Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Synthese und Anwendungen photoschaltbarer molekularer Pinzetten auf Basis von Hemithioindigo

Thomas Anton Bartelmann

aus

München, Deutschland

2020

<u>Erklärung</u>

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Henry Dube betreut

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, 11.10.2020

Thomas Anton Bartelmann

Dissertation eingereicht am:14.10.20201. Gutachterin/ 1. Gutachter:Prof. Dr. Henry Dube2. Gutachterin/ 2. Gutachter:Prof. Dr. Konstantin KaraghiosoffMündliche Prüfung am:6.11.2020

"Insufficient facts always invite danger."

Spock, Star Trek

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater *Prof. Henry Dube* sehr dafür bedanken, mir das Vertrauen geschenkt zu haben eine Doktorarbeit unter seiner Anleitung zu erstellen. Dabei hat er mich auf vorzüglichste Weise unterstützt und stets inspirierende Worte gefunden. Es ist nicht selbstverständlich eine so nahe und aufmerksame Betreuung zu erhalten. Danke und möge stets ein heißer Earl Grey auf deinem Schreibtisch stehen.

Auch *Prof. Karaghiosoff* gilt mein Dank, der netterweise das Zweitgutachten übernommen hat. Vielen Danke dafür.

Franziska ohne dich wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. In jeder noch so unausstehlichen Laune von mir bist du geduldig gewesen und hast mich aus den zahlreichen emotionalen Löchern wieder herausgeholt. Ich weiß, dass auch für dich die vergangenen 4,5 Jahre anstrengend waren. Ich kann dir nicht genug danken. Ich liebe dich.

Meinen Eltern kann ich auch nicht genug danken! *Mama* und *Papa*, danke dass ihr es ermöglicht habt, dass ich überhaupt studieren konnte. Ohne eure emotionale Stütze hätte ich das Studium und die Promotion nicht geschafft. Ohne euch wäre das alles nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank gilt auch *Dr. Stephenson* der jede NMR-Messung möglich gemacht hat, obwohl sie ja eigentlich bereits im Ruhestand sind. Auch ein Dank an die anderen Mitarbeiter der Analytikabteilungen, sie machen einen guten Job.

Und nun zu euch: *Manuel, Monika, Kerstin, Ludwig, Stefan, Aaron, Nicolai, Christian, Edgar, Benjamin* und *Sandra*. Danke für diese Jahre voller Nonsens, französischen Namen, tollem Essen, alkoholreichem Trinken, gemeinsamen Schimpfen, spannenden und nervenaufreibenden Unternehmungen (*Chris* benimm dich endlich, das ist ja peinlich!), leidenschaftlichen Diskutieren und vielem anderen, was mir gerade nicht mehr einfällt. Ich habe nicht nur gute Kollegen, sondern Freunde gewonnen. *Ludwig* du warst sehr lange mein Benchkollege und ich hätte mir keinen besseren vorstellen können. Ich gehe stark davon aus wir beide Lottomillionäre werden (vtl. sollten wir mal anfangen zu spielen)! *Monika*! Du bist toller Mensch und eine herausragende Persönlichkeit. Geistige Grütze zu fabrizieren macht mit kaum jemand mehr Spaß. *Nicolai*, danke für das Aushalten meiner Launen und verqueren Gedanken. *Kerstin*,

herzlich willkommen im Club der zornigen Dissertationsbeender. An all die anderen Kollegen die nicht namentlich erwähnt wurden: Danke für eine großartige Zeit.

Für Franziska

und

meine Familie

Inhaltsverzeichnis

A	bkürzı	ingsv	verzeichnisVII
Z	usamn	nenfa	ssungXI
S	ummai	ту	XIV
1	Eir	leitu	ng1
1.1 Phote			toschalter1
	1.1	.1	Synthese und Photophysikalische Eigenschaften von Hemithioindigos
	1.1	.2	Anwendungen von Hemithioindigos
	1.1	.3	Orthogonales Schalten und simultan komplementäres Schalten
	1.2	Mo	lekulare Pinzetten
	1.2	.1	Aromatische Wechselwirkungen
	1.2	.2	Nichtschaltbare und schaltbare molekulare Pinzetten
	1.3	Licl	htgesteuerte Katalyse
2	Erg	gebni	sse und Diskussion molekularer Pinzetten basierend auf Hemithioindigo32
	2.1	Stru	kturelle Konzeption der molekularen Pinzetten 1 und 2
	2.2	Syn	these des komplementären molekularen Pinzettenpaars 1 und 2
	2.2	.1	Retrosynthese von 1 und 2
2.2.2		.2	Synthese von 1 und 2
	2.3	Syn	these von 24, 25 und 32
2.4 Synthese der Gäste 47 und 48		Syn	these der Gäste 47 und 48 51
2.5 Lichtgesteuerter Austausch von elektronenarmen aromatischen Gä		htgesteuerter Austausch von elektronenarmen aromatischen Gästen zwischen 1	
und 2 54		54	
	2.5	.1	Konformationsanalyse von 1 und 2 54
	2.5	.2	Photophysikalische Eigenschaften von 1 und 2 57
	2.5	.3	Thermische Stabilität von 1 und 2
	2.5	.4	Photoisomerisierung von 1 und 2 bei -30 °C
	2.5	.5	Bindungsstudien von 1 und 2 mit 4970

3	Ergebnisse und Diskussion molekularer Pinzette auf Basis von oxidiertem Hemithioindigo 94				
	3.1	Synthese der Sulfoxidpinzette 50	4		
	3.2	Kristallstrukturanalyse von 509	5		
	3.3	Konformationsanalyse von 50	7		
	3.4	Theoretische Beschreibung von Z-50 und E-50 10	0		
	3.5	Photophysikalische Eigenschaften von 50 10	1		
	3.6	Thermische Stabilität von 5010	15		
	3.7	Bindungsstudien von 50 mit 49 10	6		
	3.8	Theoretische Beschreibung von Z-50·4911	8		
	3.9	Bindungsstudien von 50 mit 51 12	0		
	3.10	Steuerung der Katalyseaktivität von Tropyliumtetrafluoroborat12	7		
4	4 Ergebnisse und Diskussion wasserlöslicher molekularer Pinzetten auf Basis von				
Η	emithi	oindigo14	2		
	4.1	Synthese wasserlöslicher Pinzetten14	.2		
4.1.1 Retrosynthese von wasserlöslichen molekularen Pinzetten		.2			
 4.1.2 Synthese von 69 4.1.3 Synthese von 73 und 65 		.2 Synthese von 69 14	.5		
		.3 Synthese von 73 und 65 15	0		
	4.1	.4 Synthese von 78 15	9		
	4.2	Kristallstrukturanalyse von 65 und 7316	0		
	4.3	Aggregationsverhalten von 6416	2		
	4.4	Photophysikalische Eigenschaften von 64 16	4		
	4.5	Bindungsstudien von 64 mit 80 und 81 16	6		
5	Au	sblick	1		
6	Exp	perimenteller Teil	5		
	6.1	Materialien17	5		
Chemikalien:			5		
	Säı	ılenchromatographie:17	5		

High performance Liquid Chromatography (HPLC):			175	
N	NMR Spektroskopie:			
N	Massenspektrometrie:			
τ	UV-Vis Spektroskopie:			
F	luores	szenzspektroskopie:	176	
E	Elemen	ntaranalysen:	176	
S	chmel	lzpunkt:	176	
I	Infrarotspektroskopie:			
Electronic circular dichroism (ECD) Spektroskopie:17				
E	Bestrah	nlungsexperimente:	177	
6.2	Me	essung des Photostationären Zustandes	177	
6.3	Job	Plot Analyse	177	
6.4	Me	essung von Extinktionskoeffizienten der Reinsubtanzen		
6	.4.1	Bestimmung der Extinktionskoeffizenten von 50	179	
6	.4.2	Bestimmung der Extinktionskoeffizenten von 1 und 2		
6	.4.3	Bestimmung der Extinktionskoeffizenten von 64		
6.5	NM	/IR Titration		
6	.5.1	Klassische Methode		
6	.5.2	Phototitration		
6	.5.3	Gastaustausch von 49 zwischen 1 und 2	192	
6.6	Flu	oreszenztitration	192	
6.7	6.7 Van't Hoff Analysis			
6.8	6.8 Bestimmung der thermischen Stabilität			
6.9	6.9 Messung des Reaktionsverlaufs aus Kapitel 3.10			
6.10	6.10 Theoretische Berechnungen			
6.1	1 S	Synthesevorschriften	199	

6.11.1 Synthese von 4-(3',5'-Dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(6-(3',5'-				
dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-				
ylidene)benzo[b]thiophen-3(2H)-on (1)				
6.11.2 Synthese von 7-(3',5'-Dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(6-(3',5'-				
di-methoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-				
ylidene)benzo[b]thiophen-3(2H)-on (2)				
6.11.3 Synthese von (3',5'-Dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)boronsäure (4) 204				
6.11.4 Synthese von 4-Bromo-2-(6-bromo-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-				
ylidene)benzo[b]thiophen-3(2H)-on (5)				
6.11.5 Synthese von 7-Bromo-2-(6-bromo-2,2-dimethly-2,3-dihydro-1H-inden-1-				
yliden)benzothiophen-3(2H)-on (6)				
6.11.6 Synthese von 4-Brom-3',5'-dimethoxy-3,5-dimethyl-1,1'-biphenyl (7)				
6.11.7 Synthese von 4-Bromobenzo[b]thiophen-3(2H)-on (10)				
6.11.8 7-Brombenzo[b]thiophen-3(2H)-on (11)				
6.11.9 Synthese von 6-Bromo-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (12)				
6.11.10 2-((3-Bromophenyl)thio)essigsäure (13)				
6.11.11 Synthese von 2-((2-Bromphenyl)thio)essigsäure (14)				
6.11.12 Synthese von 4-Brom-2-(5-brom-2-methoxybenzylidene)-7-				
iodobenzo[b]thiophen-3(2H)-on (24)				
6.11.13 Synthese von 4-Brom-2-(5-brom-2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzyliden)-7-				
chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on (25)				
6.11.14 Synthese von 5-Brom-2-iodphenylmercaptoessigsäure (26)				
6.11.15 Synthese von 5-Brom-2-chlorphenylmercaptoessigsäure (27)				
6.11.16 Synthese von 5-Brom-2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzaldehyd (31) 220				
6.11.17 Synthese von 4-bromo-2-(6-bromo-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-				
ylidene)-7-methylbenzo[b]thiophen-3(2H)-on (32)				
6.11.18 Synthese von O-(5-bromo-2-methylphenyl) dimethylcarbamothioat (34) 222				
6.11.19 Synthese von S-(5-bromo-2-methylphenyl) dimethylcarbamothioate (35) 223				

6.11.20	Synthese von 2-((5-bromo-2-methylphenyl)thio)essigsäure (36) 224			
6.11.21	Synthese von 7,7'-((Ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(1H-			
isochrome	no[6,5,4-def]isoquinolin-1,3,6,8(7H)-tetraon (37)			
6.11.22	Synthese von substituierten 3-(R-oxy)anilinen (40) (41) (42) 226			
6.11.23	Synthese von substituierten N-Boc-3-(R-oxy)anilinen (44) (45) (46) 227			
6.11.24	Synthese von 7,7' ((ethan 1,2 diylbis(oxy))bis(ethan 2,1 diyl)) bis(2			
(3(allyloxy	y)phenyl) benzo[Imn][3,8]phenan-throlin-1,3,6,8(2H,7H)tetraon) (47) 229			
6.11.25	Synthese von 7,7' ((Ethan 1,2 diylbis(oxy))bis(ethan 2,1 diyl))bis(2 (3 (pent 4			
en 1 yloxy	phenyl)benzo[Imn][3,8] phenan-throlin-1,3,6,8(2H,7H)tetraon) (48) 230			
6.11.26	7-(3',5'-dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(6-(3',5'-dimethoxy-			
3,5-dimeth	nyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-			
ylidene)be	nzo[b]thiophen-3(2H)-one 1-oxide (50)			
6.11.27	Synthese von Natrium 2-(azidomethyl)-2-((sulfonatooxy)methyl)propane-1,3-			
diyl bis(su	lfat) (60)			
6.11.28	Synthese von 2-(Azidomethyl)-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (62) 234			
6.11.29	Synthese von 4-Brom-2-(5-brom-2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzyliden)benzo[b]			
thiophen-3	8(2H)-on (63)			
6.11.30	Synthese von 4'-(2-(6-(3,5-dimethyl-4'-(phosphonooxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-			
2,2-dimeth	nyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-3-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-7-			
yl)-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl dihydrogenphosphat (64)				
6.11.31	Synthese von-(4'-hydroxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(6-(4'-			
hydroxy-3	,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-			
ylidene)benzo[b]thiophen-3(2H)-on (65)				
6.11.32	4-(4'-hydroxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(6-(4'-hydroxy-3,5-			
dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-			
ylidene)be	nzo[b]thiophen-3(2H)-on (73)			
6.11.33	Synthese von 4'-Brom-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl acetat (74) 240			
6.11.34	Synthese von 4'-Brom-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-ol (75)			
6.11.35	Synthese von 3',5'-Dimethyl-4'-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-			
[1,1'-biphenyl]-4-yl acetat (76)				

6.1	1.36	Synthese	von 4'-(2-(6-(4'-((diethoxypl	nosphoryl)oxy)-3,5-din	nethyl-[1,1'-
bipl	biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-3-oxo-2,3-					
dihy	dihydrobenzo[b]thio phen-7-yl)-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl diethylphosphat (77)					
		244				
6.11	1.37	Synthese voi	n 4-bromo-	7-methylbenzo[b]thi	ophen-3(2H)-on	
6.1	1.38	Synthese vor	n Methyl-a	cetyl-D-lysinat (78)		
6.11	1.39	Synthese vor	n Methyl N	¹² -acetyl-N ⁶ -Cbz-D-l	ysinat (80)	
6.1	1.40	Synthese	von	N,N,3',5'-tetram	ethyl-4'-(4,4,5,5-tetram	ethyl-1,3,2-
diox	xaborc	lan-2-yl)-[1,1	'-biphenyl]	-4-amin (82)		
6.11.41 Synthese von 3',5'-dimethyl-4'-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-y			orolan-2-yl)-			
[1,1'-biphenyl]-4-amin (83)24						
6.11	1.42	Synthese vor	n 4'-brom-1	N,N,3',5'-tetramethyl	-[1,1'-biphenyl]-4-ami	n (85) 250
6.11	1.43	Synthese voi	n 4'-bromo	-3',5'-dimethyl-[1,1'-	biphenyl]-4-amine (87)
6.12	Kri	stallstrukturda	aten			
6.13 XYZ Koordinaten der berechneten Strukturen im Grundzustand						
Lite	Literatur					

7

Abkürzungsverzeichnis

4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
a.u.	willkürliche Vergleicheinheit (engl. arbitrary unit)
Äquiv.	Äquivalente
Ar	Aryl
B ₂ pin ₂	Bispinakolatodiboron
ber	berechnet
Boc	tert-Butyloxycarbonyl
BuLi	Butyl-Lithium
c	Konzentration
X	Umsatz
cal	Kalorie
Cbz	Benzyloxycarbonyl-Gruppe
<i>c</i> -Hex	Cyclohexan
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett
DASA	Donor-Akzeptor-Stenhouse-Addukt
DBI	Doppelbindungsrotation
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DME	Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethyformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Ε	entgegengesetzt
ε	molarer Extinktionskoeffizent
EBR	Einzelbindungsrotation
ECD	elektronischer circular Dichroismus (engl. electronic circular dichroism)
EDG	elektronenschiebende Gruppe (engl. electron donating group)
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
ESP	Elektrostatische Potential Oberfläche
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat, Essigsäureethylester

EWG	elektronenziehende Gruppe (engl. electron withdrawing group)
G	Gast (engl. guest)
gef.	gefunden
Н	Wirt (engl. Host)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR	Hochauflösend (engl. high resolution)
HTI	Hemithioindigo
<i>i</i> -Hex	Isomerengemisch verschiedener Hexane
i-Prop	2-Propanol, <i>Iso</i> propanol
IR	Infrarot
ITC	Isothermale Titrationskalorimetrie
J	Kopplungskonstante
k	Geschwindigkeitskonstante
Κ	Gleichgewichtskonstante
L	Ligand
LED	Leuchtdiode (engl. light-emitting diode)
Μ	Molar, mol/L
М	linksdrehende Helix
m	medium
Μ	molare Masse
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeI	Iodmethan
MS	Massenspektrometrie
n.b.	nicht bestimmt
NMR	Nuclear magnetic resonance
NP	Normalphase (engl. normal phase)
NTCDA	1,4,5,8-Naphthalenetetracarboxylicdianhydrid
OTf	Trifluoromethanesulfonat
Р	rechtsdrehende Helix
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
PSS	photostationärer Zustand (engl. photostationary state)
quant.	quantitativ
R	Rest

R	allgemeine Gaskonstante
$R_{ m f}$	Retentionsfaktor
RP	Umkehrphase (engl. reversed phase)
RT	Raumtemperatur
s	stark
s	Singulett
sh.	Schulter
Smp.	Schmelzpunkt
Т	Temperatur
t	Triplett
TBDPS	tert-butyl-diphenyl-silyl
tBu	tertbutyl
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TICT	twisted intramolecular charge transfer
UV	Ultraviolett
V	Volumen
Vis	Sichtbar
VS	sehr stark
W	schwach
Х	Halogenatom
Ζ	zusammen
Zers.	zersetzt

Publikationen:

- S. Wiedbrauk, <u>T. Bartelmann</u>, S. Thumser, P. Mayer, H. Dube, Simultaneous complementary photoswitching of hemithioindigo tweezers for dynamic guest relocalization *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1456.
- <u>T. Bartelmann</u>, Prof. Dube, "Indigoids"-Kapitel in *Molecular Photoswitches*. *Chemistry, Properties, and Applications* (in Vorbereitung)
- <u>T.Bartelmann</u>, Peter Mayer, Prof. Dr. Henry Dube, Sulfoxide Hemithioindigo Tweezers
 Enhancing Performance of Light Addressable Capture and Release (eingereicht)

Konferenzbeiträge:

- International Bunsen discussion Meeting Chiroptical Systems CHIROPTICS 2017 in München -Posterpräsentation: Photoswitches for applications – Hemithioindigo property tuning
- 26. Lecture Conference on Photochemistry 2018 in München –
 Posterpräsentation: Simultaneous complementary photoswitching of hemithioindigo tweezers for dynamic guest relocalization
- SFB 749 Meeting 2019 in Venedig -Posterpräsentation: Simultaneous complementary photoswitching of hemithioindigo tweezers for dynamic guest relocalization

Zusammenfassung

Diese Dissertation befasst sich mit der Synthese und Anwendung von photoschaltbaren molekularen Pinzetten auf der Basis von Hemithioindigo. Dabei wurden große Fortschritte in der Integration von molekularen Pinzetten in komplexe chemische Systeme und der Steuerung dieser Systeme gemacht. Im Wesentlichen gliedert sich die Arbeit in drei Teile:

- Die Integration von zwei photoschaltbaren molekularen Pinzetten in das erste funktionierende simultan komplementäre Photoschaltersystem.
- Die Verbesserung der Eigenschaften einer photoschaltbaren molekularen Pinzette und die lichtgestützte Steuerung der Katalyseaktivität von Tropyliumtetrafluoroborat durch diese.
- Die Synthese einer photoschaltbaren wasserlöslichen molekularen Pinzette und deren Fähigkeit biologisch relevante Moleküle zu binden.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit *Dr. Sandra Wiedbrauk* und *Stefan Thumser* ein simultan komplementäres molekulares Pinzettenpaar synthetisiert und untersucht. Die molekularen Pinzetten 1 und 2 (Abbildung 1) besitzen das gleiche HTI-Chromophor als Spacer für die Bindungsstellen der Pinzetten. Der Unterschied der Pinzetten liegt darin, an welchen Positionen die Bindungsstellen an den HTI angebracht sind. Durch die unterschiedlichen Substitutionsmuster von 1 und 2 befinden sie sich in entgegengesetzten Bindungsmodi, bei gleicher Konfiguration des Chromophores. *Z*-2 ist die bindende Konfiguration von 2, bei 1 ist dies *E*-1. Beide Pinzetten können mit Licht der gleichen Wellenlänge vom *Z*-Isomer ins *E*-Isomer geschaltet werden und umgekehrt. Da sowohl *E*-1 als auch *Z*-2 hohe Bindungsaffinität zu elektronenarmen aromatischen Gästen besitzen, jedoch keine Bindungsaffinitäten in den offenen *Z*-1 und *E*-2 aufweisen, ist es möglich durch nur zwei externe Stimuli (435 nm für die *Z*/*E*-Photoisomerisierung und 530 nm für die *E*/*Z*-Photoisomerisierung) das Gastmolekül zwischen den beiden Pinzetten auszutauschen.

Zusammenfassung



Abbildung 1: Verbindungen 1 und 2 sind ein simultan komplementär photoschaltbares Pinzettenpaar.
Es sind nur zwei externe Stimuli 435 nm für die Z/E Photoisomerisierung und 530 nm für die E/Z Photoisomerisierung) nötig um das Gastmolekül zwischen ihnen auszutauschen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit konnten die Eigenschaften der Pinzette **2**, durch Oxidation des Schwefelatoms zum Sulfoxid erheblich verbessert werden. Sowohl die Isomerenausbeuten in den jeweiligen photostabilen Zuständen (PSS) als auch die thermische Stabilität des metastabilen *E*-Isomers von **50** wurden deutlich erhöht. Auch die Bindungsstärke zu 9-Dicyanomethylen-2,4,7-trinitrofluoren konnte durch die Oxidation sehr verbessert werden. Des Weiteren war es möglich, durch die verbesserten Eigenschaften von **50** die Katalyseaktivität von Tropyliumtetrafluoroborat zu steuern (Abbildung 2). Hier bindet sowohl das *Z*- als auch das *E*-Isomer den Gast gleich stark. Im *Z*-Isomer schirmt **50** den Katalysator jedoch vermutlich sterisch ab. Die Katalyseaktivität von Tropyliumtetrafluoroborat, in der Acetalisierung von Benzaldehyden wird dadurch stark gedrosselt. Die Aktivität von Tropyliumtetrafluoroborat, gebunden an das offene *E*-Isomer wird aber nicht beeinflusst (Abbildung 2). So ist es möglich die Aktivität, abhängig von der Isomerenform von **50** um mehr als die Hälfte zu reduzieren.



Abbildung 2: Steuerung der Katalyseaktivität von Tropyliumtetrafluoroborat durch **50**. Beide Isomere von **50** binden Tropyliumtetrafluoroborat, das Z-Isomer schirmt Tropyliumtetrafluoroborat jedoch vermutlich sehr viel stärker ab, so dass dessen Katalyseaktivität deutlich gedrosselt wird.

Im dritten Teil der Dissertation wurde eine photoschaltbare wasserlösliche molekulare Pinzette synthetisiert, mit welcher es möglich war, selektiv die Aminosäure Lysin zu binden. Zur Erhöhung der Hydrophilie wurden zwei Monophosphorsäureester in die Struktur von **2** eingeführt. Durch Esterhydrolyse war es möglich vier negative Ladungen in das Molekül einzubringen und somit Wasserlöslichkeit zu erreichen. Die Photoschaltbarkeit des HTI-Grundchromophors in Wasser und Phosphatpuffer konnte dabei erhalten werden, wobei jedoch reduzierte Isomerenausbeuten (im Vergleich zum Phosphorsäureesterderivat in organischen Lösungsmitteln) in den PSSs beobachtet wurden. Es konnte auch gezeigt werden, dass es möglich ist Chiralität in der, an sich nicht chiralen, Pinzette zu induzieren. Dies gelang sowohl mit dem L- als auch mit dem D-Enantiomer von Lysin und zeigte sich durch neu entstehende rotverschobene Signale in den ECD Spektren des Komplexes aus der Pinzette und Lysin.

Zusammengefasst konnten große Fortschritte in der lichtgesteuerten supramolekularen Chemie gemacht werden, obwohl das Potential der vorgestellten molekularen Pinzetten nur zu einem Teil ausgereizt wurde. Sowohl bei der Steuerung von Katalysatoren als auch am Schnittpunkt zwischen Chemie und Biologie wurden erste vielversprechende Erkenntnisse gewonnen, bei welchen es sich lohnt, die Forschung zu intensivieren und Details noch tiefgründiger zu erfassen. Die gewonnen Erkenntnisse können der Anfang und die Basis vielversprechenderer Forschungen auf dem Gebiet der lichtgesteuerten supramolekularen und biologischen Chemie sein.

Summary

This Thesis investigates the synthesis and application of photoswitchable molecular tweezers based on hemithioindigo. Great progress was made by integrating these molecular tweezers into complex chemical systems and the control of these systems. This thesis is structured into three parts:

- The integration of two photoswitchable molecular tweezers into the first working simultaneous complementary supramolecular system of photoswitches.
- The improvement of the properties of one of the before mentioned photoswitchable molecular tweezers and its use as a control element for the catalytic activity of tropylium tetrafluoroborate.
- The synthesis of a water-soluble photoswitchable molecular tweezers and its ability to bind biologically relevant molecules.

