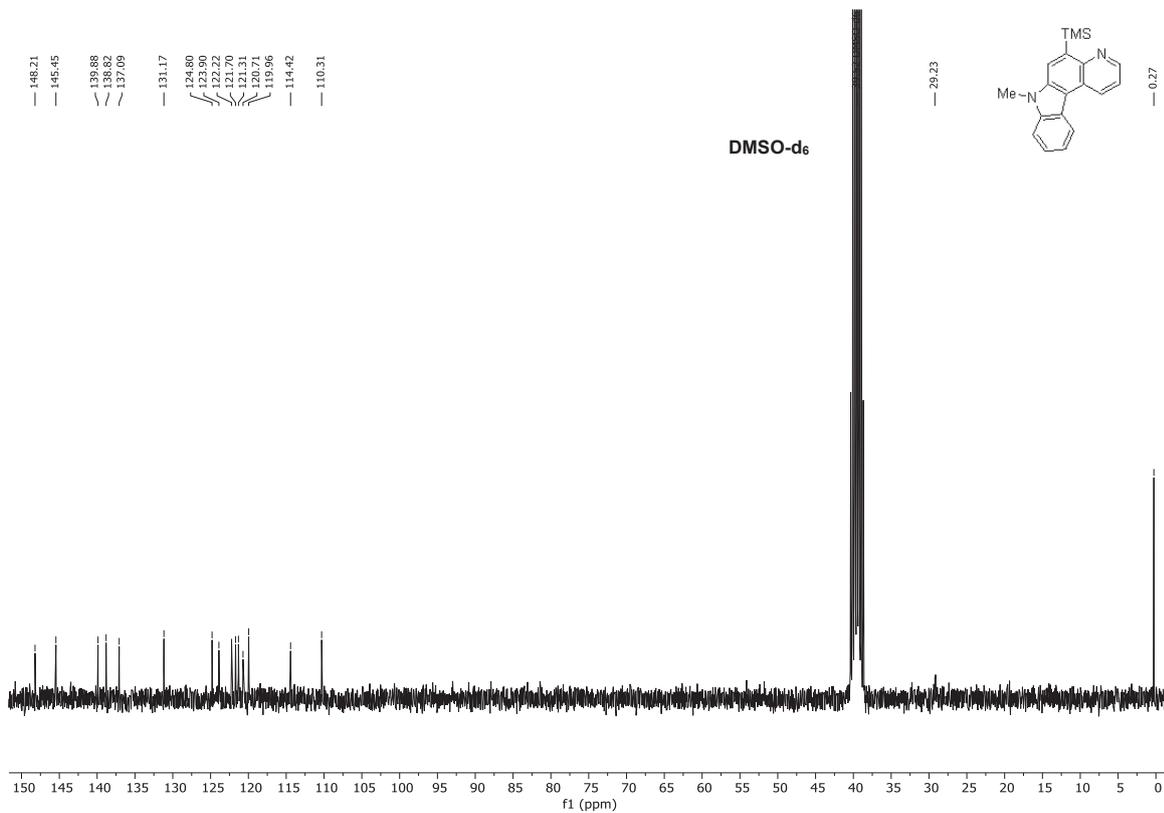


Abbildung 93: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 7-Methyl-5-(trimethylsilyl)-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (**34**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren

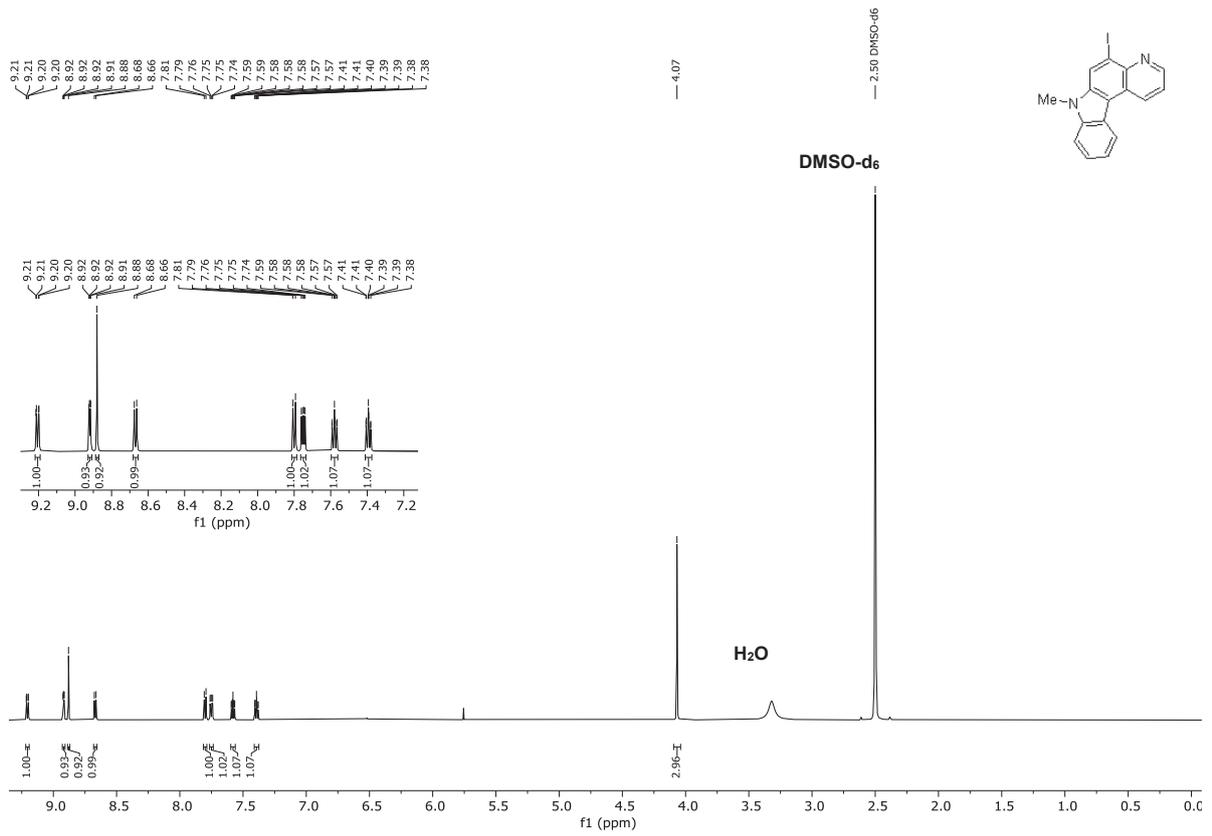


Abbildung 94:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 5-Iodo-7-methyl-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (**35**) (DMSO- $d_6$ , 600 MHz, 298 K).

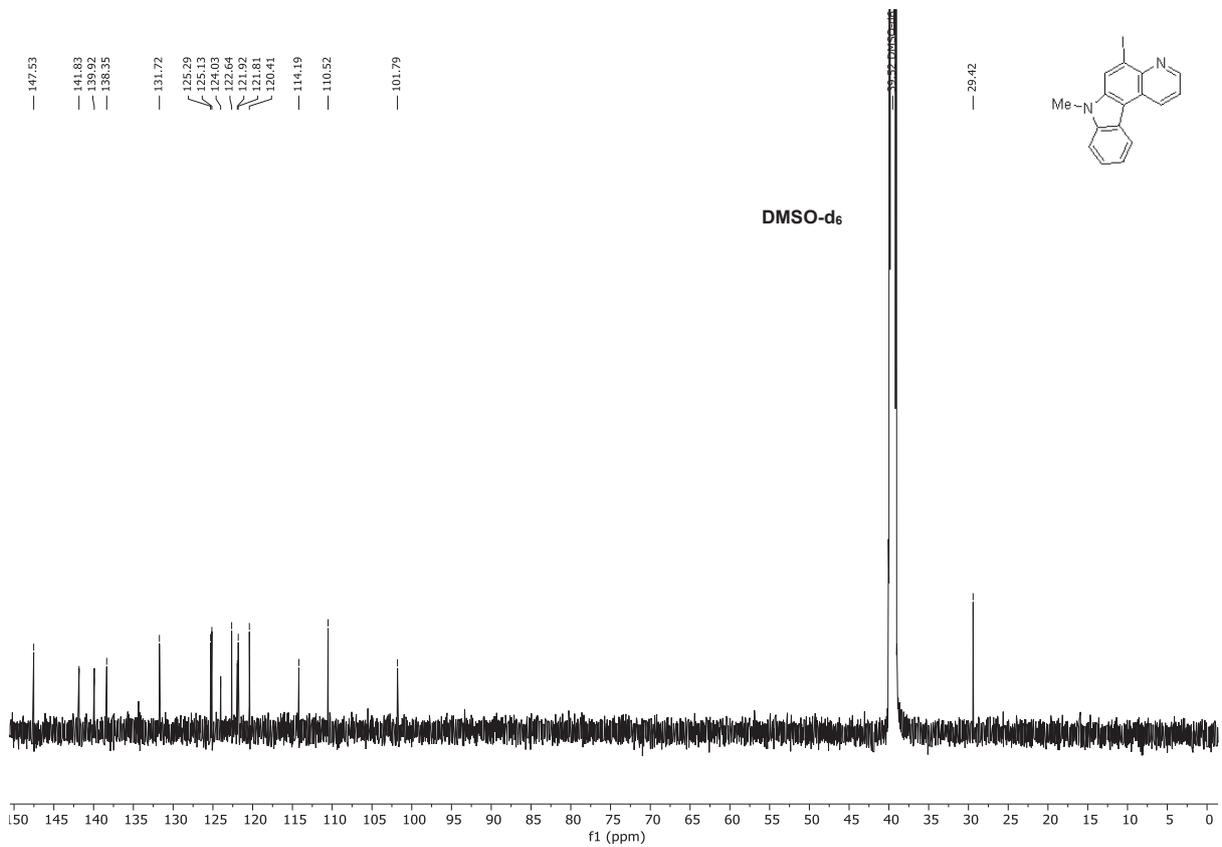
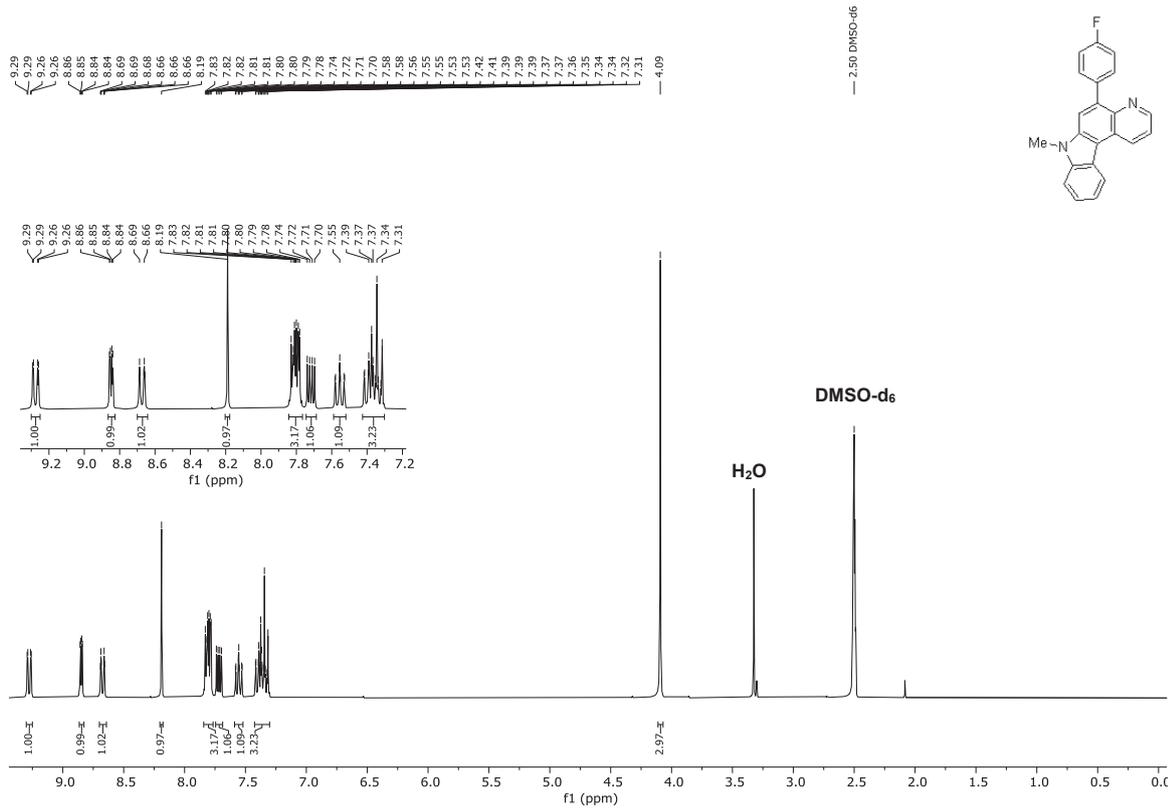