The first part of this thesis was conducted in cooperation with *Dr. Sandra Wiedbrauk* and *Stefan Thumser* and covers the synthesis and the analysis of a simultaneous complementary pair of molecular tweezers. The molecular tweezers **1** and **2** (Figure 1) are based on the same HTI chromophore, used as spacer unit to separate their binding sites. The difference of the tweezers lies in the attachment points of the binding site to the HTI chromophore. Due to the different substitution patterns of **1** and **2**, they are in opposite binding modes, although the core chromophore has the same configuration. *Z*-**2** is the binding configuration of **2**, whereas **1**'s binding state is the *E*-isomer. Both tweezers can be operated with light of the same wavelength for the *E/Z* isomerization and the *Z/E* isomerization. Because *E*-**1** as well as *Z*-**2** shows high binding affinity to electron poor aromatic guest molecules, but no affinity in their opposite open configurations, it is possible to shuttle a guest molecule between the tweezers with only two external stimuli (435 nm for the *Z/E* isomerization 530 nm *E/Z* isomerization).

Zusammenfassung



Figure 1: **1** and **2** are a pair of simultaneous complementary photoswitchable tweezers. Only two external stimuli are necessary to shuttle a guest molecule between the (435 nm for the Z/E isomerization 530 nm E/Z isomerization).

In the second part of the thesis important properties of tweezers 2 could be improved significantly by oxidizing the sulfur atom to the sulfoxide. The isomeric yield in the corresponding PSS as well as the thermal stability of the metastable *E* isomer of **50** were improved strongly. The binding affinity of *Z*-**50** to 9-Dicyanomethylene-2,4,7-trinitrofluorene could be enhanced drastically by the oxidation, too. Due to these improved properties it was possible to gain control over the catalytic activity of tropylium tetrafluoroborate with **50**. **50** can bind tropylium tetrafluoroborate with the same binding affinities in its *E* isomeric form as in its *Z* isomeric form. Differently to the *E* isomer, the *Z* isomer probably shields tropylium tetrafluoroborate in the acetalization of benzaldehydes is consequently reduced by *Z*-**50**. The activity of tropylium tetrafluoroborate, bound to *E*-**50** is not affected by the tweezer at all. In this way it was possible to reduce the activity of tropylium tetrafluoroborate depending on the isomeric state of **50** by over 50 %.



Figure 2: The catalytic activity of tropylium tetrafluoroborate can be controlled by **50**. Both isomeric forms of **50** bind tropylium tetrafluoroborate equally. But *Z*-**50** probably shields tropylium tetrafluoroborate sterically much more effectively, leading to a reduced catalytic activity

In the third part of this thesis a water-soluble photoswitchable molecular tweezers was synthesized, which can bind the amino acid lysine. In order to increase hydrophilicity of **2** two phosphoric acid monoesters were introduced into the molecule. By hydrolysis of the esters it was possible to introduce four negative charges into the molecule to achieve water solubility. It was still possible to switch the HTI core chromophore in water and phosphate buffer, but with reduced isomeric yield in the respective PSSs compared to the phosphoric ester in organic solvents. It could also be shown that it is possible to induce chirality in the tweezers, which does not contain any chiral information itself. This was shown by new and red-shifted mirroring ECD signals of the D-lysine and L-lysine complex with the tweezers.

Summarizing, outstanding progress was made in the field of light controlled supramolecular chemistry, even though the capabilities of the shown tweezers was not used to their full potential. Promising first results were obtained in the control of catalysts as well as in the intersection of chemistry and biology. Starting from these results it is worth to intensify this research field and analyze the systems even more detailed. Consequently, this could be the starting point and the basis of ambitious research in the field of light controlled supramolecular and biological chemistry.

1.1 Photoschalter

In den Naturwissenschaften gibt es ein großes Bestreben chemische Prozess präzise zu steuern, denn wenn es möglich ist diese zu steuern, ist es auch möglich diese detaillierter zu untersuchen und zu verstehen. Aus diesem Grund haben molekulare Photoschalter in den letzten Jahren große Aufmerksamkeit in der Chemie erregt. Das Phänomen der Photoschaltbarkeit von Molekülen ist dabei schon sehr viel älter als die Aufmerksamkeit, die diese Eigenschaft mancher Moleküle in den letzten Jahren auf sich gezogen hat. So berichtete bereits *Fritsche* 1867 von einer Tetracenlösung, die sich reversibel im Sonnenlicht entfärbte und im Dunklen wieder orange wurde¹. Der Ausdruck Photochromie für diese, photoinduzierte reversible Farbänderung wurde jedoch erst 1950 von *Hirschberg* das erste Mal verwendet ² und in den folgenden Jahrzenten untersucht. 2016 wurde schließlich *Feringa* mit dem Chemie Nobel Preis für seine Beiträge zu photobetriebenen molekularen Motoren, eine komplexere Form von Photoschaltern, ausgezeichnet.

Durch Photoschalter ist es möglich chemische Prozesse lichtgesteuert zeitlich und räumlich aufzulösen, wie es durch keinen anderen externen Stimulus möglich ist. Photoschalter sind Moleküle, in welchen durch die Absorption von Licht einer bestimmten Wellenlänge Umwandlungen ausgelöst werden, die zu einer veränderten Form des Moleküls führen. Dabei kann generell in zwei Klassen von Photoschaltern unterschieden werden, Schalter, die unter Bestrahlung ihre Konformation ändern und Schalter in welchen, lichtinduziert, Bindungen gebrochen oder neu geknüpft werden.



Abbildung 3: Beispiele für photoschaltbare Moleküle. Links: Stilben und Azobenzol führen lichtinduzierte Doppelbindungsisomerisierungen aus, welche ein reversibles Schalten, zwischen dem *E*- und dem *Z*-Isomer ermöglicht. Rechts: Bei Spiropyran und Dithienlylethen werden lichtinduziert Bindungen reversibel geknüpft bzw. gebrochen.

Für beide Klassen gibt es zahlreiche Beispiele, wie z.B. Azobenzol³ und Stilben⁴, deren zentrale Doppelbindung isomerisiert werden kann, oder Spiropyrane⁵ und Dithienylethen⁶, welche photoinduziert zyklisiert werden können (Abbildung 3). Diese genannten Beispiele haben jedoch einen entscheidenden Nachteil. Um eine Isomerisierung auszulösen oder eine neue Bindung zu knüpfen ist sehr energiereiches Licht aus dem ultravioletten (UV) Bereich des elektromagnetischen Spektrums nötig. Eine Anwendung in z.B. biologischen Systemen ist somit, auf Grund des schädlichen Charakters dieses Wellenlängenbereichs nicht erfolgversprechend. Deshalb sind Photoschalter wünschenswert, bei welchen es möglich ist diese Prozesse mit Licht aus dem sichtbaren und somit für biologische Systeme unschädlichen Bereich des elektromagnetischen Spektrums zu induzieren.⁷⁻¹² Hierfür bieten sich indigoide Photoschalter besonders gut an ¹³⁻¹⁵, und unter diesen nimmt besonders Hemithioindigo (HTI) eine besondere Stellung ein.¹⁶

1.1.1 Synthese und Photophysikalische Eigenschaften von Hemithioindigos

HTIs sind Photoschalter, die sich strukturell aus einem Thioindigofragment und einem Stilbenfragment zusammensetzen, welche durch eine zentrale Doppelbindung miteinander verbunden sind (Abbildung 4). Erstmals strukturell beschrieben wurden HTIs 1906 von *Friedländer*¹⁷, welcher die photoisomerisierbaren Eigenschaften von HTIs jedoch noch nicht erkannte.



Abbildung 4: Struktur von HTI, bestehend aus einem Thioindigo- und einem Stilbenfragment. Eine Isomerisierung zwischen dem *E*- und dem *Z*-Isomer ist mit sichtbarem Licht möglich.

Synthetisch sind HTIs auf viele verschiedene Wege herstellbar.¹⁸ Einfache HTIs, mit einem Wasserstoffatom als Substituenten an der Doppelbindung lassen sich durch Kondensation eines Benzothiophenons und einem Benzaldehyd (Schema 1a), mit sehr guten Ausbeuten synthetisieren. Dabei gibt es verschiedenste Möglichkeiten das Benzothiophenon herzustellen und somit auch eine Vielzahl an Möglichkeiten der Substitution des Thioindigofragments.¹⁹⁻²⁶ Steigt jedoch der sterische Anspruch des Stilbenfragments (z.B. Verwendung eines Indanons) sind bereits sehr viel harschere Bedingungen, wie der Einsatz von Lewis-Säuren wie BF3·Et2O ²⁷oder BCl₃ ²⁸ für die Synthese von HTIs nötig (Schema 1a). Steigt der sterische Anspruch des Stilbenfragments noch weiter, etwa durch ein iPropyl-Substitution an der 7-Position des Indanons, ist die Synthese eines HTIs durch Kondensation nicht mehr möglich. Hier muss auf einen von Huber et al. entwickelten vierstufigen Syntheseweg zurückgegriffen werden, in welchem der sterische Anspruch des Systems stufenweise erhöht wird (Schema 1b).²⁹ Eine Substitution des Doppelbindungswasserstoffatoms ist auch nicht leicht durchführbar, denn die Kondensation eines Benzothiophenons mit einem Keton, anstatt einem Aldehyd ist in den meisten Fällen nicht direkt möglich. Derartige HTIs sind jedoch, ausgehend von chlorierten HTIs, durch Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen nach einer Methode von Gerwien et al. synthetisierbar (Schema 1c).³⁰



Schema 1: Möglichkeiten der Synthese von HTIs. a) Synthese von HTIs durch Kondensation eines Benzothiophenons mit entweder einem Benzaldehyd (Basen oder Säure katalysiert) oder einem Indanon (katalysiert durch die Lewis-Säure BF₃·Et₂O oder BCl₃)
b) Synthese von HTIs mit hohem sterischem Anspruch, durch einen vierstufigen Syntheseweg, mit stufenweisem Aufbau von Sterik nahe der zentralen Doppelbindung.
c) Synthese von doppelbindungssubstituierten HTIs, mittels Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen.

Die photoisomerisierbaren Eigenschaften von HTIs wurden erst 1961 von Izmail'skii und Mostoslavskii entdeckt.³¹ Sie zeigten, dass es möglich ist HTIs mit Wellenlängen größer 400 nm vom thermodynamisch stabilen Z-Isomer in das metastabile E-Isomer zu überführen. Eine Rückisomerisierung ist mit Wellenlängen größer 500 nm oder auf thermischen Weg zu erreichen. Hierbei ist besonders die hohe thermische Bistabilität von HTI hervorzuheben. Durch eine Barriere von $\Delta G^* > 27$ kcal/mol zwischen dem *E*- und dem *Z*-Isomer, können Halbwertszeiten von über $t_{1/2} > 80$ d erreicht werden, was einen großen Vorteil gegenüber anderen Photoschaltern, wie z.B. Azobenzol ($\Delta G^* < 25 \text{ kcal/mol}^{32}$) darstellt. Der Schaltprozess kann viele tausend Male wiederholt werden, bevor eine Zersetzung des HTI zu beobachtbar ist.³³ Die photoinduzierten Isomerisierungen sind dabei oft mit hohen Isomerenausbeuten in den jeweiligen photostationären Zuständen (photostationary state, PSS) verbunden. Für hohe Isomerenausbeuten gibt es grundlegend zwei Eigenschaften bei Photoschaltern, die zu einer effizienten Photoisomerisierung führen. Eine ausgeprägte Photochromie und eine stark unterschiedliche Isomerisierungsquantenausbeute, die vor allem bei Derivaten mit sehr ähnlichen Absorptionskoeffizienten der beiden Isomere ausschlaggebend ist. Bei HTIs trifft dies beides zu. So liegt das Maximum des $S_0 \rightarrow S_1$ Übergangs des E-Isomers bei unsubstituiertem HTI um 24 nm bathochrom gegen das Z-Isomer verschoben (Abbildung 5 a). Es ist also möglich gezielt die einzelnen Isomere, durch die Verwendung einer bestimmten Wellenlänge anzuregen, um die Isomerisierung zu induzieren. Dabei ist es möglich 94 % des *E*-Isomers im PSS nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 420 nm zu erzeugen und auch quantitativ durch eine Wellenlänge von 505 nm zurück in den Z-Zustand zu gelangen. Die Absorptionsbanden können durch para-Substitution des Stilbenfragments mit stark elektronenschiebenden Substituenten noch weiter bathochrom verschoben werden, sodass das Absorptionsmaximum des Z-Isomers bei bis zu 500 nm liegt. Hierbei sinkt die thermische Barriere drastisch, dies wiederum kann jedoch mit einem elektronenschiebenden Substituenten in para-Position zum Schwefel des Thioindingofragments ausgeglichen werden. Somit sind thermisch stabile HTI-Photoschalter möglich, die nahe des biooptischen Fenster (650 nm-1100 nm) schalten.³⁴ Die Quantenausbeuten der Isomerisierungen von unsubstituierten HTI unterscheiden sich dabei erheblich. Ist sie für die Z/E-Isomerisierung mit 23 % noch gut, so fällt sie in E/Z-Richtung auf 5 %. Der Isomerisierungsprozess ist ein sehr schneller Prozess, der auf einer pikosekunden-Zeitskala abläuft und ausführlich mittels zeitausgelöster Spektroskopie durch Zinth und Rück-Braun und durch theoretische Rechnungen von de Vivie-Riedle erforscht wurde.35-37

Einleitung



Abbildung 5: a) Extinktionskoeffizienten der Doppelbindungsisomere des unsubstituierten HTIs.
 Das Maximum des *E*-Isomers ist um 24 nm, gegenüber dem des *Z*-Isomers
 bathochrom verschoben. b) Energieschema und Ablauf der *Z-E*-Isomerisierung von HTIs.

Bei der Z/E-Photoisomerisierung erreicht das Molekül, nach der Photoanregung des Z-Isomers in den *Frank-Condon* Bereich (FC) schnell (2-4 ps) das lokale S₁-Minimum (Abbildung 5b). Dabei erreicht der Torsionswinkel um die zentrale Doppelbindung nahezu 90°. An diesem Punkt mischen der S₁ und der S₂ Zustand, sodass nach der Überwindung einer, für die Isomerisierung geschwindigkeitsbestimmenden, Barriere zwischen diesen Zuständen das Molekül durch eine konische Durchschneidung zwischen dem S₂ und S₀ Zustand in den S₀

Grundzustand zurückfällt. Auf der Potentialoberfläche des So-Grundzustandes entscheidet sich dann ob die weiteren 90°, die für eine vollständige Isomerisierung zum E-Isomer nötig sind vollführt werden, oder ob der HTI zurück in das Z-Isomer fällt. Die E/Z-Isomerisierung läuft sehr ähnlich ab, nur dass das HTI im S₁-Zustand des E-Isomers fast barrierelos zurück in den Grundzustand gelangen kann, bevor die 90°-Drehung der Doppelbindung stattfindet und somit eine Isomerisierung verhindert wird. Dies erklärt auch die geringen Quantenausbeuten dieser Isomerisierungsrichtung. Neben der Aufklärung des Photoisomerisierungsmechanismus wurden in den letzten Jahren weiter mechanistische Studien über die photophysikalischen Eigenschaften von HTI-Photoschaltern in der Gruppe von Dube angestellt. Dabei konnte gezeigt werden, dass es bei HTIs mit starken Elektronendonoren am Stilbenfragment, welches gleichzeitig, bedingt durch sterische Abstoßung aus der Eben des Thioindingofragments herausgedreht ist, möglich ist, die Bewegung, die das Molekül nach Photoanregung ausführt durch das Lösungsmittel zu bestimmen.³⁸⁻³⁹ Durch Ausbildung eines sehr polaren TICT Zustandes (twisted intramolecular charge transfer) wird nach Lichtabsorption nicht die zentrale Doppelbindung isomerisiert, sondern das Stilbenfragment um die Einfachbindung, orthogonal zur Thioindigo Ebene gedreht. Dieser TICT Zustand kann durch polare Lösungsmittel stabilisiert werden, sodass keine Photoisomerisierung der Doppelbindung mehr zu beobachten ist. In apolaren Lösungsmitteln liegt dieser Zustand energetisch so ungünstig, dass er nicht populiert wird und somit wieder die Photoisomerisierung um die Doppelbindung stattfindet.

Durch eine gezielte Substitution des HTI Grundkörpers konnte der Beweis für eine lange postulierte, aber nie direkt nachgewiesene Photoreaktion, den sogenannten HULA twist erbracht werden. Diese Reaktion, von Liu und Asato 1985 vorgeschlagen, stand lange zur Diskussion die elementare Photoreaktion von Retinal, im Prozess des menschlichen Sehens zu sein, konnte jedoch nie direkt bewiesen werden.⁴⁰ Die Analyse von entsprechend substituierten HTIs zeigte, dass diese ein reale Photoreaktion ist und somit auch im Retinal stattfinden könnte.41 Beim HULA twist handelt es sich um eine gleichzeitige Doppelbindungisomerisierung (DBI) und Einzelbindungsrotation (EBR) zweier direkt benachbarter Bindungen. Bei dem in Abbildung 6 gezeigten HTI handelt es sich dabei um die simultane DBI um die zentrale Doppelbindung und die EBR zwischen der zentralen Doppelbindung und dem Phenylring des Stilbenfragments. In unsubstituierten HTIs ist eine Unterscheidung der Isomerisierungsprodukte einer DBI und eines HULA twist, auf Grund der geringen Barriere der EBR und der fehlenden Stereoinformation, um diese unterscheidbar zu machen nicht möglich. Die Substitution des Doppelbindungswasserstoffatoms durch ein tBu-Gruppe, einem ortho-Methoxysubstituenten am Stilbenfragment und Oxidation des Schwefels

zum Sulfoxid lösen diese Probleme. Es entstehen vier thermisch stabile Atropisomere (zwei für das Z-Isomer und zwei für das *E*-Isomer), deren sowohl thermische als auch photochemische Umwandlung ineinander, durch ¹H-NMR-Spektroskopie nachvollzogen werden kann.



Abbildung 6: Mögliche Isomerisierungsreaktionen von doppelbindungssubstituierten HTIs, nach Bestrahlung mit Licht. EBR = Einzelbindungsrotation, DBI = Doppelbindungsisomerisierung.

1.1.2 Anwendungen von Hemithioindigos

Wie bereits in Kapitel 1.1.1 erwähnt, zeichnen sich HTIs dadurch aus, dass sowohl die Z/E- als auch die E/Z-Isomerisierung mit sichtbarem Licht induziert werden kann. Demnach sind sie für auf biologische Anwendungen, Grund des unschädlichen Charakters dieses Wellenlängenbereichs prädestiniert. Erste Erfolge in diesem Bereich wurden von den Gruppen Woolley und Rück-Braun durch HTI-basierte photoschaltbare Gramicidin Kanäle erzielt.⁴² Der Gruppe um Rück-Braun gelang es außerdem den ersten Inhibitor, auf Basis eines HTI Photoschalters zu synthetisieren. Dabei zeigte der Photoschalter (Abbildung 7), abhängig von seiner Isomerenkonfiguration höhere oder niedrigere Affinität für Lipoxygenase LOX-12/15.43 Während das *E*-Isomer eine große Affinität aufweist, wird das *Z*-Isomer nur schwach gebunden.



Tubulin Inhibitor

Abbildung 7: Biologische Anwendung von HTIs, in welchen die geometrische Änderung des HTIs zu unterschiedlichen Bindungsaffinitäten mit einem Protein führt. Links: HTI zu isomerenformabhängigen Inhibierung von Lipoxygenase LOX-12/15. Rechts: HTI zur isomerenformabhängigen Inhibierung von Tubulin.

2019 zeigte Thorn-Seshold, dass eine Inhibierung von Tubulin durch ein HTI-Photoschalter (Abbildung 7) möglich ist und somit Kontrolle über die Mikrotubuli Depolymerisation und den Zelltod, abhängig von der Isomerenkonfiguration möglich ist.⁴⁴

Neben der biologischen Anwendung von HTIs gelang es in den letzten Jahren große Fortschritte auf dem Gebiet der molekularen Maschinen zu erzielen. Bei der Isomerisierung der Doppelbindung unsubstituierter HTIs gibt es keine Vorzugsdrehrichtung des Stilbenfragments. Die Rotation kann sowohl im Uhrzeigersinn als auch gegen den Uhrzeigersinn erfolgen. Ist dies nicht der Fall, so handelt es sich um einen lichtbetriebenen molekularen Motor, der sich ausschließlich in eine Richtung dreht. 2015 gelang Güntner et al. die Synthese eines solchen molekularen Motor auf der Basis eines HTIs (Abbildung 8).²⁷ Dies war der erste schnelle (maximale Geschwindigkeit von 1 kHz bei Raumtemperatur) molekulare Motor, der mit sichtbaren Licht betrieben werden konnte und ähnelt in seinem Design dem von Feringa entwickelten Motor aus dem Jahr 1999.⁴⁵ Durch das Einführen eines Stereozentrums in Form eines Sulfoxids und die Ausbildung einer helikalen Struktur innerhalb des Moleküls, hervorgerufen durch Vergrößerung des sterischen Anspruchs einzelner Substituenten, war es möglich dem HTI eine Vorzugsrichtung aufzuzwängen. Die volle 360° Drehung um die zentrale Doppelbindung wird durch zwei photochemische und zwei thermische Schritte ausgeführt. Ausgehend von Isomer A in Abbildung 8 kann dieses photochemisch in Isomer B überführt werden. Dabei ist die Drehrichtung durch die Konfiguration des Sulfoxid vorgegeben, da dieses eine entgegengesetzte Drehrichtung sterisch blockiert. Das metastabile Isomer B wird nun thermisch in das stabilere Isomer C überführt. Darauf folgt ein weiterer photochemischer

Schritt, der ähnlich dem ersten Schritt nur in eine Drehrichtung erfolgt, da die entgegengesetzte Drehrichtung von der Carbonylgruppe blockiert wird und resultiert in **D**. Nach einer thermische Isomerisierung von **D** zu **A** ist die Ausgangsgeometrie wieder erreicht und der Zyklus beginnt erneut.



Abbildung 8:Rotationszyklus des ersten molekularen Motors auf Basis eines HTIs. Die sequenzielleAbfolge von Photoisomerisierungen und darauffolgenden thermischen Helix-
inversionen ermöglichen eine unidirektionale Rotation um die zentrale Doppelbindung.

Es war jedoch nicht nur möglich den ersten molekularen Motor auf HTI Basis zu synthetisieren, sondern auch dessen unidirektionale Rotationsbewegung auf eine entferntere Biphenylachse zu übertragen und sogar deren thermische Atropisomerisierung um mehrere Größenordnungen zu beschleunigen (Abbildung 9).^{28, 46}



R=H oder R=CH₃

Abbildung 9: Anwendungsbeispiele für HTIs. Links: molekularer Motor. Mitte: Helikale molekulare Pinzette. Rechts: Übertragung der Motorbewegung auf eine Biphenylachse.

Übertragung der Direktionalität der Motorbewegung gelang, indem ein am Die Thioindigofragment (Statorteil des Motors) angebrachter Phenylring mit Hilfe einer Huisgen-Reaktion mit dem Stilbenfragment des Motors über eine Ethylenglykolkette verbunden wurde (Abbildung 9). Die Rotationsbewegung des Motors wurde somit auf die Biphenylachse übertragen, deren Rotation inhärent keine Direktionalität besitzt. Durch ortho-Substitution der Biphenylachse und der damit verbundenen Erhöhung der Rotationsbarriere, konnte gezeigt werden, dass molekulare Motoren Arbeit verrichten können. Die Motorbewegung des HTIs beschleunigt die Atropisomerisierung der Biphenylachse um mehrere Größenordnungen.⁴⁶ Auch auf dem Gebiet der supramolekularen Chemie gibt es Anwendungen von HTIs, sowohl als Gastmoleküle als auch molekulare Rezeptoren. Hierbei können Affinitäten durch ihre Isomerisierung gesteuert werden und somit komplexe supramolekulare Systeme aufgebaut werden. Erste Studien dazu führte Tanaka 2005 und 2008 durch.⁴⁷⁻⁴⁸ Ihm war es möglich ein HTI-Gastmolekül zwischen zwei unterschiedlichen Porphyrin-Rezeptoren hin und her pendeln zu lassen, abhängig davon ob sich der HTI im E-Isomer oder Z-Isomer befand. Es gibt auch Beispiele von Rebek Jr. für HTI-Gastmoleküle, die ebenfalls abhängig von ihrer Isomerenkonfiguration durch molekulare Kapseln gebunden werden können.⁴⁹⁻⁵⁰ Ähnlich ist das System von Moncelsi et al. bei welchem ein N-Oxid-HTI als Gast in einem Calix[4]pyrrol-

Rezeptor gebunden wird, jedoch die Bindungsaffinität durch Isomerisierung des HTIs nur um einen Faktor von 2,8 moduliert werden kann.⁵¹ Die erste molekulare Pinzette auf HTI-Basis wurde 2016 von *Güntner et al.* beschrieben und ist in der Lage elektronenarme Gastmoleküle lichtgesteuert zu komplexieren und auch wieder frei zu lassen (Abbildung 9). Die dabei erreichten Bindungskonstante von $K_a = 240 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ war jedoch noch sehr klein.⁵²

1.1.3 Orthogonales Schalten und simultan komplementäres Schalten

Bei molekularen Schaltern gibt es in der aktuellen Forschung das Bestreben, mehrere Prozesse parallel, in ein und derselben Lösung unabhängig voneinander adressierbar zu machen, sogenanntes orthogonales Schalten.⁵³⁻⁶¹ Bei orthogonalen Photoschaltern muss es möglich sein jeden Schalter individuell zwischen seinen zwei Formen hin und her zu schalten, ohne dass Bei der Verwendung von zwei verschiedenen externen Stimuli (pH/chemisch⁶², Licht/thermisch⁶³⁻⁶⁴, Licht/elektrochemisch⁶⁵ oder thermisch/chemisch⁶⁶⁻⁶⁷) ist dies leichter zu bewerkstelligen, als bei einem rein photochemischen System. Dies liegt, daran, dass bei zwei verschiedenen Stimuli die Energie auf zwei verschiedene Art und Weisen den einzelnen Schalter zugeführt wird. Beschränkt man sich jedoch auf eine Art der Energiezufuhr, etwa auf Licht, ist dies auf Grund der oftmals überlappenden Absorptionsspektren der einzelnen Schalter nur schwer zu bewerkstelligen. Erst 2016 wurde von Lerch et al. ein fast orthogonale System mit zwei voneinander getrennten, individuell ansteuerbaren Photoschaltern entwickelt (Abbildung 10).⁶⁴ Das System bestand aus einem Donor-Akzeptor Stenhouse Addukt (DASA) und einem Azobenzolderivat. Die Absorptionsbanden beider Schalter sind so weit voneinander getrennt, dass es hier möglich ist die Isomerisierung der einzelnen Photoschalter getrennt voneinander, mit Licht drei verschiedener Wellenlängen in Kombination mit einem thermischen Schritt zu adressieren.



Abbildung 10: Orthogonales Schalterpaar, entwickelt von *Lerch et al.*, bestehend aus einem Azobenzol und einem DASA-Photoschalter (rechts). Es stellt ein mit drei unterschiedlichen Wellenlängen und einem thermischen Stimulus betriebenes orthogonales System dar, möglich durch die fast komplett getrennten Absorptionen der einzelnen Isomere (Azobenzol) bzw. geschlossenen/offenen Form (DASA) beider Photoschalter (links).

Bei der Betrachtung des vorhergehenden Beispiels für orthogonales Photoschalten, zeigt sich, dass sich bei zunehmender Komplexität des Systems, auf Grund des begrenzten Platzes im nutzbaren Bereich des elektromagnetischen Spektrums, eine Umsetzung mit mehr als zwei Photoschaltern schwierig gestaltet. Bereits bei zwei orthogonalen Schaltern ist der Bereich von 250 - 600 nm voll ausgeschöpft. Wollte man also das System auf drei orthogonale, nur durch Licht schaltbare Photoschalter erweitern, so bleibt dafür nur noch der Bereich > 600 nm übrig. sehr wenige Schalter, die Es existieren momentan nur ausschließlich diese Wellenlängenbereich nutzen, um in zwei Richtungen schalten zu können.^{13, 68-72} Für solch eine Problemstellung, mit zunehmender Komplexität, gibt es eine Lösung, das simultan komplementäre Schalten. 2017 publizierte Leigh zum ersten Mal dieses Konzept, konnte jedoch seine Anwendbarkeit nicht zeigen.⁷³ Komplementär simultan schaltende Schalter besitzen dabei gleiche, oder sehr ähnliche Absorptionsspektren und werden folglich mit Licht derselben Wellenlänge isomerisiert. Der Unterschied zu orthogonalen Systemen besteht darin, dass die Schalter in ihren unterschiedlichen isomeren Formen entgegengesetzte Funktionen ausführen. Bei Leigh sind dies zwei Hyrdazon-Photoschalter, die kovalent an einen enantioselektiven Organokatalysator gebunden sind (Abbildung 11). Durch die Isomerisierung der Photoschalter lässt sich das Squaramid-Katalysezentrum, durch eine Nitrogruppe blockieren oder wieder

freigeben. Der Unterschied beider Katalysatoren liegt darin, dass der eine Katalysator in seiner Z-Form katalytisch aktiv ist, der andere in seiner *E* Form. Somit wird durch Bestrahlung mit Licht ein Schalter von seiner aktiven Form (*E*-Isomer) in eine inaktive Form (*Z*-Isomer) überführt, während das zweite System genau komplementär agiert. Somit hat sich die Anzahl an externen Stimuli im Vergleich zu einem orthogonalen System halbiert.



Abbildung 11: Simultan komplementäres Katalysatorenpaar von *Leigh*, basierend auf einem Hydrazon-Photoschalter. Während einer der Katalysatoren in seinem *E*-Isomer aktiv ist (oben), ist der andere in seiner *Z*-Form aktiv. Durch den gleichen externen Stimulus werden beide Katalysatoren isomerisiert und in den jeweils entgegengesetzten Modus (aktiv oder inaktiv) versetzt.
Ansonsten wären hier zwei Signale nötig gewesen, eines, um einen der beiden Katalysatoren von seiner aktiven in seine inaktive Form zu schalten und eines für den anderen Katalysator und dessen Aktivierung.

Wie bereits erwähnt ist das komplementär simultane Katalysatorsystem von *Leigh* jedoch nicht simultan betreibbar. Es ist nicht möglich beide Katalysatoren in ein und derselben Lösung zu betreiben, sondern nur getrennt voneinander. Ein Nachweis, dass dieses Konzept funktioniert wurde nicht erbracht. Ein Beweis der Funktionsfähigkeit dieses Konzepts erbringt diese Arbeit mit Hilfe von molekularen Pinzetten (siehe Kapitel 2.5).

1.2 Molekulare Pinzetten

1.2.1 Aromatische Wechselwirkungen

Das Feld der Supramolekularen Chemie befasst sich mit dem nichtkovalenten Zusammenspiel mehrerer Moleküle zu übergeordneten intramolekularen Strukturen. Die für das Zusammenhalten dieser Strukturen verantwortlichen nichtkovalenten Kräfte reichen von sehr schwachen Kräften, wie z.B. van der Waals Kräften, bis hin zu starken, wie Wasserstoffbrückenbindungen, Metall-Liganden Interaktionen oder sogar dynamisch kovalenten Bindungen. Eine dieser Kräfte, die ausgenutzt werden können, um große Strukturen aufzubauen sind aromatische Wechselwirkungen, welche in vielen Bereichen der Chemie von außerordentlicher Bedeutung sind. Beispiele dafür lassen sich in verschiedensten Feldern, wie Flüssigkristalle⁷⁴⁻⁷⁶, Proteinstrukturen⁷⁷⁻⁷⁸, der DNA-Struktur⁷⁹⁻⁸¹ oder medizinischer Chemie, als essenzieller Bestandteil für die Stabilität oder Funktionsweise bestimmter Strukturen beobachten.



Abbildung 12: Strukturen von bekannten Benzoldimeren.

Ein anderer Ausdruck für diese Art von Interaktion ist " π - π -stacking", was jedoch irreführend ist, da damit eine attraktive Wechselwirkung der π -Flächen der Moleküle impliziert wird, welche jedoch repulsiv ist. Die Ursache für das Zusammenhalten solcher Strukturen kann in drei Beiträge aufgeteilt werden. Einen elektrostatischen Anteil, einen durch Dispersion verursachten Anteil und einen solvophoben Anteil (1).⁸²

$$\Delta E = \Delta E_{(elektrostatisch)} + \Delta E_{(Dispersion)} + \Delta E_{(solvophob)}$$
(1)

Dabei ist der elektrostatische Anteil sehr viel besser verstanden als die anderen zwei Terme, da ein unabhängiger experimenteller Zugang zu diesen nur schwer möglich ist. Ein Modell für die Erklärung von attraktiven Wechselwirkungen zwischen zwei polaren aromatischen Molekülen schlugen Hunter und Sander vor, wobei ausschließlich elektrostatischen Ursachen für die Interaktion der polarisierten π -Oberflächen verantwortlich gemacht wurden. Dieses Modell konnte Trends der Stärke der Kräfte und auch Geometrien (Abbildung 12) der gebildeten Strukturen erklären.⁸³ In diesem Modell bildet das Quadrupolmoment eines Aromaten die Grundlage der Wechselwirkungen. Vereinfacht sind dabei die π -Wolken des Aromaten negativ polarisiert und das σ-Gerüst trägt eine partielle positive Ladung. Damit lässt sich nicht nur die bevorzugten Geometrien der interagierenden Aromaten (edge-to-face und parallel verschoben, siehe Abbildung 12) erklären, sondern auch warum elektronenschiebende Substituenten die Bindung schwächen und elektronziehende diese stärken (Abbildung 13 a). Zusätzlich erklärt das Hunter-Sander-Modell auch, warum sich die Geometrie und Stärke der Bindung bei perfluorierten Aromaten mit unsubstituierten Aromaten von den anderen Beispielen unterscheidet. Bei perfluorierten Aromaten dreht sich durch den starken Elektronenzug der Fluoratome der Quadrupolmoment des Aromaten um, sodass eine ekliptische Geometrie die bevorzugte ist (Abbildung 13a).⁸⁴



direkte Wechselwirkung

Abbildung 13: a) *Hunter-Sander*-Modell zur Erklärung von polar aromatischen Wechselwirkungen. Die attraktiven Wechselwirkungen basieren auf einem rein elektrostatischen Modell, ausgehend vom Quadrupolmoment der Aromaten. b) *Wheeler-Houk*-Modell zur Erklärung von polar aromatischen Wechselwirkungen, basierend auf den attraktiven Wechselwirkungen der polarisierten Bindung von Substituenten mit der π -Wolke des anderen Aromaten.

Wheeler und *Houk* schlugen 2008 ein anderes Modell zur Erklärung polarer aromatischer Wechselwirkungen vor.⁸⁵ Hier werden die attraktiven Wechselwirkungen auf die elektrostatischen Wechselwirkungen der Substituenten mit der π -Oberfläche des anderen Aromaten (Abbildung 13b) zurückgeführt. Auch wenn beide Modelle sich in den meisten ihrer Vorhersagen nur marginal unterscheiden, unterscheiden sich die Vorhersagen bezüglich der Additivität der Substituenteneffekte. So wird bei *Hunter-Sanders* der größte Effekt der π -Oberflächenpolarisierung durch die Erstsubstitution hervorgerufen. Weitere Substituenten tragen immer weniger zur Polarisierung bei, was sich in einer nicht perfekten Additivität der Bindungsstärke ausdrückt. Das *Wheeler-Houk*-Modell sagt jedoch eine perfekte Additivität voraus, indem jeder Substituent einen eigenen Beitrag, durch die Interaktion mit der π -Oberfläche des anderen Aromaten leistet. Zahlreiche Experimente zeigen, dass eine lineare Additivität der Bindungsstärke vorliegt und stützen somit das *Wheeler-Houk*-Modell.⁸⁶⁻⁸⁹ Die Beiträge durch Dispersion und solvophoben Effekt sind experimentell, wie bereits erwähnt,

nur schwer auseinanderzuhalten, konnten jedoch auch durch quantenchemische Modelle untersucht werden. Hier ist es möglich Systeme in Gasphase und ohne Interaktion mit dem

Lösungsmittel zu untersuchen. Studien von *Grimme* und *Baldridge* zeigten dabei, dass Dispersion einen erheblichen Teil der attraktiven Wechselwirkungen ausmacht. ⁹⁰⁻⁹²



Abbildung 14: Systeme zur Untersuchung des solvophoben Anteils bei polar aromatischen Wechselwirkungen.

Solvophobe Effekte wurden durch die Korrelation von Lösungsmittelparametern, wie dem $E_T(30)$ -Wert ⁹³ und den Bindungsenergien ⁹³ von Aromaten miteinander untersucht. Hier konnten sowohl *Diederich* als auch *Iverson* eine direkte Korrelation des $E_T(30)$ -Werts des Lösungsmittels mit der Stärke der aromatischen Wechselwirkungen ableiten und somit zeigen, dass auch der solvophobe Anteil von polar aromatischen Wechselwirkungen entscheidend sein kann (Abbildung 14).⁹⁴⁻⁹⁵

1.2.2 Nichtschaltbare und schaltbare molekulare Pinzetten

Molekulare Pinzetten, erstmal 1978 von *Whitlock* so benannt,⁹⁶ sind Rezeptoren, die in der Lage sind andere Moleküle in einer Bindungstasche durch nichtkovalente Wechselwirkungen zu binden. Dies kann durch z.B. Wasserstoffbrückenbindungen⁹⁷, Metal-Ligand-Wechselwikrungen,⁹⁸⁻¹⁰⁰ aber auch durch polare aromatische Wechselwirkungen^{52, 101} geschehen.



Abbildung 15: Schematischer Aufbau molekularer Pinzetten.

Dabei besteht eine molekulare Pinzette aus zwei Bindungsstellen, welche meist Aromaten sind und einem sogenannten Spacer, der die Bindungsstellen voneinander entfernt und deren Selbstkomplexierung verhindert. Somit kann man von einer molekularen Pinzette sprechen, wenn ein Rezeptor folgende Kriterien erfüllt (Abbildung 15):

- Es ist ein Spacer vorhanden, der die Bindungsstellen von der Selbstassoziation abhält
- Der Spacer hält die Bindungsstellen auf einem Abstand mit paralleler Ausrichtung der Bindungsstellen, sodass ein Gast durch zweifache Wechselwirkungen mit den beiden Pinzettenarmen gebunden werden kann
- Der Spacer hält die Bindungsstellen bevorzugt in einer syn-Konfiguration

Die erste, von *Whitlock* 1978 publizierte molekulare Pinzette erfüllt zwei der Kriterien (Abbildung 16).⁹⁶ Bei ihr werden zwei Koffein Bindungseinheiten durch einen Bisacetylen-Spacer räumlich voneinander getrennt und besitzen so einen ungefähren Abstand von 7Å. Der Spacer ist jedoch, auf Grund seiner frei rotierbaren Einfachbindungen nicht in der Lage, eine *syn*-Konfiguration der Bindungsstellen konstant zu gewährleisten. Dennoch ist es mit ihr möglich 2,6-Dihydroxybenzoesäure mit einer Bindungskonstante von $K_a \approx 220.000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$

durch polare aromatische Wechselwirkungen zu binden. Hier lässt sich die Bindung zwischen Gast und Wirt durch einen "Induced-Fit-Modell" erklären. Der Wirt passt sich also dem Gast soweit an, bis eine maximale Bindungsstärke erreicht wird. Durch das Einschränken der Rotationsfreiheitsgrade bei der Bindung, muss jedoch ein "entropischer Preis" gezahlt werden, um den Wirt in seiner Konfiguration zu halten. Entsprechend sollte eine statische Konfiguration des Wirtes bereits bei dessen Synthese berücksichtigt werden, um entropische Effekte der Wirt Konformation möglichst gering zu halten. Welchen Einfluss die Freiheitsgrade des Spacers und somit die Präorganisation der Bindungsstellen auf die Bindungsstärke zwischen Wirst und Gast haben kann wurde 1989 von *Zimmerman* gezeigt.¹⁰¹



Abbildung 16: Oben: Erste Molekulare Pinzette von *Whitlock*. Unten: Molekulare Pinzette von *Zimmerman*, zur Untersuchung der Korrelation der Bindungskonstante mit der Präorganisation von molekularen Pinzetten.

Der Spacer, der von Zimmerman entwickelten Pinzette besteht aus einer 2,6-Diphenylpyridin-Einheit, der zwei Anthracen-Bindungseinheiten auf einen Abstand von ca. 7Å hält (Abbildung

16). Dieser Spacer besitzt zwischen den Phenylringen und dem zentralen Pyridin frei rotierbare Einfachbindungen, eine bevorzugte *syn*-Konfiguration der Bindungsstellen ist somit also nicht gegeben. Diese Pinzette ist in der Lage Tetranitrofluoren mit einer Bindungskonstante von $K_a \approx 170 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ zu binden. Die konsekutive Einschränkung dieser Freiheitsgrade durch das Einführen von Ethylbrücken bewirkte einen steten Anstieg der Bindungskonstante auf $K_a \approx 700 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, bei einer rigiden Brücke und $K_a \approx 3.400 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, durch die Unterbindung beider Rotationen.

Unterbindet man alle Rotationsfreiheitsgrade des Spacers, erhält man starre Pinzetten, die eher dem "Schlüssel-Schloss-Prinzip", als dem "Induced-Fit-Prinzip" folgen. Es gibt dafür verschiedene Spacer, die bewerkstelligen, dass die gegenüberstehenden Bindungsstellen in einem bestimmten Abstand stehen und somit in der Lage sind Gastmoleküle zu binden. Dafür gibt es zahlreich Beispiele: das Glycoluril-Grundgerüst von Nolte¹⁰² (Abbildung 17:a), das Polyaromatische System von Klärner¹⁰³⁻¹⁰⁶(Abbildung 17:b und c) oder die konkaven Aromaten von Olmstead ¹⁰⁷(Abbildung 17:). Diese Gundgerüste sind sehr starr und besitzen keine Rotationsfreiheitsgrade. Damit gehen meist hohe Bindungskonstanten einher. So sind mit molekularen Pinzetten auf Glycouril-Basis Bindungskonstanten von $K_a = 5.600 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, mit Paraquat oder $K_a = 1.600 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, mit Bipyridiniummakrozyklen möglich.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ Das System von Olmstead stellt einen sogenannten Buckycatcher dar, da diese molekulare Pinzette in der Lage ist Buckminster-Fullerene (C₆₀) mit einer Bindungskonstante von $K_a = 8.600 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ zu binden¹⁰⁷. Entscheidend dabei ist, die konkave Struktur der Corannulen-Bindungsstellen, welche eine ähnliche Kurvatur wie C₆₀ besitzt. In der Kristallstruktur des Komplexes zeigt sich, dass das Corannulen und die Oberfläche von C₆₀ 3,1 Å entfernt sind, ein typischer Abstand für aromatische Wechselwirkungen. Die Pinzetten von Klärner sind in der Lage sehr elektronenarme Aromaten wie 1,2,4,5-Tetracyanobenzol (Pinzette aus Abbildung 17b R=OH $K_a = 12.800 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1})^{110}$ oder 2,4,7-Trinitro-9-fluorenon (Pinzette aus Abbildung 17b R=OH $K_a = 4.900 \text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$ ¹¹¹ in ihren Bindungstaschen mit sehr hohen Bindungskonstanten zu binden. Ein Phänomen, das zeigt, wie stark diese Bindung sein kann ist der Abstand der Naphthalen-Bindungsstellen einer Pinzettenvariante aus Abbildung 17b. Ist der Abstand der starren Arme ohne Gast bei 10 Å, so ist er bei Zugabe von 1,4-Dinitrobenzol nur noch bei 7,6 Å. Die Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast bewirkt also eine erhebliche Kontraktion des Wirts.103



Abbildung 17: a) Glycouril-Grundgerüst für molekulare Pinzetten, das bewerkstelligt, dass sich gegenüberliegende Bindungsstellen ca. 7Å entfernt sind. b) molekularer "Clip" von Klärner. c) molekulare Pinzette von Klärner. d) Bucky-Catcher von Olmstead zur Bindung von C60.

Große Erfolge konnten *Klärner* und *Schrader* mit einer wasserlöslichen Variante (R=OPO₃Li₂) der Pinzette aus Abbildung 17c verzeichnen. Durch die Tatsache, dass diese Pinzette wasserlöslich ist, war es möglich biologisch relevante Gäste wie NAD^{+ 112-113}, Lysin und Arginin¹¹⁴ zu binden. Die Aminosäuren Lysin und Arginin werden dabei sogar spezifisch erkannt, da die Pinzette keine Bindung mit anderen Aminosäuren zeigt. Des Weiteren konnten die Aminosäuren innerhalb eines Peptids gebunden werden, wodurch es möglich war medizinische Anwendungen für die Pinzette zu finden. Die Pinzette ist in der Lage Enzyme zu

inhibieren¹¹⁵, Proteininteraktionen zu modulieren¹¹⁶ oder die A*β*42-Oligomerisierung, welche im Verdacht steht Alzheimer und Parkinson auszulösen, zu verhindern oder bereits gebildete Protein-Oligomere wieder aufzulösen¹¹⁷⁻¹¹⁸.

Um Kontrolle über den Zeitpunkt der Bindung zwischen Gast und Wirt zu erlangen gibt es verschieden Möglichkeiten. Gemein haben diese jedoch, dass die Kontrolle durch das Design des Spacers zustande kommt und dass dafür ein externer Stimulus notwendig ist. Der Spacer hat die Aufgabe, gesteuert durch einen externen Stimulus die Bindungsstellen in räumliche Nähe zueinander zu bringen oder diese auch wieder voneinander zu trennen. Dadurch, dass ein externer Stimulus dafür notwendig ist, kann also eine zeitliche Kontrolle über den Bindungsvorgang erreicht werden. Als externe Stimuli können der pH-Wert¹¹⁹⁻¹²⁰ der Lösung, Ionen^{98, 121-124}, Oxidation und Reduktion¹²⁵ oder Photonen^{52, 126-127} genutzt werden.

Wang konnte mit seiner pH-gesteuerten Pinzette (Abbildung 18a) in der unprotonierten Form (bindende Form) Gastmoleküle mit Bindungskonstanten bis zu $K_a = 381.000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ binden.¹¹⁹ Bei der Zugabe von TFA schaltet die Pinzette in ihre nichtbindende Form und gibt den Gast wieder frei. Dies wurde, durch das Verschwinden und Auftreten neuer UV/Vis-Banden des Wirt-Gast-Komplexes und die Abwesenheit von Wärmeabgabe in ITC-Experimenten mit der protonierten Form der Pinzette und dem Gast gezeigt.¹²⁸

Lehn zeigt mit seiner Pinzette, dass es auch möglich ist Zn^{2+} Ionen als externen Stimulus einzusetzen (Abbildung 18b).⁹⁸ Der steuerbare Spacer ist hier eine Terpyridineinheit, deren Stickstoffatome in Abwesenheit von Zn^{2+} Ionen eine *trans*-Konfiguration einnehmen. Bei Zugabe von Zn^{2+} komplexieren diese das Metallion, was zu einer *cis*-Konfiguration führt. Am zentralen Terpyridin-Spacer sind Anthracen-Bindungsstellen so angebracht, dass sie sich in der *cis*-Konfiguration gegenüberstehen und in der Lage sind, elektronenarme Gäste zu binden. In der *trans*-Konfiguration werden sie durch den Spacer räumlich voneinander getrennt, sodass die Bindung zu Gästen nur noch sehr schwach ist. Der Bindungszeitpunkt kann daher leicht über Zinkionen kontrolliert werden.

Ein großer Nachteil der vorgestellten kontrollierbaren Pinzetten ist jedoch, dass der externe Stimulus in Form von Materie hinzugegeben wird. Das hin- und herschalten durch Stimuli wie Protonen oder auch Ionen ist also nur begrenzt möglich, da diese im Lauf der Zeit akkumulieren. Dadurch ist es nicht möglich unbegrenzt oft zu schalten.

Einleitung



Abbildung 18: Stimulus gesteuerte molekulare Pinzetten, die durch a) pH-Wert, b) Ionen, c) Oxidation/Reduktion oder d) Photonen zwischen einem bindenden und einem nichtbindenden Modus reversibel hin und her geschaltete werden können.

Eine Möglichkeit dieses Problem zu umgehen, ist der Einsatz von Photoschaltern als Spacer. Durch das reversible Schalten des Photoschalters ist es möglich die Bindungsstellen in räumliche Nähe zu bringen, oder sie wieder voneinander zu entfernen. Dafür eignen sich vor

allem Photoschalter, die lichtinduziert eine *E/Z*-Isomerisierung ausführen, wie z.B. Azobenzol, Stilben oder auch HTI. Die *E/Z*-Isomerisierung ist auf Grund der großen Geometrieänderung der Substituenten prädestiniert für den Einsatz als Spacer. Ein großer Vorteil von lichtgesteuerten Pinzetten liegt außerdem darin, dass der externe Stimulus nicht nur temporales, sondern auch großes lokales Auflösungsvermögen besitzt. Dies ist ein Alleinstellungmerkmal, welches photoschaltbare Pinzetten in eine herausragende Stellung innerhalb der Klasse der schaltbaren Pinzetten bringt.

In den späten 1970er und frühen 1980er Jahren zeigten *Shinkai* und *Manabe*, dass es möglich ist die Bindungsstärke, die Stöchiometrie und den Ionenradius eines Gastions lichtgesteuert zu modulieren. Dabei dient ein Azobenzol-Spacer als lichtregulierbarer Abstandshalter für zwei Kronenether (Abbildung 18d). In seiner *E*-Konfiguration sind die Kronenetherbindungseinheiten räumlich voneinander getrennt. Das *Z*-Isomer bringt diese dann in räumliche Nähe, sodass ein Komplexierung von Alkalimetallionen möglich ist. So war es auch möglich mit diesem System in Wasser gelöste Ionen durch eine *o*-Dichlorbenzol-Membran zu schleusen, abhängig von der Konfiguration der Doppelbindung.¹²⁹



Z,Z-Isomer



Abbildung 19: Erste molekulare Pinzette auf Basis von HTI, mit welcher elektronenarme aromatische Gäste durch polare aromatische Wechselwirkungen gebunden und wieder frei gelassen werden können.