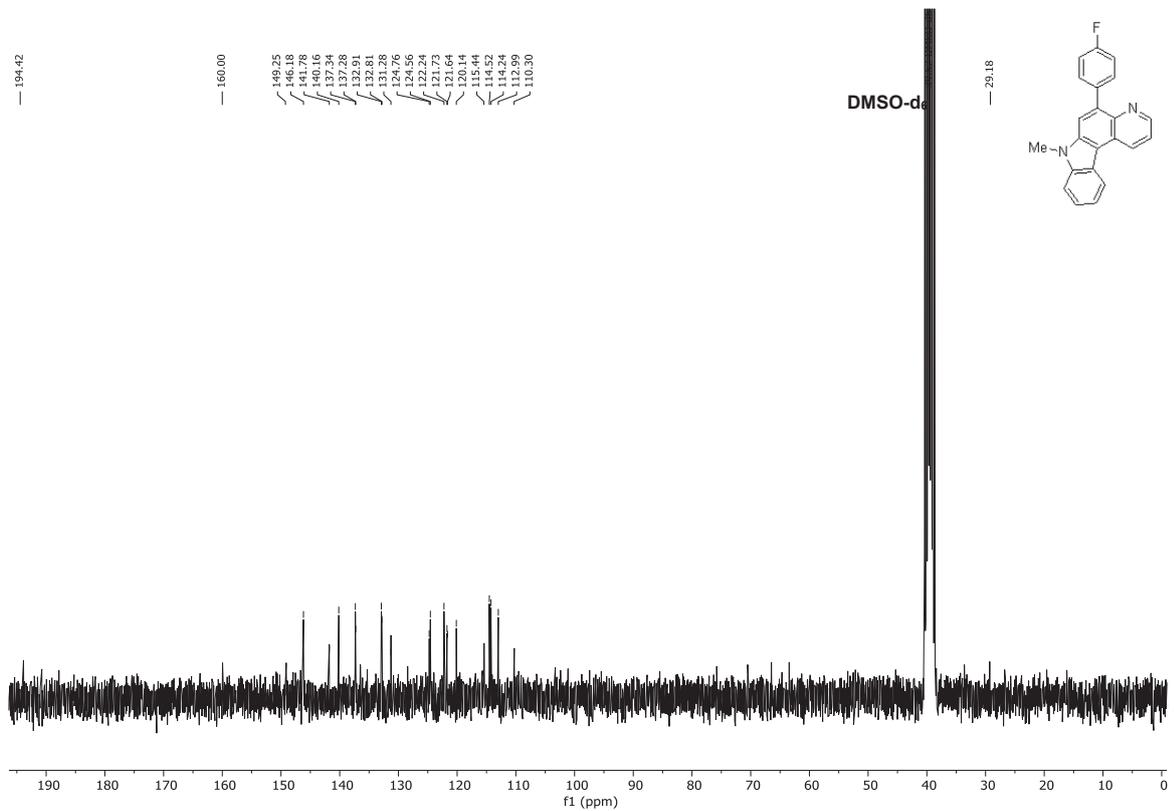
Abbildung 95:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 5-Iodo-7-methyl-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (**35**) (DMSO- $d_6$ , 151 MHz, 298 K).



# NMR-Spektren



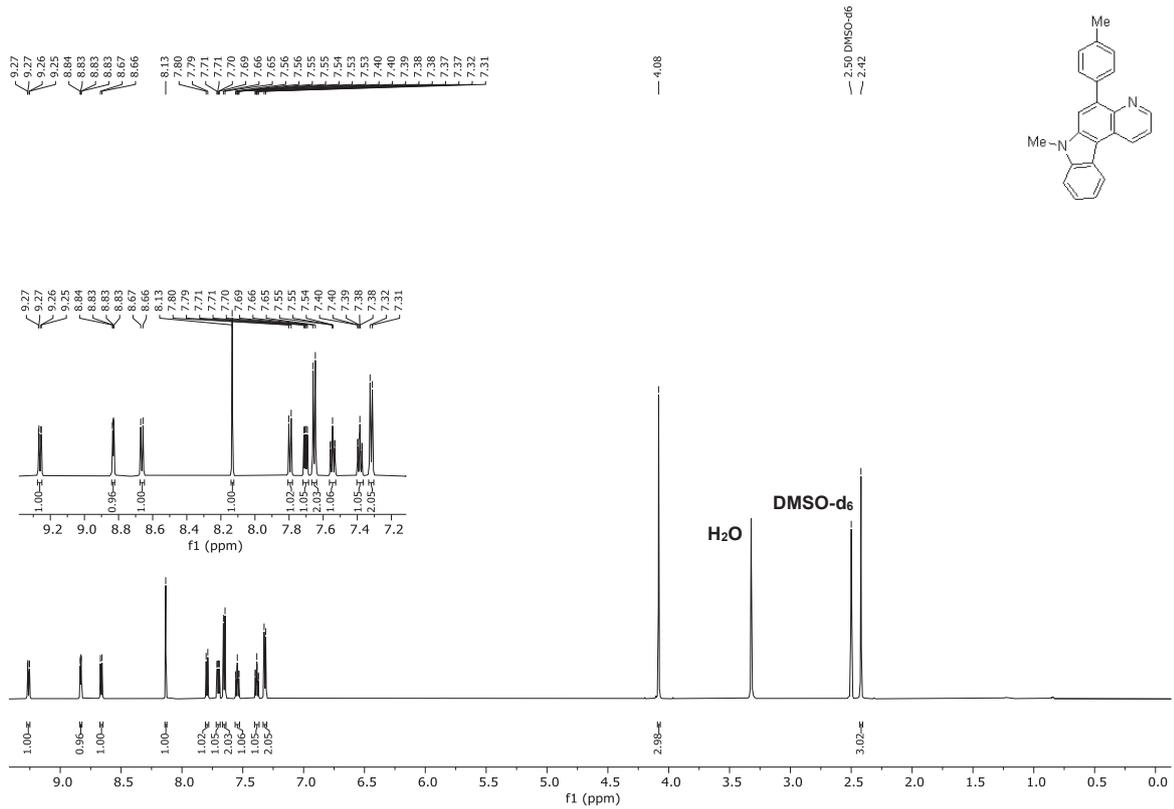
**Abbildung 98:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 5-(4-Fluorphenyl)-7-methyl-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (**37b**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K).



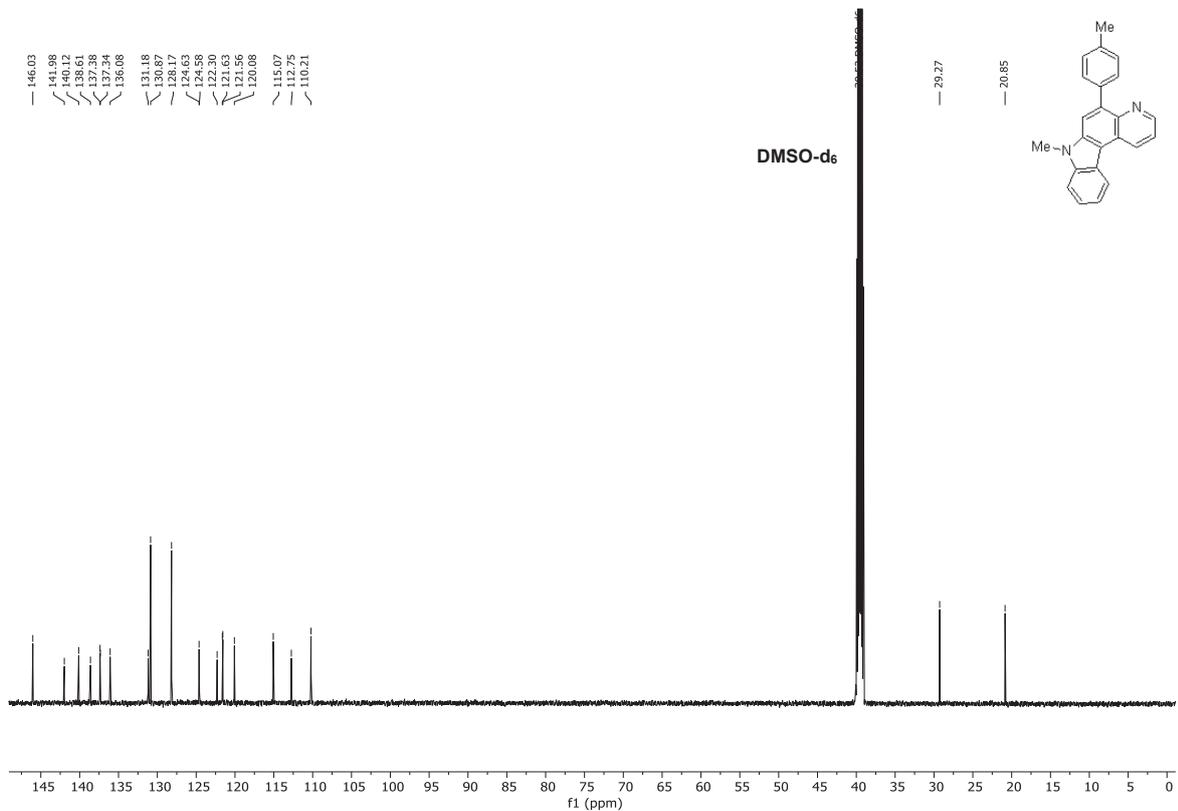
**Abbildung 99:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 5-(4-Fluorphenyl)-7-methyl-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (**37b**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, 298 K).



# NMR-Spektren

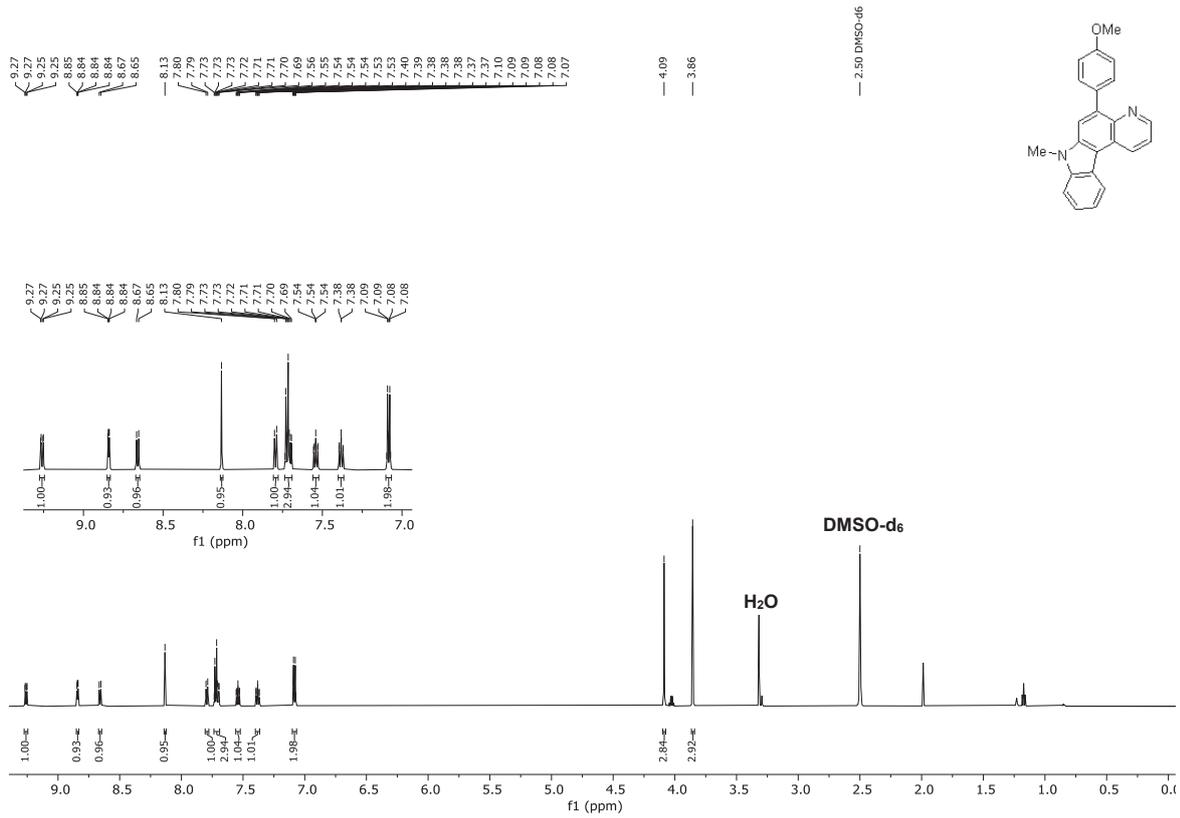


**Abbildung 102:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 7-Methyl-5-(*p*-tolyl)-7*H*-pyrido[2,3-*c*]carbazol (**37d**) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz, 298 K).