Das erstes Beispiel für die Verwendung eines HTIs als photoschaltbaren Spacer publizierten *Güntner et al.* 2016.⁵² Hier diente ein bis-HTI als photoschaltbare Einheit, mit welcher es möglich war zwei elektronenreiche Biphenylbindungsstellen in räumliche Nähe zu bringen oder wieder voneinander zu trennen. Die bindende Form der Pinzette nahm dabei eine helikale

Struktur ein und war in der Lage elektronenarme Gäste zu binden. 9-Dicyanomethylen-2,7dinitrofluoren konnte mit einer Bindungskonstante von $K_a = 240 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ zwischen den Bindungsstellen der Pinzette gebunden werden. Die offene *Z*,*Z*-Form weist nur eine Bindungskonstante von $K_a = 0,13 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ auf und war somit vernachlässigbar klein. Die Pinzette ist sogar in der Lage Regioisomere zu unterscheiden. 9-Dicyanomethylen-2,5dinitrofluoren weist sowohl mit der offenen als auch der geschlossenen Form keinerlei Interaktion auf. Die Isomerisierung vom offenen *Z*,*Z*-Isomer in das geschlossene *E*,*Z*-Isomer kann mit Licht der Wellenlänge 420 nm, mit einer Isomerenausbeute von 94 % induziert werden. Ein quantitatives Öffnen der Pinzette gelang jedoch nur auf thermischen Wege. Photochemisch ist dies nur zu 32 %, durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm möglich.

Photoschaltbare Pinzetten sind somit ein wertvolles Werkzeug, wenn es um die Steuerbarkeit supramolekularer Komplexe geht. Sie bergen großes Potenzial für gesteuerte biomimetische Anwendungen oder Integration in größere molekulare Systeme, in welchen sie als steuerbares regulierendes Element eingesetzt werden könnten.

1.3 Lichtgesteuerte Katalyse

Es gibt verschiedene Konzepte die Aktivität eines Katalysators durch Licht zu steuern, drei wichtige sind in Abbildung 20 gezeigt.¹³⁰⁻¹³¹ Bei der klassischen Photokatalyse wird ein, sich im elektronischen Grundzustand befindender, Katalysator durch Licht in einen angeregten Zustand gebracht. Im angeregten Zustand ist dieser dann in Stande bestimmte Reaktionen zu katalysieren, die meist eine Übertragung eines Elektrons auf oder von ein/em Edukt beinhaltet. Dabei reicht die Bandbreite der Photokatalysatoren von anorganischen Verbindungen¹³² über metallorganischen¹³³ bis hin zu rein organischen Katalysatoren¹³⁴. Oft haben diese Katalysatoren gemein, dass Licht in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden muss, also eine Katalyse nur stattfinden kann, wenn kontinuierlich mit Licht der richtigen Wellenlänge bestrahlt wird. Es gibt aber auch Beispiele in denen Radikalkettenprozesse durch die Lichtbestrahlung angeregt werden und dann die Quantenausbeute größer als 100 % für die Licht-induzierte chemische Reaktion ist.



Abbildung 20: Verschiedene Ansätze zur lichtgesteuerten Katalyse. Links: Ein, sich im elektronischen Grundzustand befindender Photokatalysator wird durch Licht in einen angeregten Zustand gebracht und ist somit katalytisch aktiv. Mitte: Der Katalysator wird durch eine lichtinduzierte Reaktion irreversibel in die aktive Form des Katalysators umgewandelt. Rechts: Der Katalysator kann reversibel durch Lichteinstrahlung bestimmter Wellenlängen aktiviert oder inaktiviert werden.

Bei photoaktivierbaren Katalysatoren ist der Katalysator zu Beginn durch eine photolabile Schutzgruppe inhibiert. Nach Bestrahlung mit Licht bestimmter Wellenlänge wird der Katalysator freigesetzt und kann seine Funktion erfüllen. Ein Beispiel für einen photoaktivierbaren Organokatalysator entwickelte *Sun et al.* im Jahr 2010.¹³⁵



Abbildung 21: Photoaktivierbarer Guanidin Organokatalysator von *Sun et al.* Durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 254 nm wird der inaktive protonierte Katalysator deprotoniert und kann die Polymerisierung von Lactonen katalysieren.

Mit 1,5,7-Triaza-bicyclo[4.4.0]dec-5-en, ein bizyklisches Guanidinderivat, ist es möglich die Ring-Öffnungs-Polymerisation von zyklischen Estern zu katalysieren.¹³⁶ *Sun et al.* gelang es durch die Verwendung des Tetraphenylborataddukts, von 1,5,7-Triaza-bicyclo[4.4.0]dec-5-en den Katalysator photoaktivierbar zu machen (Abbildung 21). Durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 254 nm wird das Guianidiniumiion deprotoniert und der eigentliche Katalysator freigesetzt. Das Tetraphenylborat-Gegenion ist dabei entscheidend, da andere Addukte, wie das HCl-Addukt keine solche Photoaktivierbarkeit zeigen. Bei der Verwendung von photoaktivierbaren Katalysatoren ist jedoch anzumerken, dass eine Steuerbarkeit der Katalyseaktivität nur sehr eingeschränkt möglich ist. Es ist, auf Grund der Irreversibilität der Aktivierung lediglich möglich den Beginn der Katalyse zu bestimmen. Ist der Katalysator einmal aktiviert, so läuft die Katalyse wie jede gewöhnliche Katalyse, bei welcher der Startzeitpunkt durch die Zugabe des Katalysators bestimmt wird, ab.

Photoschaltbare Katalysatoren vereinen die positiven Eigenschaften beider vorhergehend besprochenen Klassen an Photokatalysatoren. Bei photoschaltbaren Katalysatoren ist es möglich zwischen dem aktiven und inaktiven Zustand des Katalysators durch Bestrahlung mit Licht hin und her zu schalten. Somit ist eine reversible Kontrolle über die Katalyseaktivität, ähnlich zu vielen Photokatalyseprozessen möglich. Dafür ist jedoch kein kontinuierlicher externer Stimulus nötig.

Ein eindrucksvolles Beispiel für diese Kategorie photoregulierbarer Katalyse publizierten *Wang* und *Feringa* 2011.¹³⁷ Ein bereits bekannter molekularer Motor¹³⁸ von *Feringa* bildet hierbei die Basis des photoschaltbaren Katalysators. Durch geschickte Substitution des Motors ist es möglich eine Thiourea-Gruppe und eine DMAP-Gruppe in räumliche Nähe zu bringen, oder sie voneinander zu entfernen (Abbildung 22). Stehen beide katalytisch aktiven Zentren zu einander ((M,M)-Z-Isomer und (P,P)-Z-Isomer) wird eine Michael-Addition von 2-Methoxythiophenol an Cyclohex-2-en-1-on kooperativ katalysiert. Im Vergleich zum (P,P)-E-Isomer unterscheiden sich die Ausbeuten der Reaktion dabei um mehr als das Siebenfache. Ein weiterer Vorteil dieses Katalysators ist, dass unterschiedliche Enantioselektivitäten beim Produkt der Michael-Addition möglich sind. Abhängig ob das (M,M)- oder das (P,P)-Z-Isomer vorliegt, wird entweder bevorzugt das S oder R-Enantiomer erzeugt. Es gibt zahlreiche weitere Beispiele für solch kooperative Katalysatoren, deren Aktivität, durch Nähe oder Distanz katalytische aktiver Zentren gesteuert werden kann. ¹³⁹⁻¹⁴²



Abbildung 22: Photoschaltbarer kooperativer Katalysator von *Feringa*, der nicht nur, abhängig von seiner Konfiguration zwischen einem aktiven und inaktiven Zustand geschaltet werden kann, sondern auch noch unterschiedliche Enantiomerenüberschüsse (*R* oder *S*) des Produkts erzeugen kann.

Eine andere Möglichkeit, die Aktivität eines Katalysators reversibel durch Licht zu steuern, ist das katalytisch aktive Zentrum des Katalysators, abhängig von der Form des Photoschalters zu blockieren oder wieder frei zu geben. Dies kann sowohl durch die kovalente Anbringung eines

Blockers an den Katalysator¹⁴³⁻¹⁴⁵, aber auch supramolekular erfolgen¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ (Abbildung 23). Das zu Grunde liegende Prinzip ist dennoch das Gleiche. Durch einen Blocker wird die Katalyseaktivität gehemmt. Ob dieser Blocker das aktive Zentrum des Katalysators dann tatsächlich blockiert, oder aber eine Katalyse durch Freigabe der Blockierung möglich ist, ist abhängig von der Isomerenkonfiguration des verwendeten Photoschalters.



Abbildung 23: Photoschaltbare Katalysatoren, deren Aktivität durch die lichtgesteuerte Anwesenheit oder Abwesenheit eines Blockers am aktiven Zentrum gesteuert werden kann. Der Blocker kann kovalent am Katalysator angebracht sein, aber auch supramolekular funktionieren.

Der große Vorteil der Kontrolle von Katalysatoren mittels reversibler Photoschalter liegt demnach darin, dass Photonen, nicht wie bei der klassischen Photokatalyse stöchiometrisch eingesetzt werden müssen und dass es sich um einen reversiblen Prozess der Kontrolle handelt. Dadurch kann eine maximale Kontrolle, sowohl der zeitlichen als auch der räumlichen Komponente durch den Einsatz von Photoschaltern in der Katalyse erreicht werden.

2 Ergebnisse und Diskussion molekularer Pinzetten basierend auf Hemithioindigo

2.1 Strukturelle Konzeption der molekularen Pinzetten 1 und 2

Der Aufbau der molekularen Pinzetten 1 und 2 wird im Folgenden am Beispiel von 2 beschrieben.



Abbildung 24: Aufbau von zwei komplementär, simultan schaltenden molekularen Pinzetten. Grün: Schalteinheit (HTI-Chromophor), Rot: elektronenreiche Bindungseinheiten für das Komplexieren elektronenarmer Gäste, Pink: präorganisierendes Element zum Einstellen des Torsionswinkels zwischen HTI und Biphenyl, Blau: präorganisierendes Element, um die Einfachbindungsrotation im Stilbenfragment des HTIs zu verhindern. Pinzette **2** soll im Stande sein, elektronenarme aromatische Gäste mittels polarer aromatischer Wechselwirkungen lichtgesteuert zu komplexieren. **2** besteht im Wesentlichen aus zwei elementaren Strukturelementen, dem photoschaltbaren HTI-Chromophor (Abbildung 24, grüne Strukturelemente) und den elektronenreichen Biphenyl-Bindungseinheiten (Abbildung 24, rote Strukturelemente). Dadurch, dass die Doppelbindung des Chromophors durch Licht aus dem sichtbaren Bereich des UV/Vis Spektrums zwischen dem thermodynamisch stabilen *Z*-Isomer und dem thermodynamisch metastabilen *E*-Isomer isomerisiert werden kann, sollte es möglich sein, die Biphenylsubstituenten in räumliche Nähe zu bringen oder voneinander zu entfernen. Im Falle von **2** befänden sich die Biphenylreste im *Z*-Isomer in räumlicher Nähe und würden durch die Isomerisierung zum *E*-Isomer räumlich voneinander getrennt werden (Abbildung 24, a). Stehen die Reste in räumlicher Nähe zueinander würden sie in etwa einen Abstand von ca. 7 Å einnehmen. Dies ist durch einen Vergleich mit Kristallstrukturen eines ähnlichen HTIs, synthetisiert von *Güntner et. al* in Abbildung 25 (*Z*-**3**)²⁷ gut ersichtlich.



Abbildung 25: Kristallstrukturen (Ellipsoide sind mit 50 % Wahrscheinlichkeit dargestellt) des Z- und E-Isomers des von Güntner et. al synthetisierten HTIs 3²⁷. Gezeigt sind die Atomabstände der Positionen, an welchen die Bindungseinheiten bei 2 und 1 angebracht werden sollen.

Bei **3** sind die Positionen, an welchen die Biphenylsubstituenten angefügt werden sollen, 7,3 Å voneinander entfernt und weisen somit einen nahezu perfekten Abstand zum Komplexieren aromatischer Gäste, durch Ausbildung polarer aromatische Wechselwirkungen, auf. Die Biphenylreste sind so konzipiert, dass durch die *ortho*-Methylgruppen am Biphenyl (Abbildung 24, pinkes Strukturelement) die Torsionswinkel zwischen HTI und Biphenyl, sterisch bedingt

ca. 90° erreichen und somit ihre π -Flächen parallel zueinander stehen würden. Diese Präorganisation der Bindungseinheiten würde eine Komplexierung aromatischer Gäste zusätzlich begünstigen und die Bindungskonstante erhöhen, da bei der Ausbildung des Komplexes keine zusätzliche Energie aufgewandt werden muss, um die Bindungseinheiten parallel auszurichten.¹⁰¹ Die Methoxysubstituenten der Biphenylarme sollen die Elektronendichte in den Bindungseinheiten erhöhen, um elektronenarme aromatische Gäste möglichst effektiv komplexieren zu können. Als weiteres präorganisierendes Element kann, im Vergleich zum klassischen HTI-Grundkörper (Abbildung 24, grünes Strukturelement) die Einfachbindungsrotation im Stilbenfragment des HTIs durch das Einführen einer Ethylenbrücke unterbunden werden (Abbildung 24, blaues Strukturelement). Auch dies sollte zur Erhöhung der Bindungskonstante beitragen.

1 unterscheidet sich von 2 durch das Substitutionsmuster am HTI-Chromophor. Ist der Biphenylsubstituent bei 2 am Benzothiophenonfragment des HTIs in *ortho*-Position zum Schwefel, so ist er bei 1 in *ortho*-Position zur Carbonylfunktion (Abbildung 24, a) angebracht. Auch in dieser Konstitution würden sich die Biphenyle in der bindenden Form (*E*-Isomer) ca. 7 Å voneinander entfernt befinden und somit im Stande sein, elektronenarme aromatische Gäste zu binden (Abbildung 25, *E*-3). 1 und 2 würden somit ein simultan schaltendes, komplementäres Pinzettenpaar darstellen, das mit Licht derselben Wellenlänge geschaltet werden könnte, jedoch sich entgegengesetzte Bindungsaffinitäten in Bezug auf ihre Isomere besitzen.

2.2 Synthese des komplementären molekularen Pinzettenpaars 1 und 2

2.2.1 Retrosynthese von 1 und 2

Für die Synthese von Molekülen, die zu ihrer Herstellung viele Synthesestufen erfordern ist es von Vorteil, wenn die Syntheseroute mindestens an einer Stelle konvergent zusammenläuft und nicht ausschließlich aus linearen Schritten besteht. Die Synthesen der molekularen Pinzetten 1 und 2 könnten auf einer konvergenten Syntheseroute beruhen, die im letzten Syntheseschritt in einer zweifachen *Suzuki*-Kupplung die Bausteine 4 und 5 bzw. 6 zusammenführt (Schema 2).



Schema 2: Retrosynthetische Analyse der *Suzuki*-Kupplung von 1 und 2, in dem die zwei konvergenten Einzelrouten von 4 und 5 bzw. 6 zusammengeführt werden.

Dabei würden die Bindungseinheiten der Pinzetten, die (3',5'-Dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'biphenyl]-4-yl)-Boronsäure 4, mit den jeweiligen zentralen photoschaltbaren Spacer HTI 5 bzw. HTI 6 verbunden werden. Die Schwierigkeit liegt hierbei im Finden von geeigneten Kreuzkupplungsbedingungen, da 4 in beiden Orthopositionen zur Boronsäuregruppe mit Methylgruppen substituiert ist und somit sterisch für eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung nur schwer zugänglich ist. Da der Ligand ein ausschlaggebender Faktor für eine erfolgreiche Kreuzkupplung ist, sollte dies mit dem richtigen Liganden umsetzbar sein.¹⁴⁸⁻¹⁵¹



Schema 3: Synthese von 4 durch Borylierung des Biphenyls 7, das aus 8 und 9 mittels *Suzuki*-Kreuzupplung hergestellt werden kann.

Die (3',5'-Dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)Boronsäure 4 könnte durch Borylierung aus dem 4-Brom-3',5'-dimethoxy-3,5-dimethyl-1,1'-biphenyl 7 hergestellt werden. Möglich wäre dies durch eine Umpolung am bromsubstituierten Kohlenstoffatom (durch Lithiierung¹⁵³) *Grignard*-Reaktion¹⁵² oder und anschließender Umsetzung mit Borsäuretrimethylester. Der entstehende Phenylboronsäuredimethylester könnte dann zu dessen Boronsäure hydrolysiert werden (Schema 3). Weiterhin wäre auch eine Miyaura-Borylierung¹⁵⁴⁻¹⁵⁵ denkbar, um nicht die Boronsäure, sondern, in einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung, den Pinakolester der Boronsäure herzustellen. 7 sollte aus dem käuflich erwerbbaren 2,5-Dibrom-1,3-dimethylbenzol 8 und der, ebenfalls käuflich erwerbbaren (3,5-Dimethoxyphenyl)Boronsäure 9 in einer Suzuki-Kupplung synthetisierbar sein. Die Kontrolle über die Regioselektivität an 8 sollte kein Problem darstellen, da das Bromatom in Position 2, durch die doppelte ortho-Substitution im Vergleich zu Position 5 sterisch deutlich schwieriger zugänglich ist und somit die Suzuki-Kupplung wesentlich langsamer als an Position 5 ablaufen sollte.



Schema 4:Die HTIs 5 und 6 sind durch die Kondensation der jeweiligen Brom-substituiertenBenzothiophenone 10 und 11 mit dem Indanon 12 zugänglich.

Die Synthesen der HTIs **5** und **6** könnten durch eine Lewis-Säure-katalysierte Kondensationsreaktion von 4-Brombenzo[*b*]thiophenon **10** bzw. 7-Brombenzo[*b*]thiophenon **11** mit 6-Brom-2,2-dimethyl-indanon **12** hergestellt werden. Vielversprechende Lewis-Säuren wären $BF_3 \cdot Et_2O$ oder die stärkere Lewis-Säure BCl_3 , da diese bereits erfolgreich in ähnlichen Reaktionen von *Güntner et al.* ²⁷ und *Uhl et al.* ²⁸ eingesetzt wurden.



Schema 5: Die Benzothiophenone 10 und 11 sind durch intramolekulare *Friedel-Crafts*-Acylierungen der jeweiligen Phenylthioessigsäuren 13 und 14 zugänglich. Diese können aus den Thiophenolen 16 und 17 und Bromessigsäure 18 hergestellt werden.

Die Synthese von 4-Brombenzo[*b*]thiophenon 10 und 7-Brombenzo[*b*]thiophenon 11 könnte durch eine intramolekulare *Friedel-Crafts*-Acylierung der entsprechenden (Bromphenyl)thioessigsäuren 13 und 14 erfolgen (Schema 5)¹⁵⁶. Probleme könnten bei der Zyklisierung von 13 auftreten, da sowohl das gewünschte 4-Brombenzo[*b*]thiophenon, als auch das Ringschlussprodukt 6-Brombenzo[*b*]thiophenon 15 entstehen können. Die (Bromphenyl)thioessigsäuren 13 und 14 sollten durch einfache nukleophile Substitutionen der käuflich erwerbbaren Bromthiophenole 16 und 17 mit Bromessigsäure 18 zugänglich sein.



Schema 6: Das Indanon 12 kann durch zweifache Methylierung der α -Position hergestellt werden.

6-Brom-2,2-dimethyl-indanon 12 ist durch Methylierung der α -Position des käuflich erwerbbaren 6-Bromindanon 19 zugänglich (Schema 6). Eine Regioselektivität der Methylierung ist durch die deutlich azideren Protonen in α -Position, im Vergleich zur β -Position vermutlich gegeben.

2.2.2 Synthese von 1 und 2



Schema 7: Suzuki-Kupplung von 8 und 9 zu 7

Die Synthese des Biphenylarms 7 erfolgte über eine *Suzuki*-Kreuzkupplung¹⁵⁷⁻¹⁵⁸ (Schema 7), in der die Boronsäure 8 mit dem Arylbromid 8 gekuppelt wurde. Die Reaktion wurde unter Ausschluss von Sauerstoff durchgeführt, um eine Oxidation des Pd⁽⁰⁾-Katalysators und die damit verbundene Unterbrechung des Katalyse-Zyklus zu unterbinden. Die Ausbeute war mit 82 % gut, sodass auf weiter Optimierungen der Reaktion verzichtet wurde. Da theoretisch zwei Bromatome in 8 für die Kupplung zu Verfügung stehen, war es möglich, dass zwei Regioisomere des Produkts entstehen. Dies wurde jedoch nicht beobachtet.Es wurde nur das gewünschte Produkt 7 erhalten. Dies lässt sich druch sterische Effekte im Mechanismus der *Suzuki*-Kupplung erklären.

Die *Suzuki*-Kupplung ist eine Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung, ähnlich der *Stille*¹⁵⁹-, *Kumada*¹⁶⁰-, oder *Negishi*¹⁶¹-Kreuzkupplung. Im Falle der *Suzuki*-Kupplung werden Halogen oder Pseudohalogenaromaten (Ar-Cl, Ar-Br, Ar-I und Ar-OTf) mit Boronsäure-derivaten gekuppelt.



Abbildung 26: Mechanismus der *Suzuki*-Kupplung am Beispiel der Synthese von 4-Brom-3',5'dimethoxy-3,5-dimethyl-1,1'-biphenyl 7

Der Mechanismus¹⁶² (Abbildung 26) der Kreuzkupplung startet mit der oxidativen Addition (Schritt I) des Halogenaromaten an Pd⁽⁰⁾, welches damit zu Pd^(II) oxidiert wird. Im Fall des 2,5-Dibrom-m-Xylols **8** gibt es zwei Möglichkeiten der Addition, das Bromatom an Position 2, zwischen den Methylsubstituenten und das Bromatom in Position 5. Eine Addition findet jedoch nur in Position 5 statt, da das Produkt aus der Addition an Position 2 bei der Reaktion nicht gebildet wurde. Grund dafür ist vermutlich, dass das Bromatom durch beide Methylgruppen in *ortho*-position sterisch abgeschirmt wird und somit die oxidative Addition, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt¹⁶³ der Reaktion, nur sehr langsam, im Vergleich zu Addition in Position 5, abläuft. In Schritt II, der Metathese, findet ein Austausch des Halogenanion mit einem Basenanion statt. Die Rolle der Base ist noch nicht endgültig geklärt und hängt stark von den Liganden ab. Darauf folgt, mit Schritt III, die Transmetallierung zwischen Pd^(II) und dem Arlylboronat, welches der at-Komplex aus der Boronsäure **9** und der eingesetzten Base ist. Die Bildung des Boronat-Komplexes ist hierbei essenziell, da die Quaternisierung des Boratoms, die Transmetallierung deutlich begünstigt. Im abschließenden Schritt IV, der reduktiven Eliminierung erfolgt die C-C Bindungsknüpfung und Pd⁽⁰⁾ wird regeneriert.



Schema 8: Synthese der (3',5'-dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)Boronsäure 4, durch entweder Lithium-Halogen-Austausch am Bromaromaten, Umsetzung des Lithiumorganyls mit Borsäuretrimethylester (Methode 1) oder der Umsetzung der Grignard-Verbindung mit Borsäuretrimethylester (Methode 2). Anschließend erfolgte die Hydrolyse des entstandenen Boronsäuresters zur Boronsäure 4.

Die (3',5'-dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)Boronsäure **4** wurde ausgehend von 4-Bromo-3',5'-dimethoxy-3,5-dimethyl-1,1'-biphenyl **7** durch zwei verschiedene Methoden synthetisiert. Beide beruhen auf der Umpolung des Kohlenstoffatoms 4 und anschließender Umsetzung der metallierten Spezies mit Borsäuretrimethylester zum Phenylbroronsäuremethylester. Der Ester wurde dann mittels wässriger HCl zur Boronsäure hydrolysiert. Bei Methode 1 wurde die Umpolung durch einen Lithium-Halogen-Austausch erreicht, in Methode 2 wurde die *Grignard*-Spezies synthetisiert. Die Methode über die *Grignard*-Spezies war mit einer höheren Ausbeute verbunden (96 %), diese war jedoch nicht konstant, über mehrere Reaktionsansätze erreichbar. Teilweise waren nur Ausbeuten von < 50 % bei gleichen Reaktionsbedingungen möglich. Bei der Umsetzung mit *sec*-BuLi war die Ausbeute mit 82 % geringer, jedoch war diese über viele Reaktionsansätze konstant. Zusätzlich ist der Zeitaufwand der Reaktion wesentlich geringer, was Methode 2 zu Methode der Wahl bei der Synthese von **4** machte.



Schema 9: Synthese von 12 durch Methylierung von 19.

Die Synthese von 6-Brom-2,2-dimethyl-1-indanon 12 erfolgte über die Methylierung des käuflich erwerbbaren 6-Brom-1-indanon 19. Hierzu wurde 19 zunächst mit NaH an der α -Position des Carbonyls deprotoniert und dann mit MeI in einer S_N2-Reaktion substituiert. Die Ausbeute für das doppelt methylierte Produkt war mit 88 % zufriedenstellend. Ausschlaggebend war, dass ein Überschuss an NaH (4 Äquiv.) eingesetzt wurde. Der Einsatz von trockenem THF als Lösungsmittel brachte keine weitere Verbesserung der Ausbeute, sondern verschlechterte diese auf 72 %.



Schema 10: Synthese von 11 ausgehend von 17.

7-Brombenzo[*b*]thiophenon 11 wurde ausgehend von 2-Bromthiophenol 17 synthetisiert. 17 wurde zunächst in einer S_N 2-Reaktion mit Bromessigsäure umgesetzt. Die Reaktion wurde in Aceton und mit K_2CO_3 als Base durchgeführt. Es ist auch möglich die Reaktion in wässriger NaOH durchzuführen. Beide Reaktionsbedingungen führen zur quantitativen Umsetzung des Edukts zum Produkt.