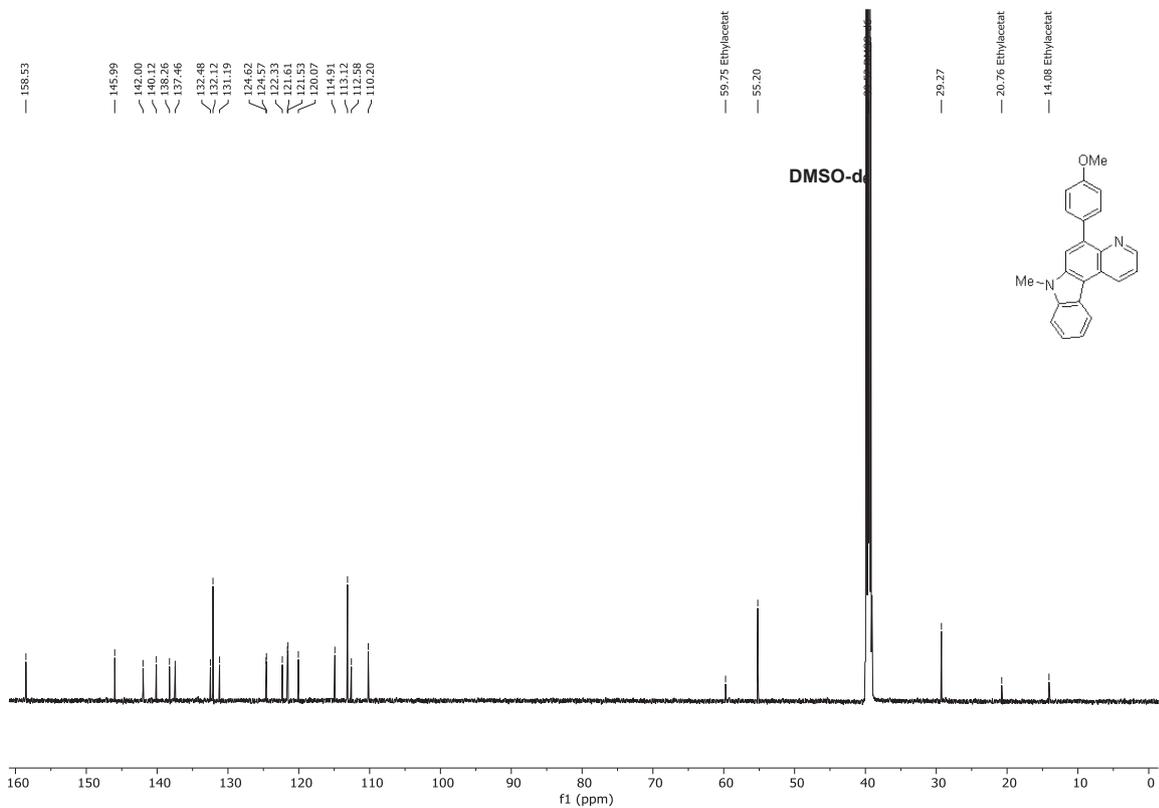


**Abbildung 103:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 7-Methyl-5-(*p*-tolyl)-7*H*-pyrido[2,3-*c*]carbazol (**37d**) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 151 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren

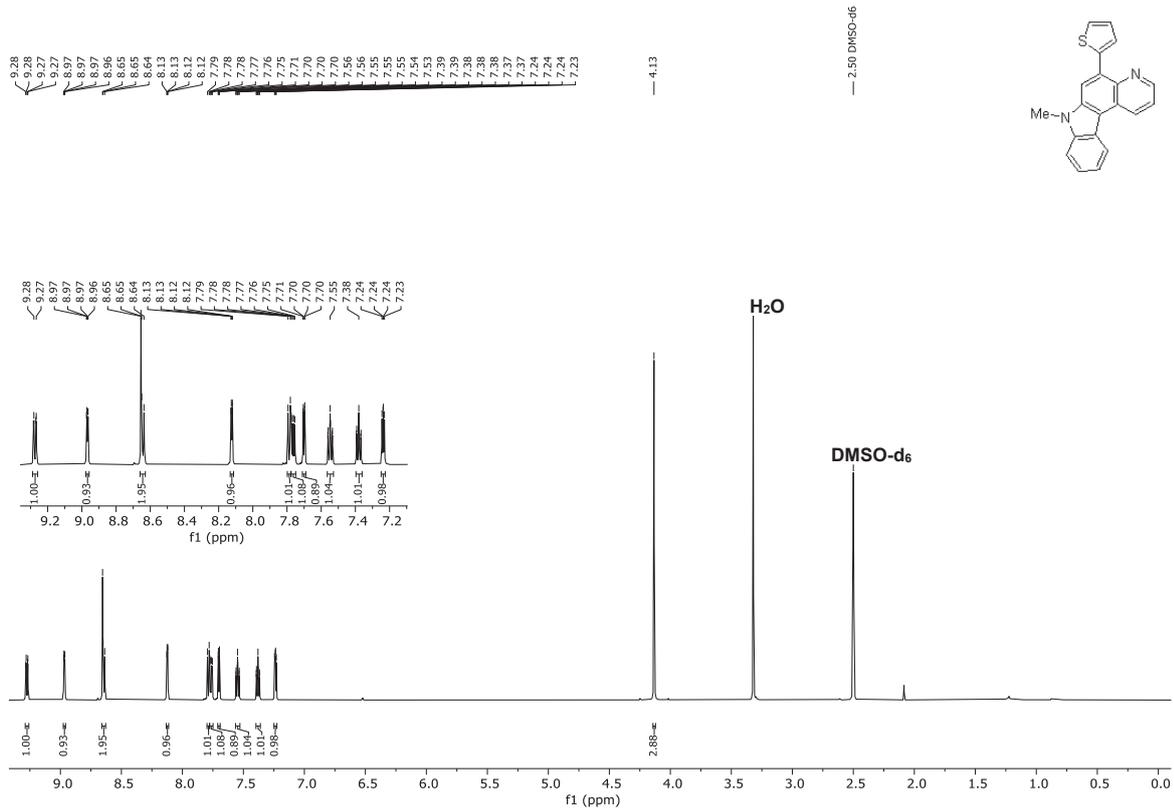


**Abbildung 104:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 5-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (**37e**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, 298 K).

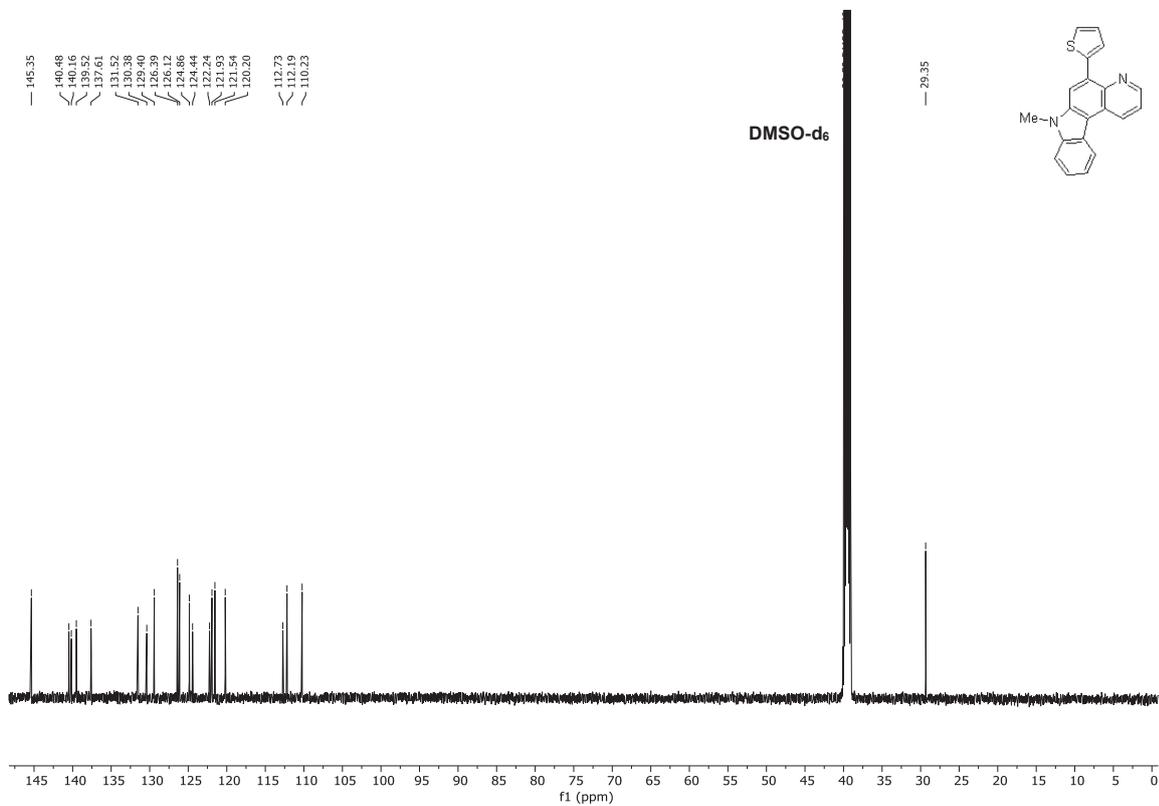


**Abbildung 105:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 5-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (**37e**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 151 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren



**Abbildung 106:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 7-Methyl-5-(thiophen-2-yl)-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (**37f**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, 298 K).

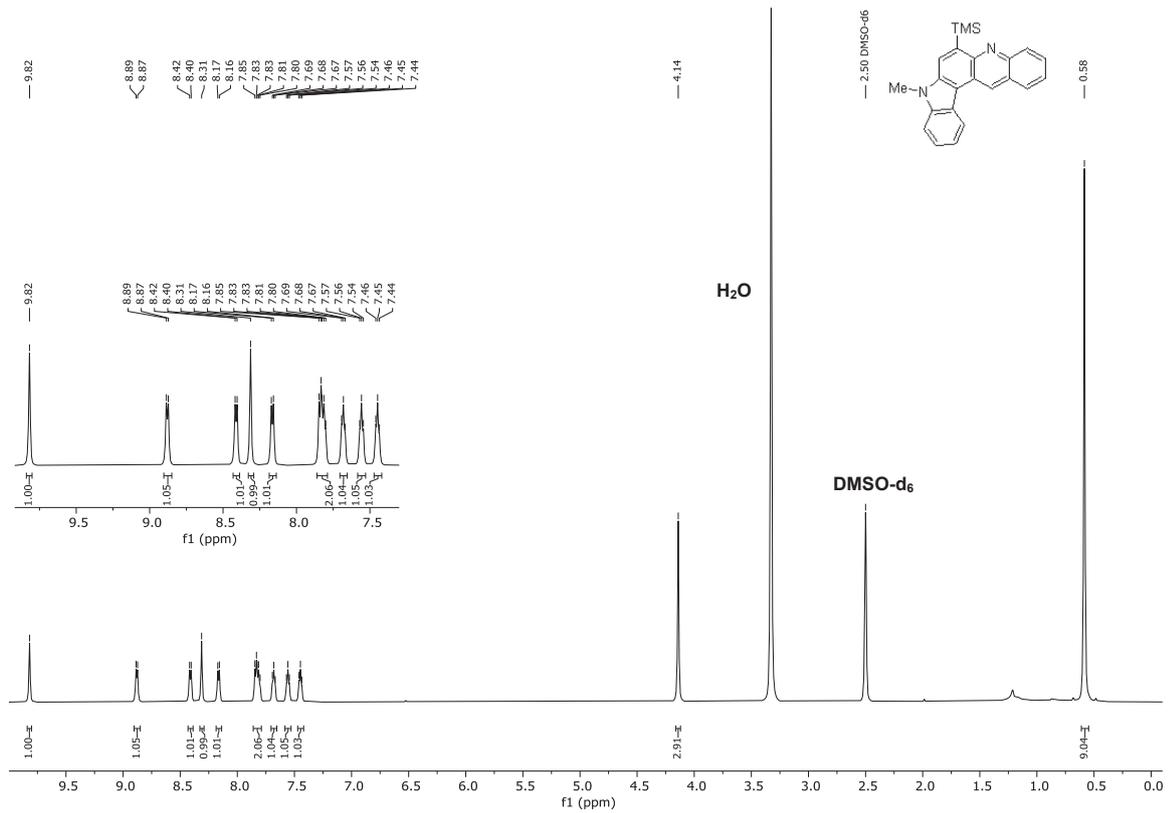


**Abbildung 107:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 7-Methyl-5-(thiophen-2-yl)-7H-pyrido[2,3-c]carbazol (**37f**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 151 MHz, 298 K).