Der Ringschluss von 2-((2-Bromphenyl)thio)essigsäure 14 zum Benzothiophenon 11 erfolgte in einer intramolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung. Dazu wurde zunächst die Carbonsäure, durch die Umwandlung in das Säurechlorid aktiviert. Dies erfolgte durch Refluxieren von 14 in SOCl₂. Das entstandene Säurechlorid wurde dann mit der *Lewis*-Säure AlCl₃ als Katalysator umgesetzt, so dass 11 in 87 % Ausbeute erhalten wurde.



Schema 11: Synthese von 10 ausgehend von 16.

Bei der Synthese von 4-Brombenzo[b]thiophenon 10 wurde die gleiche Syntheseroute wie für 11 gewählt. Auch 3-Bromthiophenol 16 konnte mit Bromessigsäure unter gleichen Bedingungen wie bei 17 quantitativ zu 2-((3-Bromphenyl)thio)essigsäure 13 umgesetzt werden. Der Ringschluss zu 10 erfolgte ebenfalls unter gleichen Reaktionsbedingungen wie bei 11. Die Ausbeute war auch hier mit 88 % gut, jedoch entstand nicht nur 10, sondern auch das Regioisomer 7-Brombenzo[b]thiophenon 15.



Abbildung 27: Dirigierende Effekte der Substituenten am Phenylring: $-S \rightarrow ortho$ und para; $-Br \rightarrow ortho$ und para

Eine bevorzugte Zyklisierung (10 oder 15) konnte nicht beobachtet werden, da die dirigierenden Effekte sowohl des Bromsubstituenten (*ortho* und *para*), als auch des Schwefelatoms (*ortho* und *para*) keine Position bevorzugen (Abbildung 27). Eine Auftrennung von 10 und 15 durch Säulenchromatographie war nur teilweise möglich. Es war möglich einen kleinen Teil des gewünschten Produkts 10 aus dem Produktgemisch abzutrennen, der Großteil konnte jedoch nur in Mischfraktionen von der Chromatographiesäule eluiert werden. Somit erhielt man eine effektive Ausbeute von nur 0,6 % ausgehend von 16.





zusammen 75 %

Schema 12: Synthese der HTIs 6 (a) und 5 (b) über einen Lewis-Säure katalysierte Kondensationsreaktion von 12 und den Benzothiophenonen 11 (a) und 10 (b).

Für die Synthese der HTIs **5** und **6** wurde eine Reaktionsvorschrift von *Edgar Uhl²⁸* verwendet. Hierbei werden die Benzothiophenone **10** und **11** mit dem Indanon **12** in einer Reaktion, mit Hilfe einer Lewis-Säure kondensiert. Als Lewis-Säure wurde BCl₃ eingesetzt. Entscheidend für die Höhe der Ausbeute ist dabei die Reihenfolge der Zugabe der Reaktanden und Reagenzien zueinander. Es wurden zunächst die Edukte **10** bzw. **11** und **12** in zwei verschiedenen *Schlenk*-Kolben in CH₂Cl₂ vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Nach der Zugabe der BCl₃-Lösung zu **10** bzw. **11** wurde die entstandene Lösung sofort mittels einer Spritze zu **12** überführt. Ein gemeinsames Vorlegen der Reaktanden und Zugabe von BCl₃ führt zu wesentlich geringeren Ausbeuten von < 20 %.



Schema 13: Vorgeschlagener Mechanismus der Kondensationsreaktion von 11 mit 12 zum HTI 6.
a) Aktivierung von 11 durch BCl₃.
b) Aktivierung von 12 an der Carbonylfunktion durch BCl₃.

Der vorgeschlagene Mechanismus für die Kondensation (Schema 13) geht davon aus, dass sowohl **11** (Schema 13 a), als auch **12** (Schema 13 b) durch BCl₃ aktiviert werden können. Beide Wege führen zum gleichen *Zimmermann-Traxler*-Übergangszustand. Aus dem darauffolgenden Intermediat **20** kann HOBCl₂ eliminiert werden um das Kondensationsprodukt **6** zu erhalten ¹⁶⁴.



Schema 14: Synthese der molekularen Pinzetten 2 (a) und 1 (b), mittels *Suzuki*-Kreuzkupplung der HTIs 5 und 6 mit der Boronsäure 4.

Die molekularen Pinzetten 1 und 2 wurden durch eine zweifache *Suzuki*-Kupplung der HTIs 5 und 6 mit 4 synthetisiert (Schema 14). Die Ausbeuten sind mit 77 % (2) und 64 % (1) hervorragend, wenn man berücksichtigt, dass es sich dabei um eine sterische stark gehinderte

(*ortho*-Methylsubstituenten von **4**) *Suzuki*-Kreuzkupplung handelt und zudem die Bindungseinheiten zweifach an das jeweilig HTI angebracht werden.



Abbildung 28: Liganden 21, 22 und Komplex 23, die erfolgreich bei der Synthese der molekularen Pinzetten 1 und 2 eingesetzt wurden.^{151, 165}

Bei den eingesetzten Liganden (Abbildung 28) handelt es sich um SPhos 21, sSPhos 22 und den Präkatalysator sSPhosPdG2 23. Es zeigte sich, dass 23 mit Ausbeuten von 77 % und 64 % 22, mit Ausbeuten < 20 % deutlich überlegen ist. Der Einsatz von 23 als Katalysator zeigte keine Vorteile gegenüber dem Katalysatorsystem 21/Pd(OAc)₂ was die Ausbeute der Reaktion betrifft.

Die Gesamtausbeute für die Synthese der molekularen Pinzetten über sieben Synthesestufen variieren zwischen 2, mit 26 % und 1, mit 0,2 % stark. Dies ist jedoch nur auf die schlechte Trennbarkeit von 10 und 15 zurückzuführen. Lösungen für dieses synthetische Problem werden im folgenden Kapitel aufgezeigt.

2.3 Synthese von 24, 25 und 32

Wie bereits in Kapitel 2.2.2 gezeigt, ist die Synthese von 5 durch eine intramolekulare Friedel-Benzothiophenon 10 auf Grund Crafts Reaktion zum der zwei möglichen Zyklisierungsprodukte und der kaum vorhandenen Möglichkeit diese voneinander zu trennen sehr aufwändig. Deshalb wurde nach einer effizienteren Synthese von an Position 4 bromierten Benzothiophenonen gesucht. Dabei wurde der Ansatz verfolgt Position 7, die zum ungewollten Zyklisierungsprodukt führt durch einen anderen Substituenten zu blockieren und somit die Zyklisierung zum gewünschten Produkt zu forcieren. Dazu wurden drei verschiedene Benzothiophenone synthetisiert und diese dann für die Synthese von HTIs verwendet.



Schema 15: Synthese von 24 und 25 durch S_NAr Reaktion von 28 und 29 mit Ethyl-2mercaptoacetat und anschließender intramolekularen *Friedel-Crafts* Acylierung und Kondensation mit 30 und 31 zum HTI.

Bei 24 und 25 wurde Position 7 durch die Halogenatome, Cl und I blockiert. Um die entsprechenden Thiophenylessigsäuren 26 und 27 zu synthetisieren, wurden die käuflich erwerbbaren 28 und 29 mit Ethyl-2-mercaptoacetat in einer nukleophilen aromatischen Substitution und anschließender Verseifung des Ethylesters synthetisiert. Hierbei wurde jeweils selektiv das Fluoratom von 28 und 29 substituiert, da das an das Fluoratom gebundene Kohlenstoffatom am stärksten positiv polarisiert ist. Die Qualität der Abgangsgruppe ist im Falle von S_NAr Reaktionen für die Selektivität der Reaktion nicht ausschlaggebend, sondern nur die Stärke der Polarisierung des Kohlenstoffatoms. Die Ausbeuten der Reaktionen waren mit 26 % in beiden Fällen moderat. Die Synthese der HTIs 24 und 25 erfolgte durch eine intramolekulare *Friedel-Crafts* Acylierung und anschließend, durch Piperidin katalysierte Kondensationsreaktion mit dem entsprechenden Aldehyden 30 bzw. 31. Im Falle von 24 war die Ausbeute nur bei 10 %, für 25 jedoch in einer für die Synthese von HTIs typischen Höhe von 64 %.



Schema 16: Vierstufige Synthese von **32** ausgehend von **33**.
Ein weiterer HTI **32** wurde synthetisiert, bei welchem Position 7 mit einer Methylgruppe blockiert wurde. Da das entsprechende Thiophenol-Edukt nicht erwerbbar ist, wurde dieses zunächst synthetisiert. Hierzu wurde das käuflich erwerbbare Phenol **33** mit Dimethylthiocarbamoylchlorid zu **34**, mit einer guten Ausbeute von 89 % umgesetzt. **34** konnte dann quantitativ in einer *Newman-Kwart* Reaktion zu **35** umgelagert werden. Die darauffolgende Synthese des Thiophenols und die anschließende Thioethersynthese mit Bromessigsäure konnten, da beide in einem alkalischen Milieu ablaufen in einem Schritt durchgeführt werden. Die Ausbeute für diese One-Pot-Reaktion war mit 98 % sehr gut. Die Synthese des HTIs **32** durch intramolekulare *Friedel-Crafts* Acylierung und anschließender, BCl₃ katalysierten Kondensation war jedoch mit einer Ausbeute von nur 10 % verbunden. Eine Optimierung der HTI Synthese wäre somit noch zu empfehlen.

Alle drei Synthesen für Benzothiophenone, mit einem zum Carbonyl *ortho*-ständigen Bromatom, konnten eine bessere Ausbeute, im Vergleich zu der in Kapitel 2.2.2 effektiven Ausbeute von 0,6 % (5) aufweisen. Sie stellen somit für zukünftige Projekte, die ein solches Substitutionsmuster erfordern eine gute Alternative dar. Dabei ist anzumerken, dass nicht nur die Ausbeute der HTIs verbessert wurde, sondern auch im Fall von 24 und 25, mit den zusätzlich eingeführten Cl und I-Atom weiter Ansatzpunkte für Derivatisierungen in späteren Synthesestufen geschaffen wurden. Diese sollten sich, bei z.B. *Suzuki*-Kreuzkupplungen gezielt, auf Grund ihrer unterschiedlichen Reaktivität im Vergleich zu Brom, substituieren lassen.

2.4 Synthese der Gäste 47 und 48

Die Synthese des Gastes **37** erfolgte nach *Greenland* ¹⁶⁶. Dabei wurden die Anhydride von **38** zunächst mit KOH geöffnet und anschließend mit H_3PO_4 reprotoniert, indem der pH-Wert auf ca. pH = 6 eingestellt wurde.



Schema 17: Synthese von **37** durch Öffnung der Anhydridgruppe von **38**, anschließender Kondensation mit **39** und darauffolgender Dehydratisierung mittels (Ac)₂O.

Dann wurde **39** langsam zugetropft, um eine Polymerisation zu verhindern. Nach der Dehydratisierung des Zwischenprodukts (vier freie Carbonsäuregruppen) mittels Essigsäureanhydrid, konnte **37** in einer Ausbeute von 56 % erhalten werden.

Für die Synthese von 40, 41 und 42 wurden drei Derivate eines 3-(Alkenyloxy)anilin, mit verschiedenen Kettenlängen (R = Prop-2-enyl, But-3-enyl und Pent-4-enyl) synthetisiert (Schema 18). Dazu wurde zunächst das käuflich erwerbbare *N*-Boc-3-Aminophenol 43 in Substitutionsreaktionen mit den entsprechenden Alkenylbromiden mit K₂CO₃ als Base umgesetzt.



Schema 18: Synthese von 40, 41 und 42 durch Veretherung von 3-*N*-Boc-Aminophenol mit den entsprechenden Alkenylbromiden und anschließender Entschützung der Boc-Schutzgruppe mittels TFA.

Die Ausbeuten für die Boc-geschützten substituierten Aminophenole 44, 45 und 46 lagen zwischen 87 % und 98 %. Bei 45 konnte keine vollständige Umsetzung von 43 beobachtet werden, trotz Zugaben von 4-Brombuten im Überschuss. Bei der Entschützung der Boc-Schutzgruppe im Folgenden konnten gute Ausbeuten erzielt werden. Lediglich die Ausbeute von 41 mit 26 % ist verbesserungswürdig. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass das Zwischenprodukt 45 nicht isoliert, sondern direkt eingesetzt wurde. Der darauffolgenden Syntheseschritt, die Kondensation von 37 mit den Anilinderivaten wurde deshalb nur mit 40 und 42 durchgeführt.



Schema 19: Synthese von 47 und 48 durch eine Kondensationsreaktion von 37 mit 40 bzw. 42.

Die Synthese von **47** und **48** wurde nach einer Vorschrift nach *Parker et al.* durchgeführt.¹⁶⁷ Dabei konnten Ausbeuten von 22 % (**47**) und 3 % (**48**) erzielt werden. Der Wechsel des Lösungsmittels zu DMF konnte die Ausbeute von **47** jedoch auf 54% deutlich steigern.

2.5 Lichtgesteuerter Austausch von elektronenarmen aromatischen Gästen zwischen 1 und 2

Dieses Projekt (simultan komplementäres Pinzettenpaar) wurde zusammen mit Dr. Sandra Wiedbrauk und Stefan Thumser durchgeführt.

Alleinige Beiträge von *Dr. Sandra Wiedbrauk* sind mit ‡ gekennzeichnet. Alleinige Beiträge von *Stefan Thumser* sind mit ***** gekennzeichnet.

2.5.1 Konformationsanalyse von 1 und 2

Da es nicht möglich war 1 oder 2 zu kristallisieren und somit eine eindeutige Zuordnung der Signale zum Z- und E-Isomer im ¹H-NMR Spektrum nicht gelang, musste die Zuordnung auf anderem Wege erfolgen. Dazu wurden die NMR-Signale des E- und Z-Isomers mit kristallisierbaren Molekülen verglichen (Abbildung 29) und insbesondere die Verschiebungen der Signale der Biphenylarme im ¹H-NMR-Spektrum (Abbildung 30) und das NOESY-Spektrum des E-Isomers ausgewertet.

Im Folgenden wird die Zuordnung anhand von 1 gezeigt. Die Zuordnung von 2 erfolgte auf dem gleichen Weg, nur dass bei 2 keine aussagekräftigen ¹H-NOE Signale beobachtbar waren. Die Zuordnung der Protonensignale des *E*- und *Z*-Isomers stützt sich auf die Verschiebung eines sehr indikativen Protons von 1. Proton 14 (Nummerierung siehe Abbildung 29) zeigt eine Verschiebung von $\Delta \delta = 0,24$ ppm zwischen den beiden Isomeren und ist zudem das am stärksten tieffeldverschobene Signal von 1 im ¹H-NMR Spektrum. In *E*-1 liegt Proton 14 in räumlicher Nähe des Carbonylsauerstoffatoms und fällt somit in den Anisotropiekegels der Carbonylgruppe des HTI-Grundkörpers.



Abbildung 29: Konformationsanalyse von 1. a) Die Kristallstruktur von 5 (*E*-Isomer) zeigt die räumliche Nähe (Abstand 2,1 Å) von Proton 11 zum Carbonyl des HTIs. Es liegt somit im Anisotropiekegel des Carbonyls, was eine starke Tieffeld-Verschiebung im ¹H-NMR (im Vergleich zum *Z*-Isomer) nach sich zieht. b) zeigt wie Proton 14 von 1 im *E*-Isomer innerhalb und im *Z*-Isomer außerhalb des Anisotropiekegels liegt und somit eine stark unterschiedliche Verschiebung im ¹H-NMR nach sich zieht. c) zeigt die ¹H-NMR Spektren von 5 (400 MHz, 20 °C, CDCl₃, 87 % *E*-Isomer), *E*-1 (400 MHz, 27 °C, CDCl₃, 88 % *E*-Isomer) und *Z*-1 (800 MHz, 27 °C, CDCl₃, 91 % *Z*-Isomer).

Der Einfluss der Carbonylgruppe bewirkt eine Tieffeldverschiebung¹⁶⁸ des Protonensignals im Vergleich zu Z-1. Bei Z-1 befindet sich Proton 14 so weit von der Carbonylgruppe entfernt, dass diese keine so starke Auswirkung auf die Verschiebung des Protons hat. Um dies zu verifizieren wurde zum Vergleich die Verschiebung von Proton 11 von 5 untersucht, welches aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit 1 den gleichen Effekt zeigen sollte. Da es möglich war E-5 zu kristallisieren und die Kristallstruktur zu bestimmen, konnten hier die Protonensignale eindeutig den Isomeren zugeordnet werden. Dazu wurden die Kristalle in CDCl₃ gelöst und ein ¹H-NMR Spektrum aufgenommen. Es zeigte sich, dass auch in E-1 das

äquivalente Proton 11 das stärker tieffeldverschobene Proton ist und somit die Zuordnung von *E*-1 und *Z*-1 bekräftigt.



Abbildung 30: ¹H-NMR Verschiebungen der Protonensignale der Biphenylarme in der *E*- bzw. *Z*-Konfiguration von 1. a) NOESY (CDCl₃, 600 MHz, 27 °C) Spektren von 1 (oben: *E*-Isomer, unten: *Z*-Isomer) b) räumliche Anordnung der Biphenylarme und deren induzierte Magnetfelder zueinander im *E*- und *Z*-Isomer von 1. c) ¹H-NMR Spektren von 1 (oben *E*-Isomer (600 MHz, 27 °C, CDCl₃, 88 % *E*-Isomer), unten *Z*-Isomer (800 MHz, 27 °C, CDCl₃, 91 % *Z*-Isomer)).

Neben Proton 14 wurden die Verschiebungen der Protonen an den Biphenylarmen von 1 im ¹H-NMR Spektrum untersucht (Abbildung 30 c). Der stärkste beeinflussende Faktor auf die Verschiebung der Signale der beiden Isomere ist hier der Ringstromeffekt der Biphenyle (Abbildung 30 a) und wie diese sich gegenseitig beeinflussen. Hier kann nicht nur gezeigt werden, dass die Zuordnung für *E*-1 und *Z*-1 korrekt ist, sondern auch, dass die π -Flächen im *E*-Isomer parallel zueinander angeordnet sind. Eine parallele Anordnung bewirkt auf Grund der

aromatischen Ringstromeffekte eine Abschirmung der Protonen und somit eine Hochfeldverschiebung¹⁶⁸. Entfernt man die Biphenylarme räumlich voneinander, wie es im *Z*-Isomer der Fall ist, entfällt dieser abschirmende Effekt und die ¹H-NMR Signale verschieben wieder ins Tieffeld. Dieser Effekt ist sowohl bei den aromatischen als auch den aliphatischen Signalen der Biphenyle deutlich sichtbar (Abbildung 92 c). Im NOESY Spektrum von *E*-**1** ist eine schwache Kopplung von Proton 14 mit Proton 42 sichtbar, was die Annahme, dass es sich tatsächlich um das *E*-Isomer handelt, bestätigt (Abbildung 30a oben). Im NOESY Spektrum von *Z*-**1** fehlt diese Kopplung und es ist nur die Kopplung zum direkt benachbarten Proton 46 zu sehen (Abbildung 30a unten).

Zusammengefasst kann man also mit sehr großer Sicherheit die Signale im ¹H-NMR Spektrum von 1 dem *E*- bzw. *Z*-Isomer zuordnen. Für 2 erfolgte die Zuordnung analog, nur dass keine NOESY Signale beobachtbar waren.

2.5.2 Photophysikalische Eigenschaften von 1 und 2

Für eine effiziente Komplexierung und Freisetzung von elektronenarmen aromatischen Gästen ist eine möglichst vollständige Isomerisierung der Doppelbindung von 1 und 2 bei Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge notwendig. Um die Isomerenverhältnisse im PSS zu ermitteln, wurden Lösungen definierter Konzentration mit Licht bestrahlt und die Isomerenverhältnisse durch Integration und Vergleich sich entsprechender Signale im ¹H-NMR Spektrum bestimmt. Neben der Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS von 1 und 2 wurden auch die UV/Vis Spektren der reinen Isomere von 1 und 2 bestimmt und die Isomerisierung dieser mittels UV/Vis Spektroskopie verfolgt.

2.5.2.1 Photophysikalischen Eigenschaften von 1



Abbildung 31: ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃, 5 mM) Spektren von 1 nach Bestrahlung mit 530 nm (oben, max. Z-Isomer) und 435 nm (unten, max. *E*-Isomer).

Das Isomerenverhältnis von 1 im PSS wurden mit ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. Dazu wurde 1 in CDCl₃, deuteriertem CH_2Cl_2 und deuteriertem *c*-Hex mit Licht (LED) der Wellenlänge 435 nm und 530 nm so lange bestrahlt, bis das Isomerenverhältnisse konstant blieb.

Tabelle 1: Prozentualer Anteil des *E*-Isomers von 1 nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 435 nm oder des *Z*-Isomers von 1 nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm. Der PSS in CDCl₃ wurde in einer 5 mM Lösung bestimmt. In CD₂Cl₂ und *c*-Hex wurde bei keiner definierten Konzentration gemessen. In den Klammern ist die Bestrahlungsdauer bis zum Erreichen des PSS angegeben. Das Verhältnis der Isomere wurde durch Integration sich entsprechender Signale im ¹H-NMR Spektrum ermittelt.

	% <i>E</i> -1	% Z-1
	(PSS 435 nm)	(PSS 530 nm)
CDCl ₃ (5mM)	86 % (15 min)	80 % (120 min)
CH_2Cl_2	72 % (120min)	84 % (330 min)
c-Hex	87 % (45 min)	62 % (120 min)

Beim Vergleich der Isomerenverhältnisse im PSS (Tabelle 1) zeigt sich, dass in CDCl3 das beste Gesamtergebnis erreicht wurde. Mit 86 % E-Isomer im PSS nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 435 nm und 80 % Z-Isomer nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm, sind die Isomerenverhältnisse in beiden PSS sehr gut. Die Isomerenverhältnisse in den anderen Lösungsmitteln sind zwar jeweils in einem der PSS leicht besser (CD₂Cl₂: 84 % nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm und c-Hex: 87 % nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 435 nm), jedoch zeigt sich, dass sie im jeweils anderen PSS deutlich schlechter ausfallen (CD₂Cl₂: 72 % nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 435 nm und *c*-Hex: 62 % nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm) als in CDCl₃. Zudem sind gerade im Fall der Z/E-Isomerisierung in CD_2Cl_2 , vermutlich durch eine sehr kleine Isomerisierungsquantenausbeute bedingt eine sehr lange Bestrahldauer von 330 min nötig, um den PSS zu erreichen. Somit sollte es möglich sein, Gastmoleküle mit 1 lichtgesteuert in CDCl3 zu komplexieren und diese auch lichtgesteuert wieder freizusetzten.



Abbildung 32: a) Extinktionskoeffizienten von 1 in CHCl₃. Blau: Z-Isomer, rot: E-Isomer. b) Isomerisierung von 1 bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm (E-Isomer → Z-Isomer). Isosbestische Punkte existieren bei 475 nm, 381 nm, 357 nm und 316 nm.

Betrachtet man die UV/Vis Spektren der reinen Isomere (Abbildung 32) von 1 lässt sich gut erkennen, dass 1 eine positive Photochromie besitzt. Der $S_0 \rightarrow S_1$ Übergang des *E*-Isomers (Maximum der Absorptionsband: 467 nm) ist im Vergleich zum Z-Isomer (Maximum der Absorptionsband: 452 nm) um 15 nm bathochrom verschoben. Beachtlich ist, dass trotz der eine Isomerisierung > 80 %, moderaten Photochromie von sowohl bei der E/Z – Isomerisierung, als auch bei der Z/E – Isomerisierung möglich ist. Bei der Z/E-Isomerisierung können dafür zwei Gründe angeführt werden. Zum einen ist der Extinktionskoeffizient des Z-Isomers im Bereich des S₀→S₁-Übergangs, der für die Bestrahlung genutzt wird, deutlich größer. Dies führt zu einer vermehrten Absorption von Photonen des Z-Isomers im Vergleich zum *E*-Isomer. Zum anderen dürfte der ausschlagegebende Faktor für die effiziente Z/E-Isomerisierung in einer besseren Quantenausbeute, im Vergleich zu der der E/Z-Isomerisierung liegen. Um dies zu bestätigen müssten jedoch die Quantenausbeuten beider Isomerisierungsrichtungen bestimmt werden. Bei der E/Z-Isomerisierung ist der Grund für die gute Isomerisierung vermutlich größtenteils durch die Extinktionskoeffizienten der Isomere begründbar. Eine effiziente E/Z-Isomerisierung, durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm ist durch die alleinige Absorption des E-Isomers bei dieser Wellenlänge möglich.

2.5.2.2 Photophysikalische Eigenschaften von 2



Abbildung 33: ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃, 5 mM) Spektren von **2** nach Bestrahlung mit 530 nm (oben, max. *Z*-Isomer) und 435 nm (unten, max. *E*-Isomer). ‡

Die Isomerenverhältnisse im PSS wurden für 2 nur in CDCl₃ bestimmt (Abbildung 33). Bei der Bestimmung des Isomerenverhältnisses von 2 im PSS zeigte sich, dass auch hier eine effiziente E/Z-Isomerisierung, durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm möglich ist. Mit 84 % Z-Isomer wurde der sehr gute Wert von 1 (80 %) durch 2 sogar noch übertroffen. Bei der Z/E-Isomerisierung wurde jedoch ein wesentlich schlechteres Verhältnis der Isomere im PSS erhalten. Hier war es lediglich zu 63 % möglich in das *E*-Isomer zu schalten (Tabelle 2).