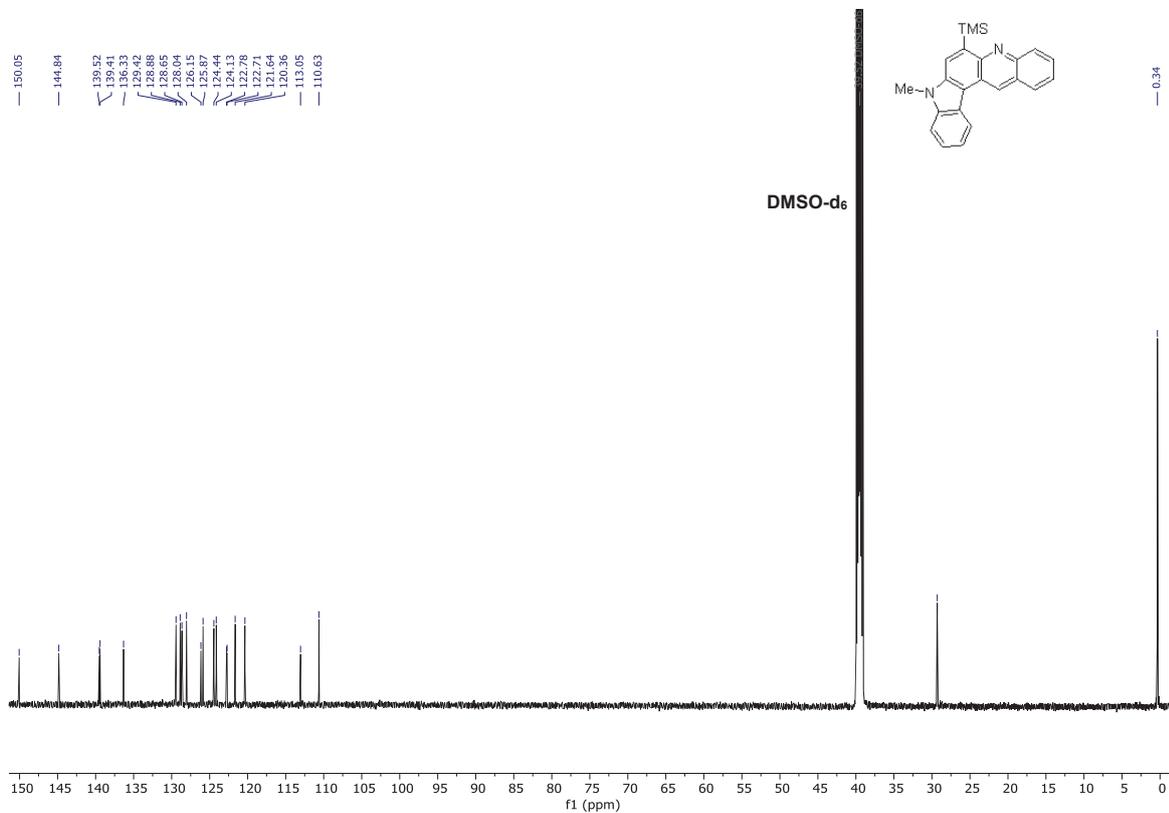




# NMR-Spektren



**Abbildung 112:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 8-Methyl-6-(trimethylsilyl)-8H-indolo[3,2-a]acridin (**43**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, 298 K).



**Abbildung 113:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 8-Methyl-6-(trimethylsilyl)-8H-indolo[3,2-a]acridin (**43**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 151 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren

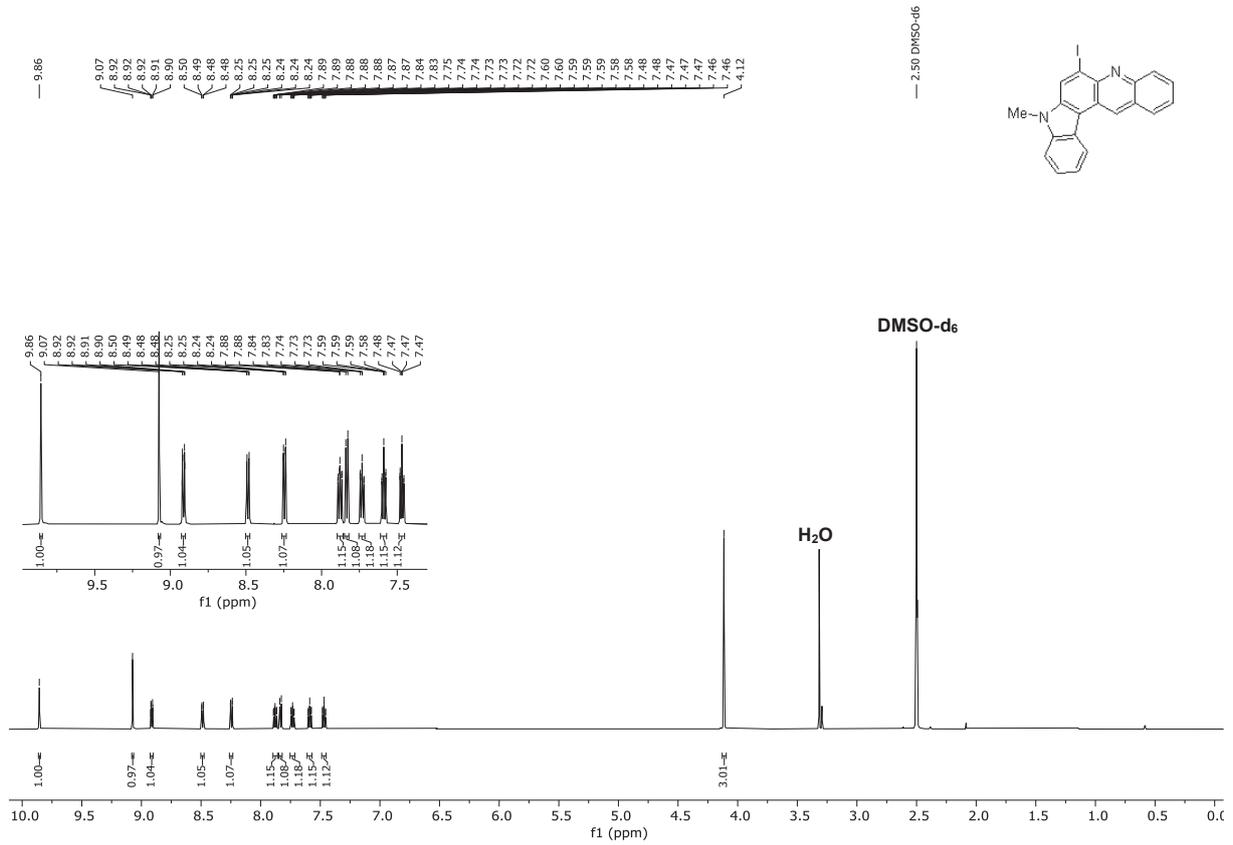


Abbildung 114: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 6-iodo-8-methyl-8H-indolo[3,2-a]acridin (**44**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, 298 K).

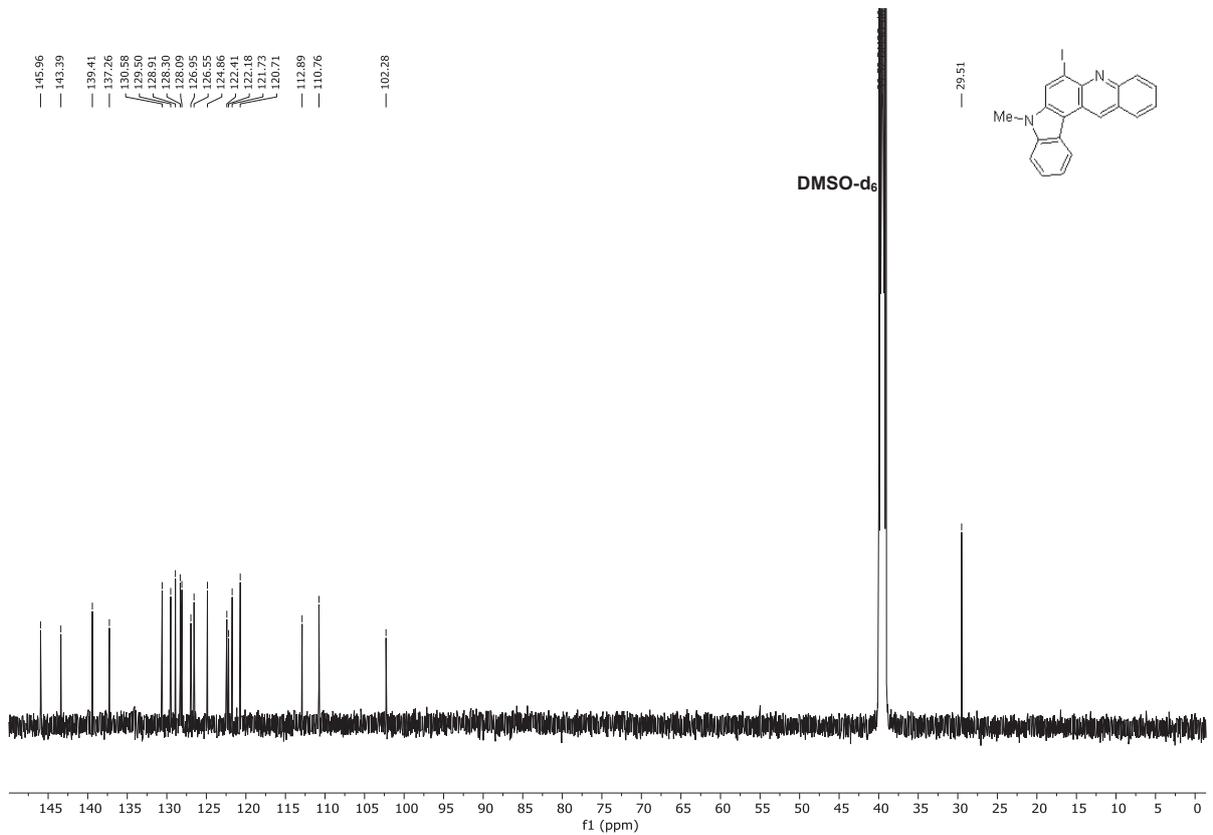


Abbildung 115: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 6-iodo-8-methyl-8H-indolo[3,2-a]acridin (**44**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 151 MHz, 298 K).