Tabelle 2: Prozentualer Anteil des *E*-Isomers von 2 nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 435 nm bzw. des *Z*-Isomers von 2 nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm. Der PSS in CDCl₃ wurde in einer 5 mM Lösung bestimmt. Das Verhältnis der Isomere im PSS wurde durch Integration sich entsprechender Signale im ¹H-NMR Spektrum ermittelt.

	% <i>E</i> -2	% Z-2
	(PSS 435 nm)	(PSS 530 nm)
CDCl ₃ (5mM)	63 % (15 min)	84 % (120 min)

Bei der Betrachtung der UV/Vis Spektren der reinen Isomere (Abbildung 34 a) von 2 zeigt sich, dass der S0 \rightarrow S1-Übergang des *E*-Isomeres (Maximum der Absorptionsband: 464 nm), im Vergleich zum *Z*-Isomers (Maximum der Absorptionsband: 457 nm) um nur 7 nm bathochrom verschoben ist. Eine effiziente *E/Z*-Isomerisierung ist auch hier auf Grund der alleinigen Absorption von Photonen der Wellenlänge 530 nm, durch das *E*-Isomer möglich. Bemerkenswert ist, dass trotz geringerer Photochromie und kleinerer Extinktionskoeffizientenunterschiede bei 435 nm immer noch ein Isomerenverhältnis von 63 % *Z*-Isomer im PSS erreicht werden konnte.



Abbildung 34: a) Extinktionskoeffizienten von 2 in CHCl₃. Blau: Z-Isomer, rot: E-Isomer. ‡ b) Isomerisierung von 2 bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm (E-Isomer → Z-Isomer). Isosbestische Punkte existieren bei 476 nm, 386 nm, 360 nm, 347 nm und 276 nm.

2.5.2.3 Photophysikalische Eigenschaften von 1 und 2 zusammen

Wenn ein Gastmolekül zwischen 1 und 2 ausgetauscht werden soll, muss es möglich sein beide molekularen Pinzetten gleichzeitig in einer Lösung zu isomerisieren. Um zu untersuchen, ob dies möglich ist, wurden äquimolare Lösungen von 1 und 2 sowohl mittels ¹H-NMR Spektroskopie als auch mittels UV/Vis Spektroskopie untersucht.



Abbildung 35: a) Extinktionskoeffizienten von 1 und 2 in CHCl₃. b) Simultane Isomerisierung von 1 und 2. Bindende Isomere: *E*-1, *Z*-2; nichtbindende Isomere: *Z*-1, *E*-2. c) UV/Vis Spektren (CHCl₃) der Isomerisierung einer Äquimolaren Lösung von 1 und 2. d) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 22 °C) Spektren von 1 (c = 0,2 mM) und 2 (c = 0,2 mM) nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm (oben) und 435 nm (unten).

Sowohl im UV/Vis Spektrum (Abbildung 35 c), als auch im ¹H-NMR Spektrum (Abbildung 35) der Mischung aus **1** und **2** zeigt sich, dass beide Pinzetten auch parallel in der gleichen Lösung photoschaltbar sind. Zur Auswertung der Isomerenverhältnisse im PSS wurden die ¹H-NMR Spektren, nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlängen 435 nm und 530 nm ausgewertet. Die gut voneinander getrennten Signale der CH₂-Gruppe am Indanonfragment wurden integriert und miteinander verglichen. Die Isomerenverhältnisse entsprachen den Einzelmessungen von **1** und **2** (Tabelle 3). Abweichungen zwischen den Einzelmessungen und der Messung der Mischung lagen, mit maximal 2 % im Rahmen der Messgenauigkeit.

Tabelle 3:Isomerenverhältnis von 1 und 2 im PSS nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge
435 nm (max. *E*-Isomer) und 530 nm (max. *Z*-Isomer). Die Verhältnisse wurden mittels
Integration sich entsprechender Signale im ¹H-NMR (400 MHz, 22 °C, CDCl₃)
Spektren bestimmt.

	PSS 435	nm	PSS 5	30 nm
	% <i>E</i> -Isomer (zusammen)	% Z-Isomer (getrennt)	% <i>E-</i> Isomer (zusammen)	% Z-Isomer (getrennt)
1	88	86	82	80
2	64	63	85	84

Somit ist es möglich 1 und 2 zur gleichen Zeit in ein und derselben Lösung, mittels Licht der Wellenlänge 435 nm und 530 nm zu isomerisieren. Dies ist eine der Grundvoraussetzungen, um später einen Gast zwischen den Rezeptoren austauschen zu können.

2.5.3 Thermische Stabilität von 1 und 2

Neben guten Isomerenausbeuten ist nach Bestrahlung mit Licht auch eine genügend hohe Energiebarriere für die thermische Rückisomerisierung vom thermodynamisch metastabilen *E*-Isomer in das *Z*-Isomer wünschenswert. Eine zu kleine Barriere würde zu sehr kurzen Lebensdauern der metastabilen Zustände führen, was einem effizienten Austausch eines Gastmoleküls zwischen den Pinzetten erheblich erschweren würde.



Abbildung 36: a) Isomerenverhältnisse während der thermischen *E*/*Z*-Isomerisierung von 1 bei 35 °C.
b) ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) Spektren der thermischen *E*/*Z*-Isomerisierung von 1. Gemessen wurde in einem NMR-Braunglasröhrchen, um eine lichtinduzierte Isomerisierung auszuschließen. c) Auswertung der Kinetikdaten, unter der Annahme, dass es sich um eine Kinetik erster Ordnung mit einem dynamischen Gleichgewicht zwischen *E*- und *Z*-Isomer handelt. Über die Steigung der Ausgleichsgerade kann die Barriere der thermischen *E*/*Z*-Isomerisierung berechnet werden (Kapitel 6.8).

Die theoretischen Grundlagen zur Berechnung des freien Enthalpieunterschiedes zwischen den beiden *E*- und *Z*-Isomeren ($\Delta G(E - Z)$) und der freien Aktivierungsenthalpie für die thermische Doppelbindungsisomerisierung vom *E*- zum *Z*-Isomer ($\Delta G(E/Z)^*$ können in Kapitel 6.8 nachgelesen werden.

Die thermische Isomerisierung vom thermodynamisch metastabilen *E*-1 zum stabilen *Z*-1 wurde mittels ¹H-NMR Spektroskopie bei 35 °C untersucht. Zu Beginn der Messung lag ein Isomerenverhältnis von 72:28 (*E*- zu *Z*-Isomer) vor. Dieses änderte sich innerhalb von 120 min zu 13:87 und blieb dann konstant bei diesem Verhältnis. Aus diesem Verhältnis lässt sich ein Energieunterschied von $\Delta G = 1,16 \ kcal \cdot mol^{-1}$ zwischen *Z*- und *E*-Isomer berechnen. Für die

Bestimmung der freien Aktivierungsenthalpie für die thermische Isomerisierung vom *E*- zum *Z*-Isomer wurde zunächst die zugehörige Geschwindigkeitskonstante $k(E \rightarrow Z) = 5,21216 \cdot 10^{-4} s^{-1}$ bestimmt (Abbildung 36 c). Daraus ergibt sich für 1 eine Barriere von $\Delta G^* = 22,7 \ kcal \cdot mol^{-1}$, was einer Halbwertszeit von $t_{1/2} = 2,7 \ h$ bei 20 °C entspricht.



Abbildung 37: a) Isomerenverhältnisse während der thermischen *E*/*Z*-Isomerisierung von 2 bei 50 °C.
b) ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) Spektren der thermischen *E*/*Z*-Isomerisierung von 2. Gemessen wurde in einem NMR-Braunglasröhrchen, um eine lichtinduzierte Isomerisierung auszuschließen. c) Auswertung der Kinetikdaten, unter der Annahme, dass es sich um eine Kinetik erster Ordnung mit einem dynamischen Gleichgewicht zwischen *E*- und *Z*-Isomer handelt. Über die Steigung der Ausgleichsgerade kann die Barriere der thermischen *E*/*Z*-Isomerisierung berechnet werden (Kapitel 6.8).

Für 2 wurde die thermische Barriere bei 50 °C bestimmt. Zu Beginn der Messung lag hier ein Verhältnis von 58:42 *E*- zu *Z*-Isomer vor. Auch hier wurde nach 120 min ein stabiles E/Z-Verhältnis von 36:64 erreicht, was einem freien Enthalpieunterschied von $\Delta G = 0,37 \ kcal \cdot mol^{-1}$ entspricht. Die berechnete Geschwindigkeitskonstante war $k(E \rightarrow Z) =$

 $3,73728 \cdot 10^{-4} s^{-1}$ und ergibt somit eine freie Aktivierungsenthalpie von $\Delta G^* = 24,0 \ kcal \cdot mol^{-1}$. Dies entspricht einer Halbwertszeit von $t_{1/2} = 25 \ h$ bei 20 °C.

2.5.4 Photoisomerisierung von 1 und 2 bei -30 °C

Da die photoinduzierte und thermische E/Z-Isomerisierung bei 20 °C, vor allem bei 1, im gleichen Zeitrahmen stattfindet (jeweils 120 min), wurde überprüft ob es sich bei der photoinduzierten Isomerisierung tatsächlich um einen photochemischen Prozess handelt oder ob die Isomerisierung thermisch erfolgt. Dazu wurden sowohl 1 als auch 2 in CDCl₃ in einem NMR-Rohr bei -30 °C mit Licht der Wellenlänge 530 nm bestrahlt und in 30 min Abständen ¹H-NMR Spektren aufgenommen (Abbildung 38 a). Diese photoinduzierte Isomerisierung wurde dann mit der berechneten thermischen Isomerisierung bei -30 °C verglichen (Abbildung 38 b). Bei -30 °C beträgt die Halbwertszeit für 1 $t_{1/2} > 1 a$ und für 2 $t_{1/2} > 16 a$. Es kann somit ausgeschlossene werden, dass bei einer Isomerisierung bei -30 °C ein thermischer Prozess vorliegt. Sowohl 1 als auch 2 konnten bei -30 °C mit Licht der Wellenlänge 530 nm isomerisiert werden. Bei 1 lag zum Start der Messung ein Isomerenverhältnis von E- zu Z-Isomer 88:12 vor. Nach 2 h wurde der PSS, mit einem Isomerenverhältnis von 18:82 (E- zu Z-Isomer) erreicht, was dem Isomerenverhältnis im PSS bei 20 °C entspricht. Für 2 ergab sich analog eine Veränderung des Isomerenverhältnisses von E- zu Z-Isomer 63:37 auf 18:82. Auch dieses Isomerenverhältnis entspricht dem Isomerenverhältnis im PSS bei 20 °C. Es konnte somit eindeutig gezeigt werden, dass eine photoinduzierte E/Z-Isomerisierung vorliegt.



Abbildung 38: a) ¹H-NMR (400 MHz, 243 K, CDCl₃) Spektren der photoinduzierten *E/Z*-Isomerisierung bei -30 °C. links: Isomerisierung von 1 rechts: Isomerisierung von 2 b) Anteil des *E*-Isomers, nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm für bestimmte Zeitintervalle. Unterbrochene Linien geben die berechnete thermischen Isomerisierungsrate von 1 und 2 bei -30 °C an.

2.5.5 Bindungsstudien von 1 und 2 mit 49

Als Gastmolekül, für 1 und 2 wurde Trinitrodicyanofluoren 49 gewählt.Verbindung 49 zeigte bereits in vorherigen Studien von *Dr. Sandra Wiedbrauk* mit ähnlichen Rezeptormolekülen gute Ergebnisse in Bezug auf hohe Bindungskonstanten.¹⁶⁹



Abbildung 39: Struktur und qualitative Elektronendichteverteilung (ESP) ***** von **49**, berechnet auf B3LYP/6-311 G(d,p) Niveau. Blaue Bereiche besitzen eine geringe Elektronendichte, rote Bereiche zeigen eine hohe Elektronendichte an.

Bei der Betrachtung der Elektronendichteverteilung von **49** (Abbildung 39) ist zu erkennen, dass es sich bei **49** um einen stark elektronenarmen Gast handelt. Die drei Nitro- und die zwei Cyano-Gruppen ziehen Elektronendichte aus dem Fluoren-Grundkörper heraus, so dass eine stark elektronenarme, positiv polarisierte π -Fläche entsteht. Somit ist **49** sehr gut geeignet mit den elektronenreichen Biphenylarmen der Rezeptoren **1** und **2** durch polare aromatische Wechselwirkungen zu interagieren (Abbildung 40).



Abbildung 40: Berechnete quantitative Elektronendichteverteilung (ESP = Elektrostatisches Potential) * von *E*-1 bzw. *Z*-1 und *E*-2 bzw. *Z*-2 auf B3LYP/6-311 G(d,p) Niveau. Blaue Bereiche besitzen eine geringe Elektronendichte, rote Bereiche zeigen eine hohe Elektronendichte an.

Für die Bestimmung der Bindungskonstanten wurde sowohl für **1** als auch **2** ¹H-NMR-Titrationen mit **49** durchgeführt. Eine getrennte Bestimmung der Bindungskonstanten der einzelnen Isomerer der Rezeptoren war auf Grund der geringen Barriere der thermischen E/Z-Isomerisierung nicht möglich, jedoch auch nicht nötig, da die jeweils offenen Isomere (Z-**1** und E-**2**) keinerlei Interaktion mit **49** zeigten. Dies äußerte sich dadurch, dass im ¹H-NMR Spektrum einer Mischung aus den Rezeptoren und **49** ausschließlich Verschiebungen der Protonensignale der bindenden Pinzettenisomere beobachtbar waren. Bei den Signalen der nichtbindenden Isomeren Z-1 und E-**2** war keine Verschiebung beobachtbar. Somit wurden die Bindungskonstanten von **1** und **2** mit Isomerengemischen durchgeführt und die Konzentration des bindenden Isomers durch Integration und Vergleich mit Signalen des Gastes ermittelt. Bei den Titrationen wurde aufgrund der geringen Löslichkeit von **49** in CDCl₃ die Konzentration des Gastes konstant gehalten und die des jeweiligen Rezeptors variiert. Da im Verlauf der Titrationen keine getrennten Signalsätze für den freien Gast **49** und den *E*-**1**·**49** bzw. *Z*-**2**·**49** Komplex beobachtbar waren sondern nur gewichtet gemittelte Verschiebungen beider Spezies, kann davon ausgegangen werden, dass es sich im Vergleich mit der NMR-Zeitskala (10^{-2} - 10^{-3} s)¹⁷⁰ um eine dynamische Komplexbildung handelt.¹⁷¹ Begründet in dem zu geringen zeitlichen Auflösungsvermögen des NMR Spektrometers ergeben sich also keine getrennten Signalsätze für den gebundenen und ungebundenen Zustand. Neben den gemittelten Signalen äußert sich dies durch eine Verbreiterung der Protonensignale. Die Titrationen bei 23 °C zeigten, dass die Signalverbreiterung sowohl bei *E*-**1**, als auch bei *Z*-**2** so stark ausgeprägt war, dass eine Bestimmung der Verschiebung nicht möglich war. Um trotzdem die Bindungskonstanten bestimmen zu können, musste die Dynamik so weit verlangsamt werden, dass wieder scharfe Signale beobachtbar waren. Aus diesem Grund wurden die Bindungskonstante bei -20 °C bestimmt.

2.5.5.1 Bindungsstudien von E-1 mit 49

Die Bindungskonstante K_a zwischen *E*-1 und 49 wurde mittels einer ¹H-NMR-Titration bestimmt. Eine genaue Beschreibung der Messung ist in Kapitel 6.5.1.1 zu finden. Bei der Zugabe von 1 zu 49 konnte bei allen Signalen von 49 eine Hochfeldverschiebung gemessen werden (Abbildung 41, Tabelle 4). Durch nicht-lineares Fitten dieser Verschiebungen gegen die zugegebenen Äquivalente von 1 konnte die Bindungskonstante, wie in Kapitel 6.5.1 beschrieben bestimmt werden. Dies erfolgte sowohl mittels *EXCEL* als auch über die Internetseite *Bindfit.org* von *Thordarson*¹⁷¹⁻¹⁷². In Abbildung 41 sind die gefitteten Ergebnisse mittels *EXCEL* gezeigt. Diese stimmen mit den Ergebnissen von *Bindfit.org* überein.



Abbildung 41: ¹H-NMR Bindungsstudie für die supramolekulare Interaktion zwischen 49 und *E*-1. a) Betrag der Unterschiede der chemischen Verschiebung der Protonen |Δδ| von 49 bezogen auf die ursprüngliche Lage der Signale in Abhängigkeit der zugegebenen Äquivalente an *E*-1. Die gestrichelte Linie stellt die nicht-linear gefittete Ausgleichskurve dar. b) Abweichung der gemessenen Signalverschiebungswerte vom Erwartungswert des Fits in ppm. c) Aromatischer Bereich der ¹H-NMR (400 MHz, - 20 °C, CDCl₃) Spektren, die währendder Titration von 49 mit *E*-1 aufgenommen wurden. Die Verschiebung der Gastsignale ist gezeigt. Die Farben in den Spektren entsprechen den Farben der farblich markierten Protonen von 49.

Bei der Auswertung der Daten wurde von einer 1:1 Bindungsstöchiometrie ausgegangen, da ein Fit mit einer 1:2 (**49**: *E*-**1**) Stöchiometrie strukturell nicht wahrscheinlich ist und im Fall einer 2:1 Stöchiometrie zu negativen Fehlern des Fits führte. Um dies zu bestätigen wurde eine Job Plot Analyse für *E*-**1** mit **49** durchgeführt. Dazu wurde die Verschiebung der Methoxysignale von *E*-**1** bei unterschiedlichen Stöchiometrien, jedoch gleicher Gesamtkonzentration gemessen. Liegt das Maximum dabei bei einem Molenbruch von 0,5 kann von einer 1:1 Bindungsstöchiometrie ausgegangen werden. Da das Maximum bei dem zuvor beschriebenem Experiment bei einem Molenbruch von 0,5 lag, konnte die Annahme einer 1:1 Stöchiometrie bestätigt werden.



Abbildung 42: a) Job Plot Analyse der Bindungsstöchiometrie für die Komplexierung von *E*-1 mit 49. Das Maximum liegt bei einem Molenbruch von 0,5, und beweist somit eine 1:1 Bindungsstöchiometrie. b) Bereich aus den ¹H-NMR (400 MHz, -20 °C, CDCl₃) Spektren (OMe-Signale von 1) der Messreihe mit unterschiedlichen Verhältnissen von 49: *E*-1, aber konstanter Gesamtkonzentration (0,26 mM).

Die Bindungskonstante für die Komplexierung von *E*-1 mit 49 bei -20 °C K_a konnte bestimmt werden und betrug $K_a = 12.420$ L·mol⁻¹. Der Fehler der Titration war mit 1,2 % sehr klein. Dies stellt einen exzellenten Wert dar und kann durchaus dem Vergleich mit wesentlich starreren und präorganisierteren Rezeptoren standhalten.¹⁰⁴ Tabelle 4: Chemische Verschiebung der Protonen a, b und c (siehe Abbildung 41) von 49 in den ¹H-NMR (400 MHz, -20 °C, CDCl₃) Spektren, die während der Titration mit 1 aufgenommen wurden. Angegeben sind die Verschiebungen bei definierten Äquivalenten von *E*-1.

Äquivalente <i>E</i> -1:49	δ H _a in ppm	<i>ð</i> Н _ь in ppm	<i>б</i> Н _с in ppm
0	9,4879	9,6735	8,9626
1,4	9,1253	9,1416	8,90455
2,5	9,0418	9,0203	8,8921
3,4	9,0155	8,981	8,88765
4,2	9,0003	8,9602	8,88605
9,8	8,9778	8,9268	8,88295
10,6	8,976	8,9231	8,8824
11,6	8,9731	8,9196	8,8827
12,7	8,97155	8,916	8,88245
14,0	8,97015	8,9149	8,8822

Um ein genaueres Verständnis von der Geometrie des E-1·1 Komplexes zu erlangen, wurden neben der Analyse der Veränderung der chemischen Verschiebungen, auch quantenchemische Berechnungen von Stefan Thumser durchgeführt. Betrachtet man zunächst die Veränderung der Biphenylarmsignale von 1, so werden diese bei Zugabe von 49 alle in Richtung Hochfeld verschoben (Tabelle 6). Die Signale der Protonen 11, 14 und 50 bzw. 51 werden in Richtung Tieffeld verschoben. Bei der Annahme, dass 49 zwischen den Biphenylarmen gebunden wird, wären diese Verschiebungen mit dem abschirmenden bzw. entschirmenden Eigenschaften des Ringstromeffekts von 49 erklärbar. Protonen ober- und unterhalb der Aromatenebene von 49 würden somit abgeschirmt werden, also eine Verschiebung Richtung Hochfeld erfahren, wie es die Signale der Biphenyle erfahren. Protonen im entschirmenden Bereich von 49 erfahren eine Verschiebung Richtung Tieffeld, wie es die Protonen 11, 14 und 50 bzw. 51 erfahren. Die Veränderung der chemischen Verschiebung von E-1 zeichnet somit ein relativ eindeutiges Bild davon, dass 49 in der Bindungstasche von E-1 parallel interkaliert liegt. Diese Annahme wird durch die Veränderungen der chemischen Verschiebungen von 49 selbst, bei der Ausbildung des Komplexes noch weiter bekräftigt. Die Signale von 49 werden alle in Richtung Hochfeld verschoben, was auch mit dem abschirmenden Charakter des Ringstromeffekt ausgehen von den Biphenylarmen von 1 erklärt werden kann.

Die quantenchemischen Berechnungen geben zusätzlich noch tiefere Einblicke über die Lage und Orientierung von **49** innerhalb der Bindungstasche.



Abbildung 43: Berechnete Struktur des *E*-1·49 Komplexes, mit der niedrigsten DFT Energie, gerechnet auf B3LYP-GD3BJ/6-311G(d,p) Niveau^{*}. Links: Sicht von oben auf den Komplex. Rechts: Sicht von der Seite auf den Komplex. Die Protonen von 49 sind mit a-e gekennzeichnet und entsprechen der Bezeichnung im Titrationsexperiment.

Die Struktur des E-1.49 Komplexes mit der geringsten DFT-Energie schlägt eine Orientierung von 49 innerhalb der Bindungstasche vor, bei der die Protonen e und d von 49 auf die Carbonylfunktion von 1 zeigen (Abbildung 43). Um zu entscheiden ob diese Struktur mit der realen Struktur des Komplexes annähernd übereinstimmt, wurden die berechneten Veränderung der chemischen Verschiebung sowohl von E-1 (Tabelle 6), als auch die von 49 (Tabelle 5) mit den experimentellen Werten verglichen.

Tabelle 5: Vergleich der berechneten (B3LYP/6-311++G(d,p)) und experimentell gemessenen chemischen Verschiebungen im ¹H-NMR (400 MHz, -20 °C, CDCl₃)Spektrum von **49** nach Zugabe von *E*-1 (4,2 Äquiv. bei den experimentellen Werten). Ab einer Grenze von $\Delta \delta \leq 0.05$ ppm wurde



Werten). Ab einer Grenze von $\Delta\delta$ < 0,05 ppm wurde von einer nicht genügend signifikanten Verschiebung ausgegangen und mit N=neutral bewertet. Die anderen Verschiebungen wurde mit T= Tieffeld und H=Hochfeld klassifiziert.

	berechnete Werte				experimentelle Werte			
Proton	δ ohne 1 in ppm	${oldsymbol{\delta}}$ mit 1 in ppm	$\Delta \delta$ in ppm	Verschiebungs- richtung	δ ohne 1 in ppm	${oldsymbol{\delta}}$ mit 1 in ppm	$\Delta \delta$ in ppm	Verschiebungs- richtung
а	9.9	9.49	-0.41	Н	9.49	8.99	-0.5	Н
b	10.1	9.52	-0.58	Н	9.67	8.96	-0.71	Η
с	9.16	9.43	0.27	Т	8.96	8.88	-0.08	Η
d	8.66	8.3	-0.36	Н	8.23	7.57	-0.66	Н
e	8.78	8.92	0.14	Т	8.57	8.24	-0.33	Н

Tabelle 6:Vergleich der berechneten (B3LYP/6-311++G(d,p))und
experimentell gemessenen chemischen Verschiebungen im
¹H-NMR (400 MHz, -20 °C, CDCl₃) Spektrum von *E*-1 nach
Zugabe von 49 (2,7 Äquiv. bei den experimentellen
Werten). Ab einer Grenze von $\Delta\delta < 0,05$ ppm wurde von
einer nicht genügend signifikanten Verschiebung
ausgegangen und mit N=neutral bewertet. Die anderen
Verschiebungen wurde mit T= Tieffeld und H=Hochfeld
klassifiziert.



		Berechn	ete Werte		Experimentelle Werte*			
Proton	δ ohne 49 in ppm	δ mit 49 in ppm	$\Delta \delta$ in ppm	Verschiebungs- richtung	${\cal S}$ ohne 49 in ppm	δ mit 49t in ppm	$\Delta \delta$ in ppm	Verschiebungs- richtung
11	3	3.2	0.2	Т	2.97	3.02	0.05	Т
14	8.75	10.65	1.9	Т	8.12	8.47	0.35	Т
27	6.38	6.65	0.27	Т	6.45	6.42	-0.03	Ν
39	6.39	6.17	-0.22	Н	6.43	6.32	-0.11	Н
20,22	7.36	6.62	-0.74	Н	7.17	6.97	-0.2	Н
44,45	3.89	3.89	0	Ν	3.75	3.72	-0.03	Ν
25,29	6.73	5.89	-0.84	Н	6.7	6.48	-0.22	Н
32,34	7.39	6.68	-0.71	Н	7.2	7.04	-0.16	Н
37,41	6.76	5.79	-0.97	Н	6.75	6.52	-0.23	Н
42,43	1.92	1.94	0.02	Ν	1.93	1.91	-0.02	Ν
46,47	2.12	1.77	-0.35	Н	2.02	1.94	-0.08	Н
48,49	3.83	4.12	0.29	Т	3.84	3.83	-0.01	Ν
50, 51	1.54	1.78	0.24	Т	1.51	1.58	0.07	Т

Die Veränderungen der berechneten chemischen Verschiebungen von **49** stimmen bei Proton a, b und d in ihrer Verlagerung in Richtung Hochfeld mit den experimentell ermittelten (Tabelle 5) überein. Proton c und e zeigen in der berechneten Struktur eine Verschiebungen Richtung Tieffeld, verschieben also konträr zu den experimentellen Werten. Somit war eine Bewertung der Komplexstruktur nur auf Grundlage der NMR-Verschiebungen von **49** nicht vollständig möglich.

Bei der Betrachtung der Verschiebungen von *E*-1, zeigt sich ein eindeutigeres Bild. Hier wurde ein Grenzwert von $\Delta\delta$ < 0,05 ppm gesetzt. Ab dieser Grenze wurde die Verschiebung als neutral gewertet. Der Großteil der Signalverschiebungen stimmt bei den berechneten mit den experimentellen Werten überein. Es kann also davon ausgegangen werden, dass diese berechnete Struktur große Ähnlichkeit mit der realen Struktur von *E*-1·49 in Lösung aufweist.

2.5.5.2 Bindungsstudien von Z-2 mit 49

Da auch bei **2** nur das bindende Z-Isomer mit **49** Wechselwirkungen zeigte und das *E*-Isomer keine Veränderungen im ¹H-NMR Spektrum bei Zugabe von **49** zeigte, wurde die Bindungskonstante K_a für die Komplexierung von Z-**2** mit **49** analog zu Kapitel 2.5.5.1 mit einer ¹H-NMR Titration bestimmt. Die Titration wurde ebenfalls bei -20 °C durchgeführt, da auch hier eine Signalverbreiterung bei 20 °C dazu führte, dass die Lage der Signale nicht eindeutig bestimmt werden konnte. Es wurde ebenfalls eine 1:1 Bindungsstöchiometrie angenommen, da eine Stöchiometrie von 2:1 als strukturell unwahrscheinlich angenommen wurde für Z-**2** mit **49** eine Job Plot Analyse durchgeführt (Abbildung 45). Diese bestätigte die 1:1 Stöchiometrie durch das Maximum der Plots bei einem Molenbruch von 0,5. Somit konnte die Bindungskonstante $K_a = 2.377 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ eindeutig durch nicht-lineares Fitten der Veränderung der chemischen Verschiebung der Protonen von **49** (Tabelle 7) bestimmt werden. Der Fehler der Titration war hierbei 2,5 %.



Abbildung 44: ¹H-NMR Bindungsstudie für die supramolekulare Interaktion zwischen 49 und Z-2. a) Betrag der Unterschiede der chemischen Verschiebung der Protonen |Δδ| von 49 bezogen auf die ursprüngliche Lage der Signale in Abhängigkeit von der zugegebenen Menge an 2. Die gestrichelte Linie stellt die nicht-linear gefittete Ausgleichskurve dar.
b) Abweichung der gemessenen Werte vom Erwartungswert des Fits in ppm.
c) Aromatischer Bereich der ¹H-NMR (400 MHz, -20 °C, CDCl₃) Spektren der Titration von 49 mit 2, der die Verschiebung der Gastsignale zeigt. Die Farben in den Spektren entsprechen den Farben der farblich markierten Protonen von 49.



Abbildung 45: a) Job Plot Analyse der Bindungsstöchiometrie für die Komplexierung von Z-2 mit 49. Das Maximum liegt bei einem Molenbruch von 0,5, und beweist somit eine 1:1 Bindungsstöchiometrie. b) Bereich aus den ¹H-NMR (400 MHz, -20 °C, CDCl₃) Spektren der Messreihe mit unterschiedlichen Verhältnissen von 49:Z-2, aber konstanter Gesamtkonzentration (0,26 mM)

Tabelle 7:Chemische Verschiebung der Protonen a,b und e (siehe Abbildung 44) von 49 in den

¹H-NMR (400 MHz, -20 °C, CDCl₃) Spektren, die während der Titration mit 2

aufgenommen wurden. Angegeben sind die Verschiebungen bei definierten

Äquivalenten von Z-2.

Äquivalente Z-2:49	<i>δ</i> H₄ in ppm	∂H₀ in ppm	∂ Н _е in ppm
0,0	9.48865	9.64395	8.56515
1,2	9.3399	9.4218	8.4611
2,1	9.2585	9.2863	8.4044
2,9	9.2177	9.2177	8.3759
3,5	9.1908	9.1711	8.3561
4,1	9.1697	9.1342	8.3413
6,5	9.1332	9.0708	8.3179
7,1	9.1283	9.0679	8.31425
7,7	9.1231	9.0559	8.30945
8,5	9.1155	9.0419	8.30385
9,4	9.1068	9.0262	8.2976
10,6	9.0985	9.0127	8.2918

Bei der Strukturanalyse für den Z-**2**·**49** Komplex wurde analog zu Kapitel 2.5.5.1 vorgegangen und die experimentellen und berechneten chemischen Verschiebungen im ¹H-NMR Spektrum verglichen.



Abbildung 46: Berechnete Struktur des Z-2·49 Komplexes, mit der niedrigsten DFT Energie, gerechnet auf B3LYP-GD3BJ/6-311G(d,p) Niveau*. Links: Sicht von oben auf den Komplex. Rechts: Sicht von der Seite auf den Komplex. Die Protonen von 49 sind mit a-e gekennzeichnet und entsprechen der Bezeichnung im Titrationsexperiment.

Die chemischen Verschiebungen der Signale ¹H-NMR Spektrum von **49** zeigte hier ein eindeutigeres Bild als bei Komplex E-**1**·**49**, da sowohl Experiment, als auch Theorie die gleichen Verschiebungsrichtung aufweisen (Tabelle 8). Bei den Verschiebungen von **2** waren die Ergebnisse ähnlich, sodass sich Unterschiede in der Verschiebung zwischen Experiment und Theorie nur durch die gesetzte Grenze von $\Delta\delta < 0,05$ ppm ergaben. Die in Abbildung 46 gezeigte berechnete Struktur des Z-**2**·**49** Komplexes spiegelt somit die in Lösung vorliegende Struktur sehr gut wider. Tabelle 8:Vergleich der berechneten (B3LYP/6-311++G(d,p)) und experimentell
gemessenen chemischen Verschiebungen im ¹H-NMR (400 mHz, -20 °C,
CDCl₃) Spektrum von Z-2 nach Zugabe von 1 (10,6 Äquiv. bei den
experimentellen Werten). Die Verschiebungen wurde mit T= Tieffeld und H=Hochfeld
klassifiziert.

	berechnete Werte				experimentelle Werte			
Proton	δ ohne 2 in ppm	δ mit 2 in ppm	$\Delta \delta$ in ppm	Verschiebungs- richtung	δ ohne 2 in ppm	δ mit 2 in ppm	$\Delta \delta$ in ppm	Verschiebungs- richtung
а	9.9	8.83	-1.07	Н	9.49	9.01	-0.57	Н
b	10.1	9.16	-0.94	Η	9.67	9.10	-0.57	Η
c	9.16	8.83	-0.33	Η	8.96	8.67	-0.29	Η
d	8.66	8.51	-0.15	Η	8.23	7.58	-0.65	Η
e	8.78	8.41	-0.37	Η	8.57	8.30	-0.27	Н

Tabelle 9:Vergleich der berechneten (B3LYP/6-311++G(d,p))und
experimentell gemessenen chemischen Verschiebungen im
¹H-NMR (400 mHz, -20 °C, CDCl₃) Spektrum von Z-1 nach
Zugabe von 49 (2,7 Äquiv. bei den experimentellen
Werten). Ab einer Grenze von $\Delta\delta < 0,05$ ppm wurde von
einer nicht genügend signifikanten Verschiebung
ausgegangen und mit N=neutral bewertet. Die anderen
Verschiebungen wurde mit T= Tieffeld und H=Hochfeld
klassifiziert.



	Berechnete Werte				rechnete Werte Experime			nentelle Werte*		
Proton	δ ohne 49 in ppm	δ mit 49 in ppm	$\Delta \delta$ in ppm	Verschiebungs- richtung	δ ohne 49 in ppm	δ mit 49 in ppm	$\Delta \delta$ in ppm	Verschiebungs- richtung		
11	3.15	3.23	0.08	Т	3.11	3.13	0.02	Ν		
14	8.07	8.86	0.79	Т	7.72	7.78	0.06	Т		
16	7.22	7.19	-0.03	Ν	7.13	7.11	-0.02	Ν		
27	6.37	5.91	-0.46	Н	6.45	6.41	-0.04	Ν		
39	6.39	6.02	-0.37	Н	6.43	6.36	-0.07	Н		
20,22	7.32	6.99	-0.33	Н	7.24	7.13	-0.11	Н		
25,29	6.71	6.59	-0.12	Н	6.67	6.55	-0.12	Н		
32,34	7.47	6.89	-0.58	Н	7.3	7.21	-0.09	Н		
37,41	6.71	6.02	-0.69	Н	6.73	6.6	-0.13	Н		
42,43	2.05	2.04	-0.01	Ν	2.07	2.05	-0.02	Ν		
44,45	3.79	3.64	-0.15	Н	3.76	3.73	-0.03	Ν		
46,47	2	1.81	-0.19	Н	2.04	2.01	-0.03	Ν		

2.5.5.3 Vergleich von E-1.49 mit Z-2.49

Die Bindungskonstanten von E-1·49 und Z-2·49 unterscheiden sich stark. Mit $K_a(E$ -1·49 = 12.420 L·mol⁻¹ zu $K_a(Z$ -2·49) = 2.377 L·mol⁻¹, ist $K_a(E$ -1·49) mehr als fünfmal so groß wie $K_a(Z$ -2·49), obwohl sich die Strukturen der Komplex sehr ähnlich sind und sich die Elektronendichten der Biphenylarme, die durch die Ausbildung von polaren aromatischen Wechselwirkungen mit 49 hauptverantwortlich für Ausbildung des Komplexe sein sollten, nicht signifikant unterscheiden.



^{Abbildung 47: a) Qualitative ESPs von} *E*-1, 49 und *Z*-2. Hervorgehoben sind die stark elektronegative Potentialoberfläche des Carbonyls bei *E*-1, die stark positive Kante der Potentialoberfläche von 49 und die nur schwach elektronegative Potentialoberfläche des Schwefels von *Z*-2. b) Berechnete Strukturen der *E*-1·49 und *Z*-2·49 Komplexe.

Bei der Betrachtung der ESPs von E-1 (Abbildung 47 a) links) fällt jedoch auf, dass neben den mit hoher Elektronendichte zusätzlich Biphenylarmen auch das Carbonyl des Benzothiophenon-Fragments des HTIs in die Bindungstasche ragt. Dieser Teil des Moleküls liegt bei Z-2 (Abbildung 47a) rechts) außerhalb der Bindungstasche und schaut genau in die entgegengesetzte Richtung aus der Tasche heraus. Bei 49 (Abbildung 47 a) Mitte) ist ein stark elektropositiver Bereich in der Aromatenebene zu erkennen. Betrachtet man nun die Struktur des E-1.49 Komplexes mit der geringsten DFT-Energie so zeigt sich, dass genau dieser elektropositive Bereich auf das stark elektronenreiche Carbonyl von E-1 zeigt und somit, zusätzlich zu den polar aromatischen Wechselwirkungen elektrostatische Wechselwirkungen eine große Rolle spielen. Dies könnte die Vervielfältigung von $K_a(E-1)$ um mehr als das Fünffache im Vergleich zu $K_a(Z-2)$ erklären, da bei Z-2 diese zusätzliche positive Wechselwirkung entfällt.

2.5.5.4 Austausch von 49 zwischen E-1 und Z-2

Nachdem gezeigt wurde, dass **49** sowohl durch *E*-**1** als auch durch *Z*-**2** mit hohen Bindungskonstanten komplexiert werden kann, wurde experimentell getestet ob es möglich ist, dass **49** zwischen **1** und **2**, durch den Einsatz von nur zwei verschiedenen externen Stimuli (Licht der Wellenlänge 435 nm und 530 nm) ausgetauscht werden kann. Dazu wurde eine äquimolare Lösung aus **1** und **2** hergestellt, die zusätzlich 0,6 Äquiv. **49** enthielt. Die Lösung wurde dann mit Licht der jeweiligen (435 nm oder 530 nm) Wellenlänge bestrahlt, bis die PSSs erreicht wurden. Nach der Bestrahlung wurde dann mittels ¹H-NMR Spektroskopie die chemische Verschiebung der im ¹H-NMR Spektrum gut voneinander separierten Signale von Protonen 11 (für die Zuordnung siehe Abbildung 48) von **1** und **2** beobachtet.


Abbildung 48: a) Austausch von 49 (DCTNF) zwischen *E*-1 und *Z*-2. Mit Licht der Wellenlänge 435 nm photoisomerisiert *Z*-2 zu *E*-2 und gibt somit 49 frei. Gleichzeitig entsteht durch Licht der Wellenlänge 435 nm das bindende *E*-1 und nimmt 49 auf. Bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm erfolgt genau das Gegensätzliche. Die Protonen anhand derer der Austausch beobachtet wurde sind rot markiert. b) Ausschnitt aus den ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) Spektren im PSS, nach Bestrahlung mit Licht der angegebenen Wellenlänge, mit und ohne 49. Bei den ¹H-NMR Spektren mit 49 ist die Konzentration von 1 und 2 äquimolar und von 49 0,6 Äquiv. c) Schematische Darstellung der Isomerenverhältnise und der Komplexierung von 49 im PSS bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 435 nm und 530 nm.

Die Signale der CH2-Gruppen, des Indanonfragments der nichtbindenden Z-1 und E-2 Isomere zeigen, analog zu den einzeln vermessenen Bindungsstudien (Kapitel 2.5.5.1 und Kapitel 2.5.5.2) keine Verschiebung bei Zugabe von 49 (Abbildung 48 b). Somit muss auch in einer gemeinsamen Lösung aus 1 und 2 keine Interaktion von 49 mit den offenen Isomeren von 1 und 2 berücksichtigt werden. Die entsprechenden Signale der bindenden Isomere E-1 und Z-2 zeigen beide eine Tieffeldverschiebung und entsprechen damit der Verschiebungsrichtung der getrennten Messungen von 1 bzw. 2 mit 49. Im PSS bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm, beträgt $\Delta \delta(Z-2) = 0.025$ ppm und $\Delta \delta(E-1) = 0.079$ ppm. Die Ursache für die größere Verschiebung von E-1 im Vergleich zu Z-2 wird durch das Isomerenverhältnis der beiden Isomere im PSS verursacht. Da 1 nicht zu 100 % zu Z-1 isomerisiert, liegt bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm noch 20 % des bindenden E-1 Isomers vor. Da E-1 im Vergleich zu Z-2 eine wesentlich höhere Bindungskonstante besitzt, wird im PSS bei 530 nm zunächst größtenteils das verbleibende E-1 mit 49 abgesättigt, ehe das übrige 49 von Z-2 komplexiert werden kann. Das Resultat ist eine, durch die Absättigung bedingte, stärkere Verschiebung des E-1-Signals, im Vergleich zu Z-2. Diese Mischung wurde dann mit Licht der Wellenlänge 435 nm bis zum Erreichen des PSS bestrahlt. Wie zu erwarten verschiebt sich das Signal von Z-2 ins Hochfeld ($\Delta \delta$ (Z-2) = 0,015 ppm), in Richtung der ursprünglichen Lage des Signals. Dies zeigt wie die Z/E-Isomerisierung von 2 zur Freisetzung von 49 führt. Eine komplette Freisetzung ist jedoch offensichtlich nicht möglich, da Z-2 nicht vollständig isomerisiert. Auch das Signal von E-1 verschiebt sich in Richtung Hochfeld ($\Delta\delta(E-1) = 0.058$ ppm), also in Richtung seiner ursprünglichen Lage. Diese zunächst kontraintuitive Verschiebung zeigt jedoch auch eine Aufnahme des freigesetzten 49 durch E-1 an. Ist im PSS bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 435 nm überstöchiometrisch 49 vorhanden um zunächst E-1, mit seiner höheren Bindungskonstante im Vergleich zu 2, komplett abzusättigen, so ist dies bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 530 nm nicht mehr möglich (Abbildung 48 c)). Das Signal, das einen gewichteten Mittelwert aus gebunden und ungebunden bildet, verschiebt in Richtung Hochfeld, hat aber 49 komplexiert, dass durch 2 freigesetzt wurde.

Um zu zeigen, dass es sich dabei um einen wiederholbaren Austausch handelt, wurde die gleiche Lösung ein weiteres Mal so lange mit Licht der Wellenlänge 435 nm bzw. 530 nm bestrahlt, bis der jeweilige PSS erreicht wurde. In beiden PSSs wurden die Verschiebungen der vorherigen Bestrahlungen exakt reproduziert.

Es konnte somit gezeigt werden, dass ein Austausch von **49** zwischen den bindenden Isomeren *E*-**1** und *Z*-**2**, durch deren simultane Isomerisierung möglich ist. Außergewöhnlich dabei ist, dass für den Transport nur ein externer Stimulus, in Form einer bestimmten Wellenlänge, nötig ist. Durch das Design von 1 und 2 konnte also eine erhebliche Reduktion der benötigten Stimuli erreicht werden. Im Falle eines orthogonalen Systems wären dafür zwei Stimuli nötig gewesen. Zusammenfassend stellt der Transport von **49** zwischen 1 und 2 das erste funktionierende komplementär simultan schaltende System weltweit dar. Das bereits von *Leigh* publizierte Konzept⁷³, des komplementär simultan Schalten konnte von diesem noch nicht vollständig experimentell gezeigt werden, da ein paralleles Betreiben der komplementären Katalysatoren in ein und derselben Lösung nicht möglich war. 2.5.5.5 Vorläufige Ergebnisse für die Steuerung von Reaktionen durch 1

Im Folgenden sind vorläufige Ergebnisse für die lichtgesteuerte Reaktionswegkontrolle durch 1 zusammengefasst. Weiterführende Experimente konnten aus zeitlichen Gründen nicht durchgeführt werden.



Schema 20: Konzept der lichtgesteuerten Reaktionswegkontrolle. Das Z-Isomer von 1 bindet weder
47 oder 48, wodurch keine Präorganisation stattfindet. Folglich findet durch Olefinmetathese bevorzugt eine Polymerisation an den freien Doppelbindungsenden statt. Liegt 1 in seiner *E*-Konfiguration vor, kann 47 oder 48 gebunden und damit präorganisiert werden, was die terminalen Alkenreste in räumliche Nähe bringt und somit zu einer bevorzugten Zyklisierung von 47 oder 48 führen könnte.

Bei der lichtgesteuerten Reaktionswegkontrolle sollte untersucht werden, ob es möglich ist durch das Komplexieren und die Freigabe eines Gastmoleküls durch 1 dessen Reaktionsweg zu beeinflussen. 47 und 48 wurden deshalb mit je zwei terminalen Doppelbindungen synthetisiert, welche sich dazu eignen mittels Olefinmetathese polymerisiert oder zu Makrozyklen zyklisiert zu werden. Eine Komplexierung von 47 bzw. 48 würde zu einer Präorganisation der jeweiligen Moleküle führen, bei welcher die Alkenreste in räumliche Nähe gebracht würden und somit eine Zyklisierung bevorzugt wäre. Die Freigabe des Gastes durch Isomerisierung von 1 würde den Verlust dieser Präorganisation zur Folge haben und somit zu einer vermehrten Polymerisation von 47 bzw. 48 führen (Schema 20). Eine Steuerung wäre also durch Licht verschiedener Wellenlängen möglich.



Abbildung 49: Bindungsstudien von 1 mit 47 (links) und 48 (rechts). Gezeigt ist der aromatische Bereich der ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) Spektren mit unterschiedlichen Anteilen an *E*- und *Z*-Isomer (jeweils die zwei unteren Spektren), generiert durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 435 nm (*Z/E*-Isomerisierung) und 530 nm (*E/Z*-Isomerisierung). Farbig markiert ist die Verschiebung von Proton 14 von 1 nach Zugabe von 47 bzw. 48.

Für eine erste Bindungsstudie wurden sowohl von 47, also auch von 48 zusammen mit 1 ¹H-NMR Spektren in CDCl₃ vermessen. Diese Lösungen wurden dann mit Licht der Wellenlänge 435 nm (Z/E-Isomerisierung) und 530 nm (E/Z-Isomerisierung) bestrahlt um unterschiedliche E/Z-Isomerenverhältnisse zu generieren. Die vom Isomerenverhältnis abhängige Änderungen der chemischen Verschiebung indikativer Protonensignale wurden beobachtet. Proton 14 von 1 (siehe Abbildung 49) hatte sich bereits in früheren Messungen als zuverlässiger Indikator für das Vorhandensein einer supramolekularen Wechselwirkung bewiesen (Kapitel 2.5.5.1) und wurde deshalb näher untersucht. Es zeigte sich, dass das Signal von Proton 14 sowohl im *E*-Isomer, als auch im *Z*-isomer in Richtung Tieffeld verschoben wird, wenn sowohl 47 als auch 48 zu 1 zugegeben wird. $\Delta\delta$ beträgt für beide Gäste im *Z*-Isomer 0,3 ppm und im *E*-Isomer 1,0 ppm, und zeigt somit, dass sowohl im *E*-, als auch im *Z*-Isomer supramolekulare Strukturen gebildet werden. Auffällig ist, dass $\Delta\delta$ von Proton 14 von *E*-1 deutlich größer ausfällt als bei *Z*-1, was ein erster Hinweis sein könnte, dass die Bindung der Gastmoleküle durch *E*-1 deutlich stärker ist als bei *Z*-1. Dies wäre nicht verwunderlich, da es sich bei *E*-1 um das bindende Konformer handelt und bei *Z*-1 um das eigentlich nichtbindende. Um dies zu klären und eine mögliche Beeinflussung der Reaktionswege von 47 und 48 aufklären und bewerten zu können, sind noch weitere Experimente nötig, für die im Rahmen dieser Arbeit keine Zeit blieb. Dass eine Beeinflussung von Reaktionen durch den Einsatz von Rezeptoren möglich ist wird in Kapitel 3.10 gezeigt.

3 Ergebnisse und Diskussion molekularer Pinzette auf Basis von oxidiertem Hemithioindigo

Da, wie in Kapitel 2.5.5 gezeigt, die Bindungskonstante des elektronenarmen Gastes **49** mit der Pinzette **1** durch elektrostatische Wechselwirkungen mit der Carbonyl Gruppe deutlich verstärkt werden konnte, wurde untersucht, ob es möglich ist, durch die Oxidation des Schwefelatoms in Pinzette **2** zum Sulfoxid einen ähnlichen Effekt bei Pinzette **1** zu erzielen.

3.1 Synthese der Sulfoxidpinzette 50

Für die Oxidation des Schwefelatoms wurde Natriumborat-Tetrahydrat verwendet (Schema 21), da damit bereits andere HTIs erfolgreich oxidiert wurden.^{27, 29, 52} Eine Oxidation zum Sulfoxid war möglich, jedoch nur mit einer Ausbeute von 37%.



Schema 21: Oxidation des Schwefelatoms von 2 zu 50 durch Natriumborat-Tetrahydrat.

Die Ausbeute wurde durch das parallel entstehende Sulfon beschränkt. Zunächst entstand das gewünschte Sulfoxid. Mit fortscheitender Reaktionsdauer wurde dieses jedoch weiter zum

Sulfon oxidiert, trotz Vorhandensein des reaktiveren Edukts. Deshalb wurde die Reaktion zu diesem Zeitpunkt abgebrochen, um nicht noch weiteres Sulfoxid zum Sulfon zu oxidieren.



Schema 22: Mechanismus der Oxidation des Schwefelatoms in 2 zu dessen Sulfoxid.

Die eigentliche Oxidationsspezies in dieser Reaktion ist nicht Natriumborat-Tetrahydrat, sondern die, in situ entstehende Peroxyessigsäure.¹⁷³ Diese kann im Folgenden dann das Sulfid zum Sulfoxid oxidieren.

Eine Auftrennung des Produktgemisches aus Sulfoxid und Sulfon war, auf Grund der zu ähnlichen R_f -Werte des Sulfons und **50** nur per HPLC möglich (Abbildung 51 b). Pinzette **50** konnte somit in einer Gesamtausbeute von 10 % über 8 Stufen synthetisiert werden.

3.2 Kristallstrukturanalyse von 50

Es war möglich, Kristalle von Z-50, durch langsames Verdampfen einer Lösung (Aceton) bei 5 °C zu erhalten. Dazu wurde zunächst ein Isomerengemisch von 50 mittels NP-HPLC in seine Isomere aufgetrennt (Abbildung 50 b). Kristalle von E-50 wurden nicht erhalten. Die Molekülstruktur von Z-50 konnte durch Einkristallstrukturanalyse bestimmt werden.