# NMR-Spektren

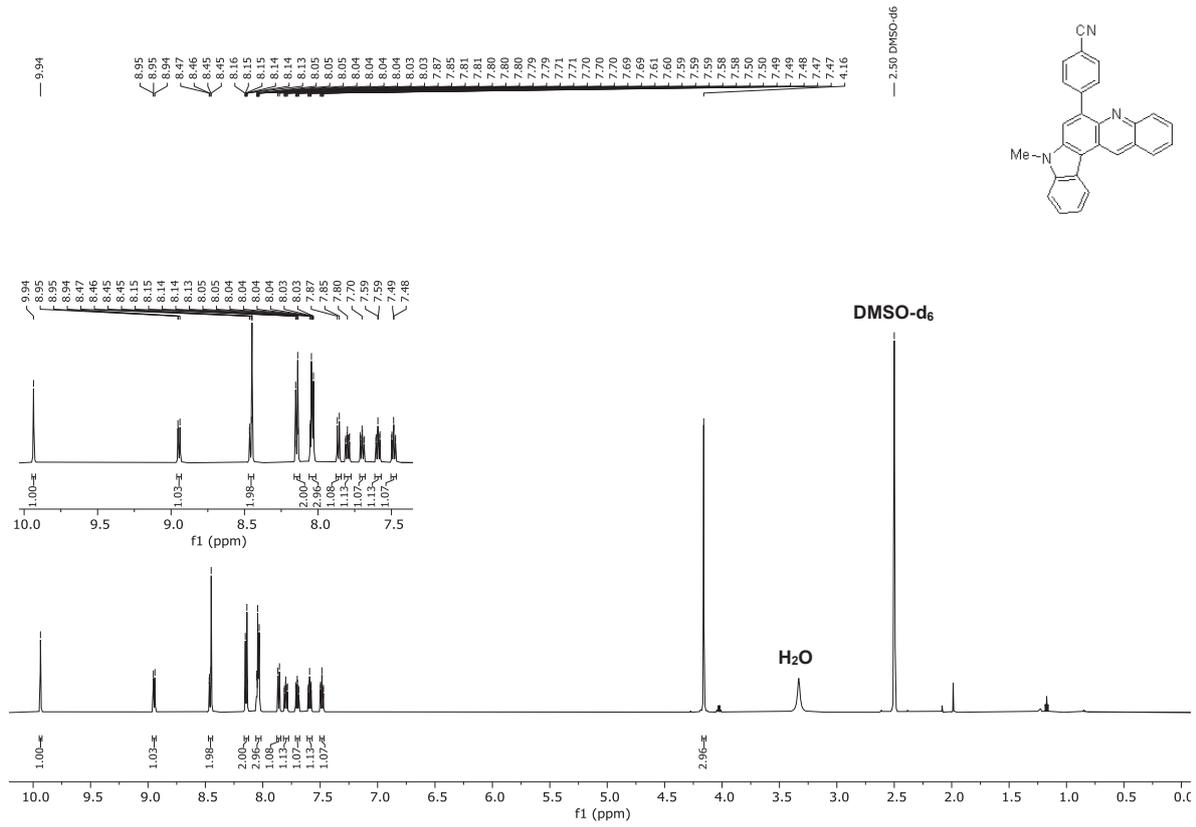


Abbildung 116: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 4-(8-Methyl-8*H*-indolo[3,2-*a*]acridin-6-yl)benzonnitril (**45a**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, 298 K).

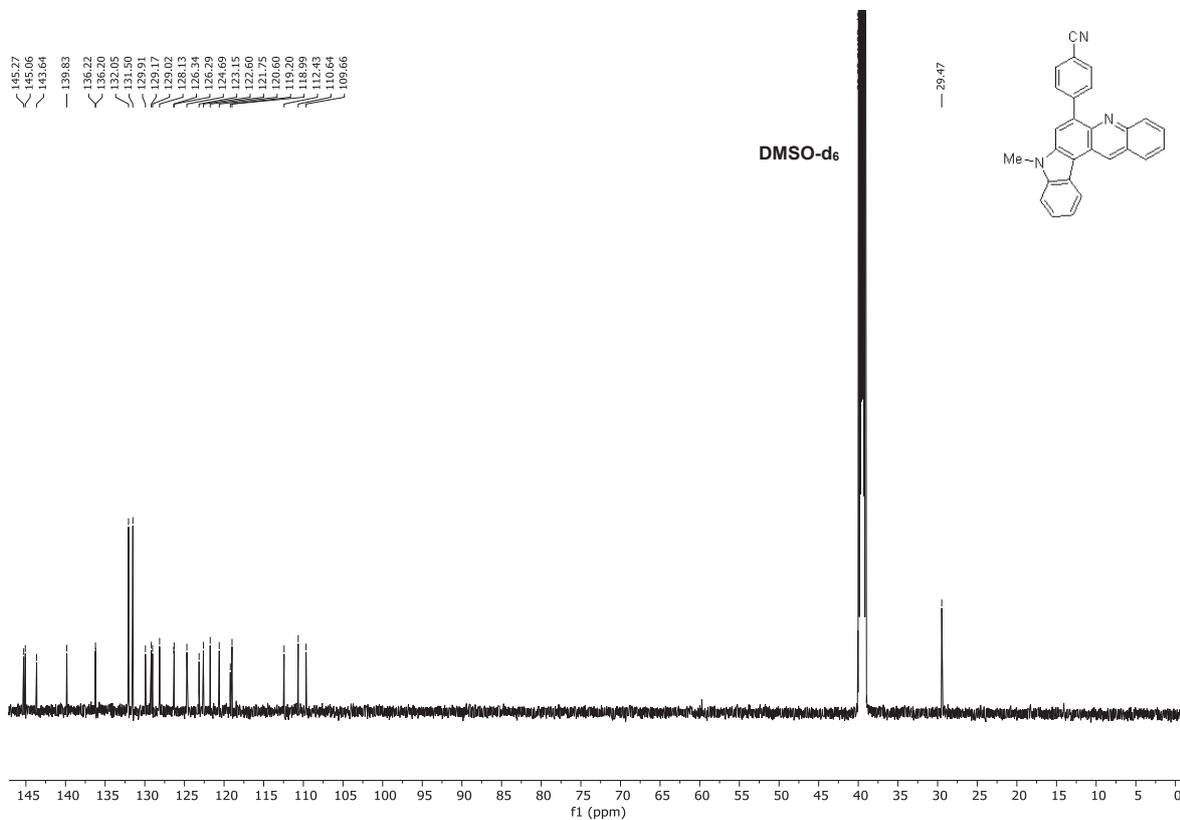
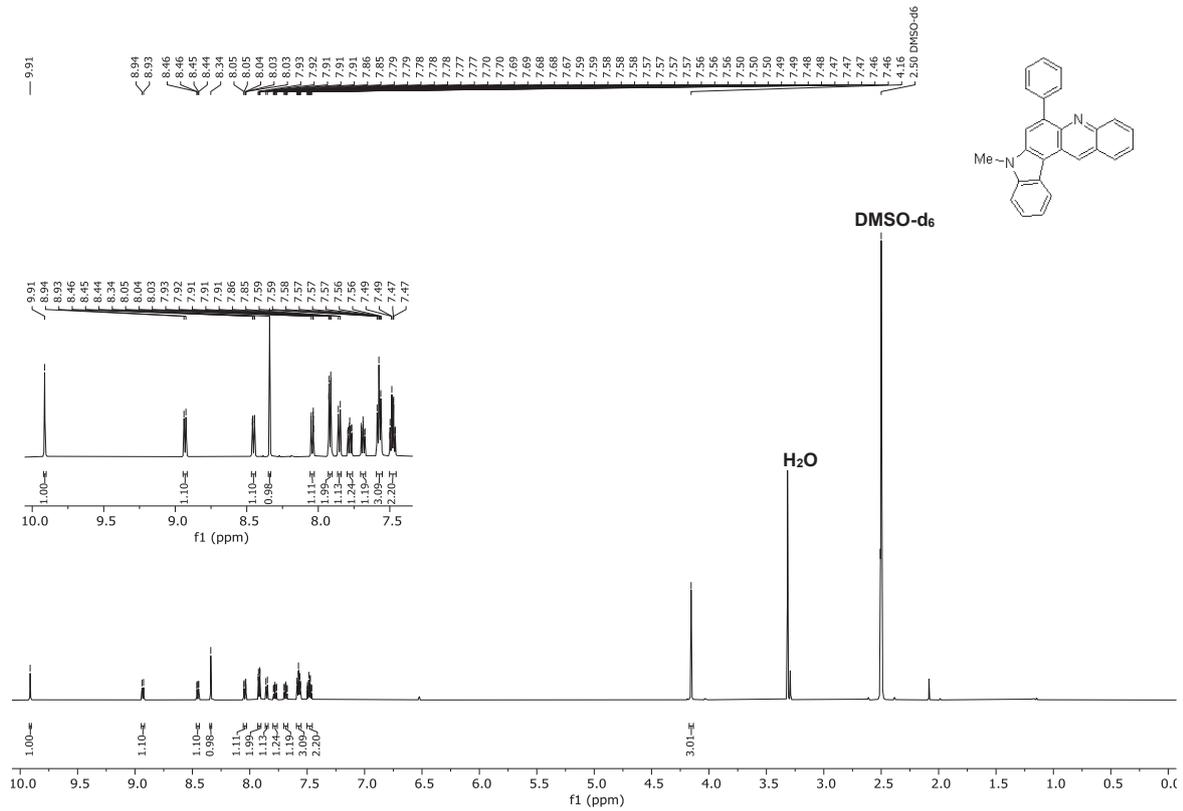


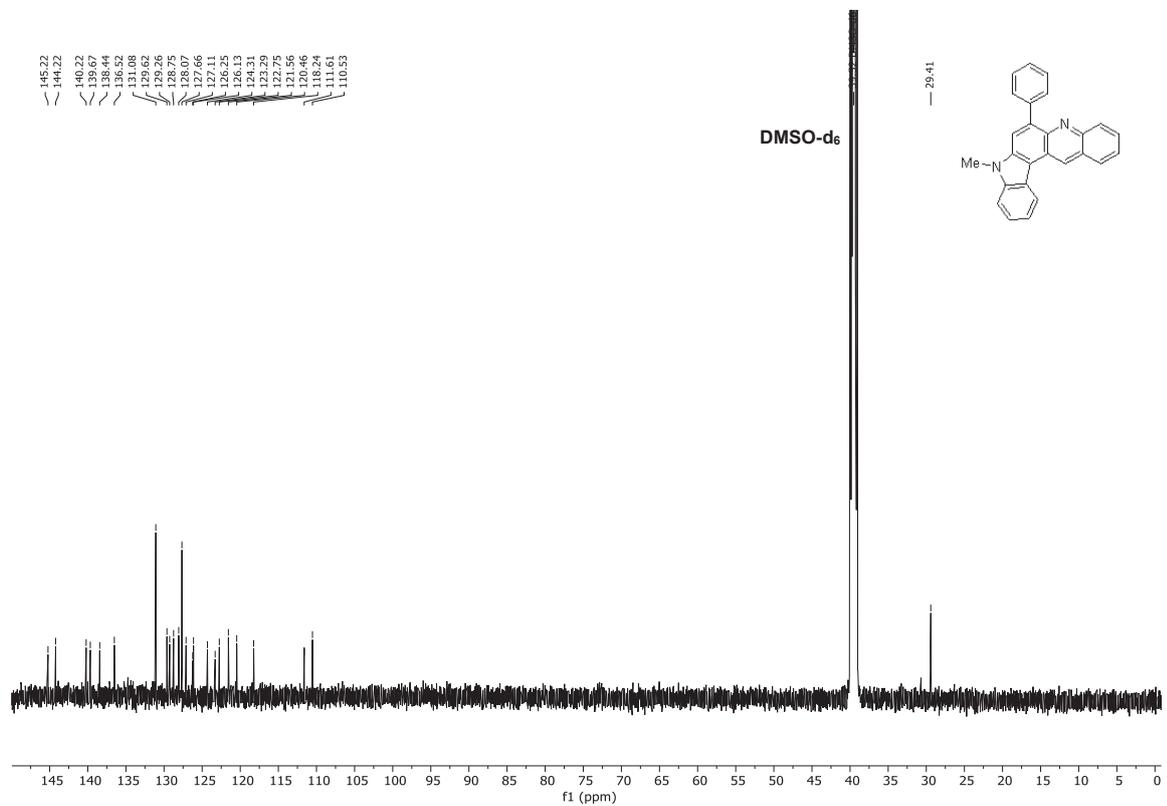
Abbildung 117: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 4-(8-Methyl-8*H*-indolo[3,2-*a*]acridin-6-yl)benzonnitril (**45a**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 151 MHz, 298 K).



# NMR-Spektren



**Abbildung 120:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 8-Methyl-6-(phenyl)-8*H*-indolo[3,2-*a*]acridin (**45c**) (DMSO- $d_6$ , 600 MHz, 298 K).



**Abbildung 121:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 8-Methyl-6-(phenyl)-8*H*-indolo[3,2-*a*]acridin (**45c**) (DMSO- $d_6$ , 151 MHz, 298 K).







## 8 Literaturverzeichnis

- [1] WHO Director-General declares mpox outbreak a public health emergency of international concern. <https://www.who.int/news/item/14-08-2024-who-director-general-declares-mpox-outbreak-a-public-health-emergency-of-international-concern> (aufgerufen 21.08.2024).
- [2] a) C. Thomson Madeleine, R. Stanberry Lawrence, *Climate Change and Vectorborne Diseases*. *N. Engl. J. Med.* **2022**, 387, 1969-1978, 10.1056/NEJMra2200092; b) R. Rupasinghe, B. B. Chomel, B. Martínez-López, *Climate change and zoonoses: A review of the current status, knowledge gaps, and future trends*. *Acta Trop.* **2022**, 226, 106225, 10.1016/j.actatropica.2021.106225.
- [3] S. Sinha, D. Vohora, *Chapter 2 - Drug Discovery and Development: An Overview*, in *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*, Academic Press, Boston, **2018**, 19-32, 10.1016/B978-0-12-802103-3.00002-X.
- [4] T. Gaich, P. S. Baran, *Aiming for the Ideal Synthesis*. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657-4673, 10.1021/jo1006812.
- [5] J. B. Hendrickson, *Systematic Synthesis Design. IV. Numerical Codification of Construction Reactions*. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5784-5800, 10.1021/ja00853a023.
- [6] B. M. Trost, *The atom economy - A search for synthetic efficiency*. *Science* **1991**, 254, 1471-1477, 10.1126/science.1962206.
- [7] R. Ruijter, E. V. A. Orru, *Topics in Heterocyclic Chemistry Series*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, **2010**, 10.1007/978-3-642-15455-3.
- [8] a) T. J. J. Müller, *Multicomponent reactions*. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 960-961, 10.3762/bjoc.7.107; b) T. J. J. Müller, *Multicomponent reactions II*. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 115-116, 10.3762/bjoc.10.7; c) L. Brandner, T. J. J. Müller, *Multicomponent synthesis of chromophores – The one-pot approach to functional  $\pi$ -systems*. *Front. Chem.* **2023**, 11, 10.3389/fchem.2023.1124209.
- [9] a) A. Dömling, I. Ugi, *Multikomponentenreaktionen mit Isocyaniden*. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3300-3344, 10.1002/1521-3757(20000915)112:18<3300::AID-ANGE3300>3.0.CO;2-Z; b) A. Dömling, I. Ugi, *Multicomponent Reactions with Isocyanides*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210, 10.1002/1521-3773(20000915)39:18<3168::AID-ANIE3168>3.0.CO;2-U.
- [10] L. F. Tietze, *Domino Reactions in Organic Synthesis*. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136, 10.1021/cr950027e.
- [11] A. Dömling, *Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry*. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89, 10.1021/cr0505728.
- [12] A. Strecker, *Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper*. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-45, 10.1002/jlac.18500750103.
- [13] P. Biginelli, *Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers*. *Chem. Ber.* **1891**, 24, 1317-1319, 10.1002/cber.189102401228.
- [14] R. H. Baker, D. Stanonis, *The Passerini Reaction. III. Stereochemistry and Mechanism*. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 699-702, 10.1021/ja01146a060.
- [15] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Isonitrile, IX.  $\alpha$ -Addition von Immonium-Ionen und Carbonsäure-Anionen an Isonitrile*. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2802-2814, 10.1002/cber.19610941032.
- [16] a) R. O. Rocha, M. O. Rodrigues, B. A. D. Neto, *Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores*. *ACS Omega* **2020**, 5, 972-979, 10.1021/acsomega.9b03684; b) L. Banfi, A. Basso, C. Lambruschini, L. Moni, R. Riva, *The 100 facets of the Passerini reaction*. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 15445-15472, 10.1039/D1SC03810A.
- [17] a) G. C. Rovnyak, K. S. Atwal, A. Hedberg, S. D. Kimball, S. Moreland, J. Z. Gougoutas, B. C. O'Reilly, J. Schwartz, M. F. Malley, *Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 4. Basic 3-substituted-4-aryl-1,4-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid esters*. *Potent*

- antihypertensive agents. J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254-3263, 10.1021/jm00095a023; b) Z. Wang, A. Domling, *Multicomponent Reactions in Medicinal Chemistry, in Multicomponent Reactions towards Heterocycles*, Wiley-VCH GmbH, **2022**, 91-137, 10.1002/9783527832439.ch3.
- [18] J. K. Frenkel, *Pursuing Toxoplasma. J. Infect. Dis.* **1970**, *122*, 553-559, 10.1093/infdis/122.6.553.
- [19] A. M. Tenter, A. R. Heckerth, L. M. Weiss, *Toxoplasma gondii : from animals to humans. Int. J. Parasitol.* **2000**, *30*, 1217-1258, 10.1016/S0020-7519(00)00124-7.
- [20] S. A. Elmore, J. L. Jones, P. A. Conrad, S. Patton, D. S. Lindsay, J. P. Dubey, *Toxoplasma gondii : epidemiology , feline clinical aspects , and prevention. Trends Parasitol.* **2010**, *26*, 190-196, 10.1016/j.pt.2010.01.009.
- [21] a) D. Schlüter, W. Däubener, G. Schares, U. Groß, U. Pleyer, C. Lüder, *Animals are key to human toxoplasmosis. Int. J. Med. Microbiol.* **2014**, *304*, 917-929, 10.1016/j.ijmm.2014.09.002; b) D. Hill, J. P. Dubey, *Toxoplasma gondii : transmission , diagnosis and prevention. Clin. Microbiol. Infect.* **2002**, *8*, 634-640, 10.1046/j.1469-0691.2002.00485.x.
- [22] A. M. Tenter, A. R. Heckerth, L. M. Weiss, *Toxoplasma gondii: from animals to humans. Int. J. Parasitol.* **2000**, *30*, 1217-1258, 10.1016/S0020-7519(00)00124-7.
- [23] J. L. Jones, D. Kruszon-Moran, M. Wilson, G. McQuillan, T. Navin, J. B. McAuley, *Toxoplasma gondii Infection in the United States: Seroprevalence and Risk Factors. Am. J. Epidemiol.* **2001**, *154*, 357-365, 10.1093/aje/154.4.357.
- [24] J. G. Montoya, O. Liesenfeld, *Toxoplasmosis. Lancet* **2004**, *363*, 1965-1976, 10.1016/S0140-6736(04)16412-X.
- [25] R. Dunay Ildiko, K. Gajurel, R. Dhakal, O. Liesenfeld, G. Montoya Jose, *Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. Clin. Microbiol. Rev.* **2018**, *31*, 10.1128/cmr.00057-00017, 10.1128/cmr.00057-17.
- [26] A. Hotop, H. Hlobil, U. Groß, *Efficacy of Rapid Treatment Initiation Following Primary Toxoplasma gondii Infection During Pregnancy. Clin. Infect. Dis.* **2012**, *54*, 1545-1552, 10.1093/cid/cis234.
- [27] R. R. Ben-Harari, E. Goodwin, J. Casoy, *Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review. Drugs in R&D* **2017**, *17*, 523-544, 10.1007/s40268-017-0206-8.
- [28] N. C. Smith, C. Goulart, J. A. Hayward, A. Kupz, C. M. Miller, G. G. van Dooren, *Control of human toxoplasmosis. Int. J. Parasitol.* **2021**, *51*, 95-121, 10.1016/j.ijpara.2020.11.001.
- [29] K. M. Lwin, M. Imwong, P. Suangkanarat, A. Jeeyapant, B. Vihokhern, K. Wongsan, G. Snounou, L. Keereecharoen, N. J. White, F. Nosten, *Elimination of Plasmodium falciparum in an area of multi - drug resistance. Malar. J.* **2015**, *14*, 1-8, 10.1186/s12936-015-0838-5.
- [30] F. K. Merkt, *Synthese und Struktur-Eigenschafts-Beziehungen von Pyrazin-basierten Chromophoren*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2018**,
- [31] L. K. E. Hinz, *Synthese neuartiger Indolo[3,2-a]phenazin-Derivate*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2020**,
- [32] Y. Zhu, W. Dong, W. Tang, *Palladium-catalyzed cross-couplings in the synthesis of agrochemicals. Advanced Agrochem* **2022**, *1*, 125-138, 10.1016/j.aac.2022.11.004.
- [33] M. Farhang, A. R. Akbarzadeh, M. Rabbani, A. M. Ghadiri, *A retrospective-prospective review of Suzuki–Miyaura reaction: From cross-coupling reaction to pharmaceutical industry applications. Polyhedron* **2022**, *227*, 116124, 10.1016/j.poly.2022.116124.
- [34] a) A. Suzuki, *Kreuzkupplungen von Organoboranen: ein einfacher Weg zum Aufbau von C-C-Bindungen (Nobel-Aufsatz). Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854-6869, 10.1002/ange.201101379; b) A. Suzuki, *Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C-C Bonds (Nobel Lecture). Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737, 10.1002/anie.201101379.
- [35] a) V. Wittmann, *Neues von der Suzuki-Reaktion. Nachr. Chem.* **2002**, *50*, 1122-1127, 10.1002/nadc.20020501016; b) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen: eine historische*

- Perspektive im Kontext der Nobel-Preise 2010. Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150-5174, 10.1002/ange.201107017; c) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085, 10.1002/anie.201107017; d) H. Doucet, *Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions of Alkylboronic Acid Derivatives or Alkyltrifluoroborates with Aryl, Alkenyl or Alkyl Halides and Triflates. Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2013-2030, 10.1002/ejoc.200700984.
- [36] T. Laue, A. Plagens, *Named organic reactions, Vol. 1, 2nd Aufl.*, John Wiley & Sons, Wolfsburg, **2005**, 10.1021/ed082p1780.1.
- [37] a) I. P. Beletskaya, F. Alonso, V. Tyurin, *The Suzuki–Miyaura reaction after the Nobel prize. Coord. Chem. Rev.* **2019**, *385*, 137-173, 10.1016/j.ccr.2019.01.012; b) A. Chatterjee, T. R. Ward, *Recent Advances in the Palladium Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction in Water. Catal. Lett.* **2016**, *146*, 820-840, 10.1007/s10562-016-1707-8.
- [38] A. Suzuki, *Organoborane coupling reactions (Suzuki coupling). Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2004**, *80*, 359-371, 10.2183/pjab.80.359.
- [39] N. Miyaura, A. Suzuki, *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483, 10.1021/cr00039a007.
- [40] C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Evidence of the Formation of Zerovalent Palladium from Pd(OAc)<sub>2</sub> and Triphenylphosphine. Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013, 10.1021/om00045a012.
- [41] R. McCrindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, *Reaction of Tertiary Amines with Bis( benzonitrile)dichloropalladium(II). Formation and Crystal Structure Analysis of Di- $\mu$ -chloro-dichlorobis[2-(N,N-di-isopropyliminio)ethyl-C]dipalladium (II). J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 571-572, 10.1039/C39830000571.
- [42] A. W. Franz, T. J. J. Müller, *Facile Synthesis of Functionalized Oligophenothiazines via One-Pot Bromine-Lithium Exchange-Borylation-Suzuki Coupling (BLEBS). Synthesis* **2008**, 1121-1125, 10.1055/s-2008-1032118.
- [43] a) M. Sailer, A. W. Franz, T. J. J. Müller, *Synthesis and Electronic Properties of Monodisperse Oligophenothiazines. Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2602-2614, 10.1002/chem.200701341; b) M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *Novel Palladium(0)-Catalyzed Coupling Reaction of Dialkoxyborane with Aryl Halides: Convenient Synthetic Route to Arylboronates. J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458-6459, 10.1021/jo970963p.
- [44] a) C. Muschelkautz, C. Dostert, T. J. J. Müller, *Dual Electrophilic Trapping-Negishi Coupling with Dilithiothiophenes in a Three-Component, One-Pot Process. Synlett* **2010**, *2010*, 415-418, 10.1055/s-0029-1219203; b) H. R. V. Berens, T. J. J. Müller, *S,N-Heteropentacenes – Syntheses of Electron-Rich Anellated Pentacycles. Organic Materials* **2021**, *03*, 155-167, 10.1055/s-0041-1726450.
- [45] J. Wiefermann, P. Schmeinck, C. Ganter, T. J. J. Müller, *Highly Deep-Blue Luminescent Twisted Diphenylamino Terphenyl Emitters by Bromine-Lithium Exchange Borylation-Suzuki Sequence. Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200576, 10.1002/chem.202200576.
- [46] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides. J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823, 10.1021/jo00430a041.
- [47] D. Haas, J. M. Hammann, R. Greiner, P. Knochel, *Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions. ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540-1552, 10.1021/acscatal.5b02718.
- [48] D. V. Kalinin, T. Ulven, *Functional-Group-Tolerant Pd-Catalyzed Carbonylative Negishi Coupling with Aryl Iodides. J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 16633-16638, 10.1021/acs.joc.3c00948.

- [49] M. M. Heravi, E. Hashemi, N. Nazari, *Negishi coupling: an easy progress for C–C bond construction in total synthesis*. *Mol. Divers.* **2014**, *18*, 441-472, 10.1007/s11030-014-9510-1.
- [50] Q. Liu, Y. Lan, J. Liu, G. Li, Y.-D. Wu, A. Lei, *Revealing a Second Transmetalation Step in the Negishi Coupling and Its Competition with Reductive Elimination: Improvement in the Interpretation of the Mechanism of Biaryl Syntheses*. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10201-10210, 10.1021/ja903277d.
- [51] a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen in der Totalsynthese*. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516-4563, 10.1002/ange.200500368; b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489, 10.1002/anie.200500368.
- [52] a) E.-i. Negishi, *Die magische Kraft der Übergangsmetalle: Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft (Nobel-Aufsatz)*. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6870-6897, 10.1002/ange.201101380; b) E.-i. Negishi, *Magical Power of Transition Metals: Past, Present, and Future (Nobel Lecture)*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738-6764, 10.1002/anie.201101380.
- [53] 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, 10.1016/S0040-4039(00)91094-3.
- [54] R. D. Stephens, C. E. Castro, *The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics*. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315, 10.1021/jo01047a008.
- [55] H. A. Dieck, F. R. Heck, *Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives*. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263, 10.1016/S0022-328X(00)94049-X.
- [56] L. Cassar, *Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes*. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253-257, 10.1016/S0022-328X(00)94048-8.
- [57] a) P. Y. Choy, W. K. Chow, C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Palladium-Catalyzed Sonogashira Coupling of Aryl Mesylates and Tosylates*. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9982-9985, 10.1002/chem.201001269; b) O. Vechorkin, D. Barmaz, V. Proust, X. Hu, *Ni-Catalyzed Sonogashira Coupling of Nonactivated Alkyl Halides: Orthogonal Functionalization of Alkyl Iodides, Bromides, and Chlorides*. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12078-12079, 10.1021/ja906040t.
- [58] R. Chinchilla, C. Nájera, *The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry*. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922, 10.1021/cr050992x.
- [59] C. Glaser, *Beiträge zur Kenntniss des Acetylnylbenzols*. *Chem. Ber.* **1869**, *2*, 422-424, 10.1002/cber.186900201183.
- [60] D. A. Skoog, J. J. Leary, *Instrumentelle Analytik Grundlagen - Geräte - Anwendungen, 1 Aufl.*, Springer Berlin, Heidelberg, **1996**, 10.1007/978-3-662-07916-4.
- [61] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy, 3. Aufl.*, Springer New York, **2006**, 10.1007/978-0387-46312-4.
- [62] M. Kasha, *Characterization of electronic transitions in complex molecules*. *Disc. Faraday Soc.* **1950**, *9*, 14-19, 10.1039/DF9500900014.
- [63] a) W. Liptay, *Elektrochromie – Solvatochromie*. *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 195-206, 10.1002/ange.19690810602; b) W. Liptay, *Electrochromism and Solvatochromism*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1969**, *8*, 177-188, 10.1002/anie.196901771.
- [64] A. Hantzsch, *Über die Halochromie und »Solvatochromie« des Dibenzal-acetons und einfacherer Ketone, sowie ihrer Ketochloride*. *Chem. Ber.* **1922**, *55*, 953-979, 10.1002/cber.19220550420.
- [65] C. Reichardt, *Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators*. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319-2358, 10.1021/cr00032a005.
- [66] a) N. Mataga, Y. Kaifu, M. Koizumi, *Solvent Effects upon Fluorescence Spectra and the Dipolemoments of Excited Molecules*. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1956**, *29*, 465-470,

- 10.1246/bcsj.29.465; b) E. Lippert, *Spektroskopische Bestimmung des Dipolmomentes aromatischer Verbindungen im ersten angeregten Singulettzustand*. *Bunsenges. Phys. Chem.* **1957**, *61*, 962-975, 10.1002/bbpc.19570610819.
- [67] R. E. Smith, *Azine Dyes*, in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, **2013**, 1-10, 10.1002/0471238961.0126091419130920.a01.pub2.
- [68] S. Jayaseelan, D. Ramaswamy, S. Dharmaraj, *Pyocyanin: production, applications, challenges and new insights*. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2014**, *30*, 1159-1168, 10.1007/s11274-013-1552-5.
- [69] J. B. Laursen, J. Nielsen, *Phenazine Natural Products: Biosynthesis, Synthetic Analogues, and Biological Activity*. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1663-1686, 10.1021/cr020473j.
- [70] H.-J. Teuber, G. Staiger, *Reaktionen mit Nitrosodisulfonat, VI. Mittel.: Oxyindole und Indolchinone aus Dihydroindolen*. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1251-1255, 10.1002/cber.19540870909.
- [71] K. A. Nolan, D. J. Timson, I. J. Stratford, R. A. Bryce, *In silico identification and biochemical characterization of novel inhibitors of NQO1*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6246-6254, 10.1016/j.bmcl.2006.09.015.
- [72] K. A. Scott, J. Barnes, R. C. Whitehead, I. J. Stratford, K. A. Nolan, *Inhibitors of NQO1: Identification of compounds more potent than dicoumarol without associated off-target effects*. *Biochem. Pharmacol.* **2011**, *81*, 355-363, 10.1016/j.bcp.2010.10.011.
- [73] K. S. Kumar, B. Bhaskar, M. S. Ramulu, N. P. Kumar, M. A. Ashfaq, M. Pal, *Metal catalyst free cyclization of 3-alkynyl substituted 2-(indol-3-yl)quinoxalines in TFA alone: a new synthesis of indolophenazines*. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 82-87, 10.1039/C6OB02340A.
- [74] T. A. Shoker, K. I. Ghattass, J. C. Fettinger, M. J. Kurth, M. J. Haddadin, *Unusual Friedlander Reactions: A Route to Novel Quinoxaline-Based Heterocycles*. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3704-3707, 10.1021/ol301550e.
- [75] a) S. Kumar, R. K. Saunthwal, M. Mujahid, T. Aggarwal, A. K. Verma, *Palladium-Catalyzed Intramolecular Fujiwara-Hydroarylation: Synthesis of Benzo[a]phenazines Derivatives*. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9912-9923, 10.1021/acs.joc.6b02096; b) A. V. Gulevskaya, *Electrophile-Induced Cyclization of 3-Alkynyl-2-arylquinoxalines: A Method for Benzo- and Naphthophenazine Synthesis*. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4207-4214, 10.1002/ejoc.201600660.
- [76] F. K. Merkt, F. Mazzone, S. S. Sazzadeh, L. Bonda, L. K. E. Hinz, I. Gruber, K. Buchholz, C. Janiak, K. Pfeffer, T. J. J. Müller, *Fluorescent Indolo[3,2-a]phenazines against Toxoplasma gondii: Concise Synthesis by Gold-Catalyzed Cycloisomerization with 1,2-Silyl Migration and ipso-Iodination Suzuki Sequence*. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 9774-9781, 10.1002/chem.202101939.
- [77] C. F. Gers, J. Nordmann, C. Kumru, W. Frank, T. J. J. Müller, *Solvatochromic Fluorescent 2-Substituted 3-Ethynyl Quinoxalines: Four-Component Synthesis, Photophysical Properties, and Electronic Structure*. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3296-3310, 10.1021/jo4025978.
- [78] C. F. Gers, J. Nordmann, C. Kumru, W. Frank, T. J. J. Müller, *Solvatochromic fluorescent 2-substituted 3-ethynyl quinoxalines: Four-component synthesis, photophysical properties, and electronic structure*. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3296-3310, 10.1021/jo4025978.
- [79] M. J. Frisch, G. W. Trucks, G. E. S. H. B. Schlegel, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. J. J. E. P. Montgomery, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J.

- Dannenber, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Wallingford, **2009**.
- [80] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, Williams, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Wallingford, CT, **2016**.
- [81] a) J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Generalized Gradient Approximation Made Simple. Physical Review Letters* **1996**, *77*, 3865-3868, 10.1103/PhysRevLett.77.3865; b) D. D. Yu, J. M. Huss, H. Li, B. M. Forman, *Identification of novel inverse agonists of estrogen-related receptors ERR c and ERR b. Biorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 1585-1599, 10.1016/j.bmc.2017.01.019; c) C. Adamo, V. Barone, *Toward reliable density functional methods without adjustable parameters : The PBE0 model. J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158-6170, 10.1063/1.478522.
- [82] a) J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. The Journal of Chemical Physics* **2008**, *128*, 084106, 10.1063/1.2834918; b) J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615-6620, 10.1039/B810189B.
- [83] a) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *Self-consistent molecular orbital methods . XX . A basis set for correlated wave functions. J. Chem. Phys.* **2008**, *72*, 650-654, 10.1063/1.438955; b) A. D. McLean, G. S. Chandler, *Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations . I . Second row atoms , Z = 11 – 18 Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations . I. J. Chem. Phys.* **2008**, *72*, 5639-5648, 10.1063/1.438980.
- [84] G. Scalmani, M. J. Frisch, *Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation . I . General formalism. J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110-114115, 10.1063/1.3359469.
- [85] M. Wilchek, E. A. Bayer, *[2] Introduction to avidin-biotin technology, in Methods Enzymol., Vol. 184, Academic Press, 1990, 5-13, 10.1016/0076-6879(90)84256-G.*
- [86] X. Jin, T.-H. Yan, L. Yan, Q. Li, R.-L. Wang, Z.-L. Hu, Y.-Y. Jiang, Q.-Y. Sun, Y.-B. Cao, *Design, synthesis, and anticancer activity of novel berberine derivatives prepared via CuAAC “click” chemistry as potential anticancer agents. Drug Des Devel Ther* **2014**, *8*, 1047-1059, 10.2147/DDDT.S63228.
- [87] I. V. Nechepurenko, U. A. Boyarskikh, M. V. Khvostov, D. S. Baev, N. I. Komarova, M. L. Filipenko, T. G. Tolstikova, N. F. Salakhutdinov, *Hypolipidemic Berberine Derivatives with a Reduced Aromatic Ring C. Chem. Nat. Compd.* **2015**, *51*, 916-922, 10.1007/s10600-015-1447-9.
- [88] a) B. Zhang, L. Wang, X. Ji, S. Zhang, A. Sik, K. Liu, M. Jin, *Anti-Inflammation Associated Protective Mechanism of Berberine and its Derivatives on Attenuating Pentylenetetrazole-Induced Seizures in Zebrafish. J. Neuroimmune Pharmacol.* **2020**, *15*, 309-325, 10.1007/s11481-019-09902-w; b) G. Schill, N. Schweickert, H. Fritz, W. Vetter, *Synthese von [2]-Catenanen aus [2]-Rotaxanen. Chem. Ber.* **1988**, *121*, 961-970, 10.1002/cber.19881210522.
- [89] C. Yongbing, S. Qing, J. Xin, L. Xinmin *Synthesis of berberine derivatives and application of berberine derivatives in preparing anti-tumor drug and anti-tumor drug composition in combination with adriamycin. Patentnummer CN104119330A, 2014.*

- [90] C. Salomé, M. V. Spanedda, B. Hilbold, E. Berner, B. Heurtault, S. Fournel, B. Frisch, L. Bourel-Bonnet, *Smart tools and orthogonal click-like reactions onto small unilamellar vesicles*. *Chem. Phys. Lipids* **2015**, *188*, 27-36, 10.1016/j.chemphyslip.2015.03.004.
- [91] C.-M. Yi, J. Yu, H. Kim, N.-R. Lee, S. W. Kim, N.-J. Lee, J. Lee, J. Seong, N.-J. Kim, K.-S. Inn, *Identification of actin as a direct proteomic target of berberine using an affinity-based chemical probe and elucidation of its modulatory role in actin assembly*. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7045-7047, 10.1039/C7CC02789C.
- [92] S. M. Kasim, B. M. Al-Dabbagh, Y. F. Mustafa, *A review on the biological potentials of carbazole and its derived products*. *Eurasian Chem. Commun.* **2022**, *4*, 495-512, 10.22034/ecc.2022.334196.1377.
- [93] S. Goodwin, A. F. Smith, E. C. Horning, *Alkaloids of Ochrosia elliptica Labill. 1*. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1903-1908, 10.1021/ja01517a031.
- [94] E. Wenkert, K. G. Dave, *Synthesis of Olivacine*. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 94-97, 10.1021/ja00860a022.
- [95] R. W. Rickards, J. M. Rothschild, A. C. Willis, N. M. de Chazal, J. Kirk, K. Kirk, K. J. Saliba, G. D. Smith, *Calothrixins A and B, novel pentacyclic metabolites from Calothrix cyanobacteria with potent activity against malaria parasites and human cancer cells*. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13513-13520, 10.1016/S0040-4020(99)00833-9.
- [96] N. Ghobadi, N. Nazari, P. Gholamzadeh, *Chapter Two - The Friedländer reaction: A powerful strategy for the synthesis of heterocycles*, in *Adv. Heterocycl. Chem.*, Vol. 132, Academic Press, **2020**, 85-134, 10.1016/bs.aihch.2020.01.001.
- [97] a) A. Canals, M. Purciolas, J. Aymami, M. Coll, *The anticancer agent ellipticine unwinds DNA by intercalative binding in an orientation parallel to base pairs*. *Acta Crystallogr. D* **2005**, *61*, 1009-1012; b) L. F. Rocha e Silva, A. Montoia, R. C. N. Amorim, M. R. Melo, M. C. Henrique, S. M. Nunomura, M. R. F. Costa, V. F. Andrade Neto, D. S. Costa, G. Dantas, J. Lavrado, R. Moreira, A. Paulo, A. C. Pinto, W. P. Tadei, R. S. Zacardi, M. N. Eberlin, A. M. Pohlit, *Comparative in vitro and in vivo antimalarial activity of the indole alkaloids ellipticine, olivacine, cryptolepine and a synthetic cryptolepine analog*. *Phytomedicine* **2012**, *20*, 71-76, 10.1016/j.phymed.2012.09.008; c) T. P. C. Chierrito, A. C. C. Aguiar, I. M. de Andrade, I. P. Ceravolo, R. A. C. Gonçalves, A. J. B. de Oliveira, A. U. Krettli, *Anti-malarial activity of indole alkaloids isolated from *Aspidosperma olivaceum**. *Malar. J.* **2014**, *13*, 142, 10.1186/1475-2875-13-142.
- [98] a) K. Murali, H. A. Sparkes, B. V. Pandiyan, K. J. Rajendra Prasad, *Synthesis, photophysical properties and DFT analysis of highly substituted pyrido carbazole-based "push pull" chromophores*. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 8242-8252, 10.1039/C7NJ00643H; b) M. Sakuma, Y. Fuchi, K. Usui, S. Karasawa, *Photophysical Properties of Emissive Pyrido[3,2-c]carbazole Derivatives and Apoptosis Induction: Development towards Theranostic Agents in Response to Light Stimulus*. *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 3938-3945, 10.1002/asia.201901200.
- [99] G. R. Clemo, D. G. I. Felton, *143. The influence of structure on the ultra-violet absorption spectra of heterocyclic systems*. *J. Chem. Soc.* **1951**, 671-677, 10.1039/JR9510000671.
- [100] M. J. S. Dewar, *167. Attempts to find new antimalarials. Part XXI*. *J. Chem. Soc.* **1944**, 615-619, 10.1039/JR9440000615.
- [101] M. Kulka, R. H. F. Manske, *THE SYNTHESIS OF PYRIDOCARBAZOLES*. *Can. J. Chem.* **1952**, *30*, 711-719, 10.1139/v52-084.
- [102] M. Kulka, R. H. F. Manske, *Hydroxypyridocarbazoles*. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1501-1504, 10.1021/jo50011a016.
- [103] O. De Silva, V. Snieckus, *Photochemical Synthesis of Benzo[c]carbazole and Pyridocarbazoles*. *Synthesis* **1971**, *1971*, 254-255, 10.1055/s-1971-21708.
- [104] F. Trécourt, F. Mongin, M. Mallet, G. Quéguiner, *Synthesis of 7H-pyrido[2,3-c]carbazoles from 5-bromo-8-methoxyquinolines via coupling and azide cyclization reactions*. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1261-1267, 10.1002/jhet.5570320428.
- [105] R. R. Jella, R. Nagarajan, *A Simple and Regioselective Synthesis of Dihydropyrido[2,3-c]carbazoles via Iodocyclization*. *Synlett* **2011**, *2011*, 529-534, 10.1055/s-0030-1259530.

- [106] P. Kumaresan, R. Sekar, Y. Ezhumalai, Z. Matthias, R. P. Karnam Jayarampillai, *Microwave-supported synthesis of pyridocarbazoles*. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 1752-1758, 10.1002/jhet.4503.
- [107] S. Motsch, C. Schütz, P. H. Huy, *Systematic Evaluation of Sulfoxides as Catalysts in Nucleophilic Substitutions of Alcohols*. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 4541-4547, 10.1002/ejoc.201800907.
- [108] M. Stephan, B. Stute, E. von Lieres, T. J. J. Müller, *Consecutive Three-Component Synthesis of Phenothiazine-Based Merocyanines – Bayesian Optimization, Electronic properties, and DSSC Characteristics\*\**. *Eur. J. Org. Chem.*, n/a, e202200163, 10.1002/ejoc.202200163.
- [109] L. May, T. J. J. Müller, *Widely Electronically Tunable 2,6-Disubstituted Dithieno[1,4]thiazines—Electron-Rich Fluorophores Up to Intense NIR Emission*. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 12978-12986, 10.1002/chem.202000859.
- [110] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters*. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195, 10.1021/cr00002a004.
- [111] J. Shorter, *Die Hammett-Gleichung – und was daraus in fünfzig Jahren wurde*. *Chem. Unserer Zeit* **1985**, *19*, 197-208, 10.1002/ciuz.19850190604.
- [112] K. Prabakaran, R. Manivannan, H. Oh, C. Parthiban, Y.-A. Son, *Synthesis and characterisation of new acridine dye molecules combined UV absorber and exploring photophysical properties*. *Dyes Pigment.* **2021**, *192*, 109391, 10.1016/j.dyepig.2021.109391.
- [113] P. Prasher, M. Sharma, *Medicinal chemistry of acridine and its analogues*. *MedChemComm* **2018**, *9*, 1589-1618, 10.1039/C8MD00384J.
- [114] M. Wainwright, *Acridine—a neglected antibacterial chromophore*. *J. Antimicrob. Chemother.* **2001**, *47*, 1-13, 10.1093/jac/47.1.1.
- [115] M. Wainwright, *The use of dyes in modern biomedicine*. *Biotech. Histochem.* **2003**, *78*, 147-155, 10.1080/10520290310001602404.
- [116] B. Zhang, X. Li, B. Li, C. Gao, Y. Jiang, *Acridine and its derivatives: a patent review (2009 – 2013)*. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2014**, *24*, 647-664, 10.1517/13543776.2014.902052.
- [117] a) C. Brouillac, W.-S. Shen, J. Rault-Berthelot, O. Jeannin, C. Quinton, Z.-Q. Jiang, C. Poriel, *Spiro-configured dibenzosuberene compounds as deep-blue emitters for organic light-emitting diodes with a CIEy of 0.04*. *Mater. Chem. Front.* **2022**, *6*, 1803-1813, 10.1039/D2QM00287F; b) M. Sridharan, K. J. R. Prasad, *Novel 13H-indolo[3,2-c]acridines and Their Methyl Derivatives*. *J. Chem. Res.* **2007**, 2007, 164-169, 10.3184/030823407X198410.
- [118] a) M. S. Park, J. Y. Lee, *Indolo Acridine-Based Hole-Transport Materials for Phosphorescent OLEDs with Over 20% External Quantum Efficiency in Deep Blue and Green*. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 4338-4343, 10.1021/cm201634w; b) J.-A. Seo, M. S. Gong, J. Y. Lee, *Thermally stable indoloacridine type host material for high efficiency blue phosphorescent organic light-emitting diodes*. *Org. Electron.* **2014**, *15*, 3773-3779, 10.1016/j.orgel.2014.10.020; c) S. Thiery, D. Tondelier, B. Geffroy, O. Jeannin, J. Rault-Berthelot, C. Poriel, *Modulation of the Physicochemical Properties of Donor–Spiro–Acceptor Derivatives through Donor Unit Planarisation: Phenylacridine versus Indoloacridine—New Hosts for Green and Blue Phosphorescent Organic Light-Emitting Diodes (PhOLEDs)*. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10136-10149, 10.1002/chem.201600652.
- [119] Y. Wu, N. Li, F. Ni, W. Ning, A. Ying, H. Zhang, X. Gao, S. Gong, C. Yang, *Spiro[Acridine-Indoloacridine] Donor Based TADF Emitter with Near-Unity PLQY and Horizontal Dipole Orientation toward High-Efficiency OLEDs with Low Efficiency Roll-Off*. *Adv. Opt. Mater.* **2024**, *12*, 2301954, 10.1002/adom.202301954.
- [120] X. Bu, J. Chen, L. W. Deady, W. A. Denny, *Synthesis and cytotoxicity of potential anticancer derivatives of pyrazolo[3,4,5-kl]acridine and indolo[2,3-a]acridine*. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 175-181, 10.1016/S0040-4020(01)01119-X.

- [121] R. Meesala, R. Nagarajan, *A rapid and efficient entry to synthesis of quino and chromenocarbazoles via Ullmann–Goldberg condensation. Tetrahedron* **2009**, *65*, 6050-6056, 10.1016/j.tet.2009.05.061.
- [122] M.-M. Zhang, W. Wang, X.-S. Wang, *Three-Component One-Pot Synthesis of Indolo[3,4-a]acridine Derivatives with High Regioselectivity under Catalyst-Free Conditions. J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, E349-E353, 10.1002/jhet.1896.
- [123] D. Wang, Y. Wang, J. Zhao, L. Li, L. Miao, D. Wang, H. Sun, P. Yu, *A highly practical and convenient halogenation of fused heterocyclic N-oxides. Tetrahedron* **2016**, *72*, 5762-5768, 10.1016/j.tet.2016.07.083.
- [124] L. Onsager, *Electric Moments of Molecules in Liquids. J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1486-1493, 10.1021/ja01299a050.
- [125] T. Chamberlain, *Dioxazine Violet Pigments*, in *High Performance Pigments*, Wiley-VCH, **2009**, 185-194, 10.1002/9783527626915.ch12.
- [126] A. F. Burchat, J. M. Chong, N. Nielsen, *Titration of alkyllithiums with a simple reagent to a blue endpoint. J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281-283, 10.1016/S0022-328X(97)00143-5.
- [127] S. Pavelka, J. Kovar, *Syntheses and absorption spectra of some compounds with the berbine structure. Collect. Czech. Chem. Commun.* **1976**, *41*, 3654-3669.
- [128] O. N. Burov, M. E. Kletskii, N. S. Fedik, S. V. Kurbatov, A. V. Lisovin, *Experimental and quantum-chemical study of nucleophilic substitution mechanism in berberine. Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 997-1007, 10.1007/s10593-016-1810-1.