Abbildung 50: a) Molekülstruktur von Z-50, erhalten durch Einkristallröntgenstrukturanalyse. Die Schwingungsellipsoide sind mit 50 % Wahrscheinlichkeit dargestellt. b) HPLC Chromatogramm (SiO₂, n-Heptan/EtOAc 8:2, Absorption bei 430 nm) von 50. rot: E-Isomer; blau: Z-Isomer. c) ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) Spektren des angereicherten Z- und E-Isomers von 50.

Eine Zuordnung der ¹H-NMR Signale der einzelnen Isomere von **50** war somit möglich. Dazu wurden die Kristalle von Z-**50** in CDCl₃ aufgelöst und ein ¹H-NMR Spektrum gemessen. Durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 405 nm konnte *E*-**50** generiert werden. Das neue Set an Protonensignale innerhalb dieses Isomerengemischs waren identisch zu dem des durch HPLC isolierten *E*-**50** Isomers. Es konnte somit jedes Protonensignal eindeutig einem Isomer zugeordnet werden (Abbildung 50 c).

Bei der Analyse der Molekülstrukturen (Abbildung 50 a) zeigt sich, dass die in Kapitel 2.1

geplanten präorganisierenden Elemente ihren Zweck erfüllen. Die *ortho*-Methylsubstituenten bewirken, dass die Biphenylarme, in Relation zum HTI Grundkörper um 86,2° und 80,79° herausgedreht sind. Eine nahezu parallele Ausrichtung der Bindungsstellen ist somit gegeben. Der Abstand der Bindungsstellen beträgt 7,337 Å und weist daher die optimale Größe zum Komplexieren aromatischer Gäste auf. Der Torsionswinkel um die zentrale Doppelbindung des HTIs beträgt 17,04°. Dies bewirkt, dass die Bindungseinheiten nicht deckungsgleich übereinanderstehen, sondern in einem Winkel von 47,26° gegeneinander verschoben sind. Dies könnte jedoch auch auf Packungseffekte innerhalb des Kristalls zurückzuführen sein. In Lösung ist ein dynamischeres Verhalten und größere Parallelisierung zu erwarten.

3.3 Konformationsanalyse von 50

Zusätzlich zu den Kristallstrukturdaten wurde eine Konformerenanalyse durchgeführt, um die Zuordnung der Protonensinale von *E*-**50** zu bestätigen Die Isomere von **50** konnten mittels HPLC getrennt werden (Abbildung 50 b), sodass es möglich war ¹H-NMR Spektren der einzelnen Isomere aufzunehmen (Abbildung 51 b). Vergleicht man diese Spektren miteinander, zeigt sich bei der CH₂-Gruppe des Indanonfragments (Abbildung 51 d)), dass diese im *Z*-Isomer sich magnetisch nur schwach voneinander unterscheiden (1,6 Hz), jedoch im *E*-Isomer sehr viel stärker aufspalten. Dies ist das Resultat der Unterschiede in der räumlichen Nähe der benachbarten CH₃-Gruppen zum chiralen Sulfoxid. Im *Z*-Isomer sind diese relativ weit vom Sulfoxid entfernt und somit magnetisch nicht stark unterschiedlich. Eine geringe Aufspaltung ist die Folge. Im *E*-Isomer sind diese in direkter Nähe zum chiralen Sulfoxid. Dies hat zur Folge, dass sie magnetisch stark unterschiedlich sind und somit in den NMR Spektren besser unterscheidbar werden. Dadurch werden auch die Protonen der CH₂-Gruppe besser unterscheidbar (Unterschied von >200 Hz) und koppeln nun mit einer Kopplungskonstante von ²*J*=15 *Hz* miteinander.



Abbildung 51: Konformationsanalyse für die Zuordnung der ¹H-NMR Signale der Isomere von 50. a) Strukturen des E- und Z-Isomers von 50. Exemplarische ist das (S)-Enantiomer gezeigt. b) ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) Spektren des Z- und E-Isomers von 50. Gekennzeichnet sind lila: aromatischer Bereich; türkis: Methoxygruppen; grün: CH2-Gruppe des Indanonfragments c) Ausschnitt aus den ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) Spektren der die CH₂-Gruppe (Protonen 14) des Indanonfragments von 50 (oben: Z-Isomer; unten: E-Isomer) zeigt. d) Ausschnitt aus den ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) Spektren der die Methoxygruppen von 50 *E*-Isomer) zeigt. Ausschnitt (oben: Z-Isomer; unten: e) aus den ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) Spektren der den aromatischen Bereich von 50 (oben: Z-Isomer; unten: E-Isomer) zeigt.

Neben der Aufspaltung der CH₂-Gruppe des Indanonfragments zeigt sich, wie bereits in Kapitel 2.5.1 beschrieben, dass das Proton am Indanonfragment (in diesem Fall Proton 18; für die Nummerierung siehe 6.11.26), das im Z-Isomer direkt in die Bindungstasche ragt, ein guter Indikator für die Zuordnung der Isomere im ¹H-NMR Spektrum ist (Abbildung 51 e). Auch für **50** zeigt sich, dass Proton 18 im Z-Isomer weniger stark tieffeldverschoben ist als im *E*-Isomer. Grund hierfür ist der Anisotropieeffekt der Carbonylgruppe des Benzothiophenonfragment. Im *E*-Isomer ragt Proton 18 in den Anisotropiekegel der Carbonylgruppe (vgl. Abbildung 29), was zu einer Entschirmung des Protons führt und damit zu einer Verschiebung ins Tieffeld. Im *Z*-Isomer ist dies nicht der Fall, somit ist Proton 18, relativ zum *E*-Isomer hochfeldverschoben. Die Isomerenzuordnung wird zudem durch die relative Verschiebung der Protonen an den Biphenylarmen zueinander unterstützt. Sind diese im *Z*-Isomer in räumlicher Nähe und parallel zueinander ausgerichtet. So bewirkt der Ringstromeffekt der Phenylringe eine gegenseitige Abschirmung und somit einer Verschiebung der Protonensignale ins Hochfeld. Im *E*-Isomer schirmen sich die Biphenylarme nicht gegenseitig ab und die Protonensignale verschieben sich in Relation zum *Z*-Isomer ins Tieffeld.

3.4 Theoretische Beschreibung von Z-50 und E-50

Für die theoretische Beschreibung von **50** wurde die Struktur sowohl des *E*-Isomer als auch des *Z*-Isomer mittels DFT Rechnung auf B3LYP/6-311G(d,p) Niveau strukturoptimiert. Durch eine Frequenzanalyse wurde bestätigt, dass es sich bei der Struktur um ein Energieminimum handelt.



Abbildung 52: a) Quantitative ESPs der per DFT Rechnung optimierten Strukturen des (S)-E- und (S)-Z-Isomers von 50. Rot: Bereiche mit hoher Elektronendichte. Blau: Bereiche mit wenig Elektronendichte. b) Vergleich der Molekülstrukturen der Kristallstrukturanalyse (lila) und der gerechneten Struktur (grün) von Z-50

Bei der Betrachtung der ESPs (Abbildung 52) zeigt sich, dass ähnlich wie bei 1 eine Gruppe mit sehr hoher Elektronendichte in die Bindungstasche von 50 hineinsteht. In diesem Fall

handelt es sich um das Sulfoxid. Diese ist im Vergleich zum Carbonyl noch elektronenreicher und somit ist mit einer ähnlichen Bindungskonstante wie bei dem Komplex 1·49 zu rechnen. Vergleicht man die Struktur von Z-50 aus der Rechnung mit der aus der Einkristallstrukturanalyse (Abbildung 52 b) zeigt sich, dass die DFT-Rechnung die reale Struktur erstaunlich gut abbildet. Es konnte somit gezeigt werden, dass den durch DFT-Rechnung erlangten Erkenntnissen vertraut werden kann.

3.5 Photophysikalische Eigenschaften von 50

Die Isomerenverhältnisse von **50** im PSS bei Bestrahlung mit bestimmten Wellenlängen wurden in CDCl₃ und CD₂Cl₂ bestimmt. Dabei wurde eine Lösung von **50** in den jeweiligen Lösungsmitteln mit LEDs der Wellenlängen 365 nm, 405 nm und 470 nm solange bestrahlt, bis sich das Isomerenverhältnis der Lösung nicht mehr veränderte.



Abbildung 53: ¹H-NMR-(400 MHz, 20 °C, links: CDCl₃, rechts: CD₂Cl₂) Spektren von **50** im PSS nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 365 nm, 405 nm und 470 nm. Links in einer 15 mM Lösung in CDCl₃. Rechts in einer 15 mM Lösung in CD₂Cl₂.

Die Wellenlängen 365 nm und 405 nm wurden verwendet um die Z/E-Isomerisierung zu induzieren und 470 nm für die E/Z-Isomerisierung. Die Isomerenverhältnisse sind nicht stark lösungsmittelabhängig, da eine lösungmittelbedingte Abweichung von maximal 5 % beobachtet wurde. Es ist jedoch deutlich, dass bei der Z/E-Isomerisierung, sowohl bei der Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 365 nm als auch mit 405 nm in CDCl₃ bessere Isomerenverhältnisse im PSS erzielt wurden. Bei der E/Z-Isomerisierung war das Isomerenverhältnis in CD₂Cl₂ um 3 % besser. Grundsätzlich wurden sehr gute Isomerenud zu 80 % in der Z-Isomer geschalten werden. In CD₂Cl₂ war es möglich zu 83 % in das E-Isomer und zu 83 % in der Z-Isomer zu schalten.

Tabelle 10: Isomerenverhältnisse von 50 im PSS nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlängen 365 nm, 405 nm und 470 nm. Die Wellenlängen 365 nm und 405 nm wurden für die Z/E-Isomerisierung, 470 nm für die Z/E-Isomerisierung verwendet. Die Isomerenzusammensetzung wurde durch Integration sich entsprechender Signale in den ¹H-NMR Spektren bestimmt.

Lösungsmittel	% <i>E-</i> 50 (365 nm)	% <i>E-</i> 50 (405 nm)	% Z-50 (470 nm)
CDCl ₃	88 (50 min)	83 (45 min)	80 (285 min)
$CH_2Cl_2-d_2$	83 (60 min)	78(15 min)	83(100 min)

Die Isomerisierung von **50** unter Bestrahlung mit Licht wurde neben ¹H-NMR Spektroskopie auch mittels UV/Vis Spektroskopie untersucht. Da es möglich war das *E*- und *Z*-Isomer von **50** mittels HPLC voneinander zu trennen (Abbildung 51 b) konnten die Extinktionskoeffizienten der einzelnen Isomere durch Vermessen einer Lösung definierter Konzentration bestimmt werden (CHCl₃: Abbildung 54 a; CH₂Cl₂: Abbildung 55 a). Die Spektren des *Z*- und des *E*-Isomers unterscheiden sich sowohl in CHCl₃ als auch in CH₂Cl₂ nicht sehr deutlich. In CHCl₃ ist das Maximum des S₀ \rightarrow S₁-Übergangs des *E*-Isomers um 10 nm im Vergleich zum *Z*-Isomer hypsochrom verschoben. Eine Schulter bei 376 nm ist jedoch bathochrom zum Maximum des *Z*-Isomers bei 370 nm vorhanden. Auf Grund des flacheren Auslaufens des Maximums Richtung längerer Wellenlängen ist es möglich mit LEDs der Wellenlänge 470 nm beinahe exklusiv das *E*-Isomer zu bestrahlen, was für die guten Isomerenausbeuten der *E/Z*- Isomerisierung verantwortlich ist. Die guten Isomerenausbeuten bei der Z/E-Isomerisierung dürften in der sehr viel besseren Quantenausbeute der Z/E-Isomerisierung in Vergleich zur E/Z-Isomerisierung begründet liegen, da die Extinktionskoeffizienten beider Isomere bei 365 nm annähernd gleich groß sind. Bei der Bestrahlung mit Licht der Wellenlängen 405 nm ist der Unterschied der Extinktionskoeffizienten sogar fast identisch, da hier fast am isosbestischen Punkt bei 402 nm bestrahlt wird.



Abbildung 54: a) Extinktionskoeffizienten von 50 in CHCl₃. Blau: Z-Isomer, rot: E-Isomer. b) Spektrale Veränderungen während der Isomerisierung von 50 bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 405 nm (Z-Isomer \rightarrow E-Isomer). Isosbestische Punkte existieren bei 402 nm, 356 nm, 325 nm und 277 nm.

In CH₂Cl₂ stellt sich die Situation nahezu identisch dar. Auch hier ist das Maximum des $S_0 \rightarrow S_1$ -Übergangs des *E*-Isomers um 10 nm hypsochrom im Vergleich zum Maximum des *Z*-Isomers bei 369 nm verschoben. Auch in CH₂Cl₂ sollte das flachere Auslaufen des Maximums in Richtung längerer Wellenlängen verantwortlich für die guten Isomerenausbeuten der *E/Z*-Isomerisation sein. Die Extinktionskoeffizienten bei 365 nm sind in CH₂Cl₂ identisch und bilden einen isosbestischen Punkt. Die Quantenausbeute kann hier also als einziger Grund für die guten Isomerenausbeuten bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 365 nm aufgeführt werden. Auch bei Bestrahlung mit 405 nm stellt sich die Situation ähnlich wie in CHCl₃ dar, da auch hier ein isosbestischer Punkt bei 402 nm vorhanden ist.



Abbildung 55: a) Extinktionskoeffizienten von 50 in CH₂Cl₂. Blau: Z-Isomer, rot: E-Isomer. b) Isomerisierung von 50 bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 405 nm (Z-Isomer → E-Isomer). Isosbestische Punkte existieren bei 402 nm, 365 nm, 321 nm und 283 nm.

Eine effektive Photoisomerisierung, sowohl in E/Z-Richtung als auch in Z/E-Richtung ist somit in CH₂Cl₂ und in CHCl₃ möglich. Dadurch sollte es auch mit **50** möglich sein, elektronenarme aromatische Gäste zu komplexieren und diese auch wieder lichtgesteuert freizusetzen.

3.6 Thermische Stabilität von 50

Um die thermische Stabilität des metastabilen *E*-Isomers von **50** zu bestimmen, wurde *E*-**50** zunächst in CH₂Cl₂ (35 °C) und CDCl₃ (55 °C) über mehrere Stunden geheizt und in bestimmten Zeitintervallen ¹H-NMR Spektren aufgenommen. Das Isomerenverhältnis von *E-/Z*-Isomer wurde dann durch Integration und Vergleich indikativer Protonensignale ermittelt. Da dabei keine erkennbare Isomerisierung zu beobachten war, wurde zu Toluol-*d*₈, auf Grund des höheren Siedepunkts als Lösungsmittel gewechselt. Auch hier war nach 27 Stunden bei 100 °C keine Isomerisierung beobachtbar. Um sicher zu gehen, dass sich **50** nicht bereits im thermischen Gleichgewicht befunden hat, wurde die Lösung mit Licht der Wellenlänge 470 nm bestrahlt und anschließend das neu entstandene *E/Z*-Isomerenverhältnis für 10 h bei 100 °C geheizt (Abbildung 56).



Abbildung 56: ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, Toluol-*d*₈) Spektren von **50** (*E*-**50** und Isomerengemisch von 50), vor und nach dem Heizen bei 100 °C für die angegebenen Zeiten.

Unter der Annahme, dass die ¹H-NMR Spektren einem Fehler von 5 % unterliegen, ergibt sich daraus eine maximal mögliche Geschwindigkeitskonstante von $k(E \rightarrow Z) = 5,13 \cdot 10^{-7} s^{-1}$. Daraus ergibt sich für **50** eine thermische Barriere von $\Delta G^* > 32,7 \ kcal \cdot mol^{-1}$, was einer Halbwertszeit von $t_{1/2} = 9336 \ a$ bei 20 °C entspricht. Die tatsächliche Halbwertszeit dürfte noch wesentlich höher liegen, konnte in Ermangelung höher siedender NMR Lösemittel allerdings nicht bestimmt werden.

3.7 Bindungsstudien von 50 mit 49

Der erste sichtbare Effekt, der auftritt, wenn **50** und **49** in CHCl₃ zusammengegeben werden ist eine starke Farbveränderung. Es ist eine starke Rotfärbung der vormals gelben Lösung zu erkennen, wenn **49** zu **50** gegeben wird (Abbildung 57). Dies ist jedoch nur bei der Zugabe von **49** zu Z-**50** zu beobachten, bei der Zugabe von **49** zu E-**50** bleibt die Lösung gelb. Wird die Lösung mit E-**50** und **49** nun mit Licht der Wellenlänge 470 nm bestrahlt zeigte sich ein deutlicher Farbumschlag nach Orange. Wurde die Lösung aus Z-**50** mit **49** bestahlt, war ebenfalls ein deutlicher Farbumschlag von Rot nach Orange zu erkennen. Diese Beobachtungen lassen schließen, dass **50** lediglich in seiner bindenden Form, dem Z-Isomer mit **49** interagiert.



Abbildung 57: Lösungen von 50 in CHCl₃. Bei der Zugabe von 49 zu Z-50 ist eine deutliche Rotfärbung erkennbar. Bei der Zugabe von 49 zu E-50 bleibt diese aus. Nach Bestrahlung von E-50 mit 49 mit Licht der Wellenlänge 470 nm färbt sich die Lösung orange, genau wie bei der Bestrahlung von Z-50 mit 49 mit 405 nm.

Die Rotfärbung der Lösung kann auf eine neue Charge-Transferbande (CT) des entstehenden *Z*-**50**·**49** Komplexes zurückgeführt werden. Dies wird deutlich, betrachtet man die UV/Vis Spektren einer Lösung von **50** und **49** im Verhältnis 1:10 (Abbildung 58). Im Bereich von 500 nm – 600 nm ist eine neue CT-Bande deutlich zu erkennen. Durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 365 nm (*Z/E*-Isomerisierung) kann deren Absorption verkleinert werden. Nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 455 nm (*E/Z*-Isomerisierung) kann diese wiederhergestellt werden. Es zeigt sich also auch hier, dass durch Bestrahlung mit Licht der CT-Komplex *Z*-**50**·**49** generiert und wieder aufgelöst werden kann.



Abbildung 58: UV/Vis-Spektrum einer Lösung aus 50 und 49 in CHCl₃ (Verhältnis 50:49 = 1:10). Die sichtbare Charge-Transferbande (500-600 nm) kann durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlängen 365 nm moduliert werden.

Um 50 mit den Rezeptoren 1 und 2 vergleichen zu können, wurde auch für 50 die Bindungskonstante mit 49 bestimmt. Diese wurde durch eine ¹H-NMR-Titration bestimmt, jedoch nicht auf dem klassischen Weg, durch kontinuierliche Zugabe einer der beiden Substanzen, sondern durch eine lichtgestützte ¹H-NMR-Titration.



Abbildung 59: 49 und E-50 zeigen keine Wechselwirkungen, da in der Mischung keinerlei erkennbaren Verschiebungen der Protonensignale von 49 oder E-50 im ¹H-NMR Spektrum auftreten. Oben: ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) von 49 in CDCl₃. Mitte: ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) von 49 mit 2,2 Äquiv. E-50 in CDCl₃. Unten: ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) von 50 in CDCl₃

Da auch bei **50** keine Interaktion des nicht bindenden *E*-Isomers mit **49** sichtbar war (Abbildung 61a), also keine Verschiebung der ¹H-NMR Signale des *E*-Isomers, ist die Verschiebung der ¹H-NMR Signale von **49** somit nur von der Konzentration von *Z*-**50** abhängig. Dies wurde auch durch die Zusammengabe von **49** mit reinem *E*-**50** bestätigt. Auch hier ist, bei der Zugabe von 2,2 Äquiv. *E*-**50** zu **49** in CDCl₃ keine Verschiebung der Signale von sowohl **49** als auch **50** zu beobachten (Abbildung 59). Es kann also davon ausgegangen werden, dass *E*-**50** und **49** nicht wechselwirken, was die Voraussetzung für eine lichtgesteuerte Titration ist. Da **50** durch Bestrahlung mit Licht bestimmter Wellenlänge zwischen *Z*-**50** und *E*-**50** isomerisiert werden kann, kann also auch die Konzentration von *Z*-**50** lichtgesteuert variiert werden und somit unterschiedliche Verhältnisse von *Z*-**50** zu **49** ohne die Zugabe einer der beiden Subtanzen erzeugt werden. Dies entspricht also im Grunde einer normalen ¹H-NMR-Titration, nur dass hier keine Zugabe einer der beiden Substanzen zur anderen erfolgt. Da bei **50** aber weder die *E*/*Z*-Isomerisierung noch die *Z*/*E*-Isomerisierung zu 100 % erfolgt, war es nötig zwei Lösungen zu vermessen, eine für den Bereich bis 1,7 Äquiv. Überschuss des *Z*-Isomers (Tabelle 11).

Tabelle 11:Korrelation des Isomerengehalts von Z-50, erzeugt durch Bestrahlung mit Licht
bestimmter Wellenlänge (PSS bei 470 nm und 365 nm), mit dem dadurch erzeugten

Überschuss gegenüber 49.

	PSS Z-50	Äquiv. Überschuss 50 49
I Saura 1	80 % (470 nm)	1,7 Äquiv.
Losung 1	12 % (365 nm)	0,3 Äquiv.
Lösung 2	80 % (470 nm)	12,7 Äquiv.
	12 % (365 nm)	1,9 Äquiv.

Die Bindungskonstante von **50** und **49** wurde zunächst bei 20 °C bestimmt. Bei der Erhöhung des Z-**50** Überschusses war bei allen ¹H-NMR-Siganlen von **49** eine Hochfeldverschiebung zu beobachten (Abbildung 61 c, Tabelle 12). Die ¹H-NMR-Verschiebungen von **49**, abhängig von der **50** Konzentration wurde mittels nicht linearer Regression (*EXCEL*) gefittet, sodass $K_a = 1.141$ L·mol⁻¹ ermittelt werden konnte.

Tabelle 12:	Chemische Verschiebung der Protonensignale a, b, c und e (siehe Abbildung 61) von
	49 im ¹ H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl ₃) Spektrum während der Titration mit 50.
	Angegeben sind die Verschiebungen bei definierten Verhältnissen von Z-50 zu 49.

Verhältnis <i>Z</i> -50:49	δНь in ppm	δH₂ in ppm	δH <mark>c</mark> in ppm	δHe in ppm
0	9,6872	9,5067	8,9523	8,5783
0,32	9,6418	9,4785	8,9415	8,5656
0,46	9,6136	9,4609	8,9349	8,5578
0,54	9,5951	9,449	8,9308	8,5527
1,09	9,5251	9,4044	8,9148	8,5333
1,13	9,5209	9,4017	8,9139	8,5321
1,31	9,4989	9,3877	8,9088	8,5259
1,37	9,4946	9,3851	8,9078	8,5248
1,82	9,4431	9,3516	8,8938	8,5094
2,24	9,4122	9,3319	8,8871	8,5011
2,99	9,3552	9,2955	8,8748	8,4862
3,49	9,324	9,2773	8,8673	8,4768
3,78	9,302	9,262	8,8626	8,4709
4,78	9,2615	9,2365	8,8535	8,4597
5,78	9,2263	9,2152	8,8461	8,4463
6,57	9,2056	9,2056	8,8416	8,4451
7,7	9,17055	9,17845	8,8332	8,4346
8,77	9,1476	9,1641	8,8283	8,4255
10,7	9,1209	9,1472	8,8222	8,421
11,12	9,1123	9,1417	8,8204	8,4186

Der Fehler war hierbei mit 0,64 % sehr klein. Dabei wurde eine 1:1 Stöchiometrie angenommen, da andere Stöchiometrien (1:2 oder 2:1) negative oder wesentlich größere Fehler produzierten. Die Konzentration von Z-50 wurde dabei, an den einzelnen Titrationspunkten durch Integration und Vergleich eines indikativen Signals von Z-50 mit einem, während der Titration konstanten Signal von 49 ermittelt.

Um ein genaueres Verständnis von der Geometrie des Z-50·49 Komplexes zu erlangen, wurden neben der Analyse der Veränderung der chemischen Verschiebungen, auch quantenchemische Berechnungen durchgeführt (siehe Kapitel 3.8). Betrachtet man zunächst die Veränderung der

Biphenylarmsignale von **50**, so werden diese bei Zugabe von **49** alle in Richtung Hochfeld verschoben. Die Signale der Protonen 1, 6, 14, 16, 17, 18, 20 und 21 (für die Nummerierung siehe Abbildung 60), also alle Protonen, die sich nicht direkt über oder unter der Ebene von **49** befinden, werden in Richtung Tieffeld verschoben. Liegt **49** zwischen den Bindungsstellen von *Z*-**50**, wären diese Verschiebungen mit dem ab- bzw. entschirmenden Eigenschaften des Ringstromeffekts von **49** erklärbar.



Abbildung 60: Schematische Darstellung der Ringströme von 50 und 49. Diese führen zu Verschiebungen der Protonensignale beider Bindungspartner im ¹H-NMR Spektrum. Rückschlüsse auf die Interkalation von 49 in der Bindungstasche von 50 sind somit möglich.

Protonen ober- und unterhalb der Aromatenebene von **49** würden somit abgeschirmt werden, also eine Verschiebung Richtung Hochfeld erfahren, wie es die Signale der Biphenyle auch zeigen. Protonen im entschirmenden Bereich von **49** erfahren eine Verschiebung Richtung Tieffeld, wie es die Protonen 1, 6, 14, 16, 17,18, 20 und 21 zeigen. Die Verschiebungen der Protonensignale von *Z*-**50** geben also klare Hinweise darauf, dass **49** von *Z*-**50** zwischen dessen Bindungsstellen interkaliert wird. Die Veränderungen der chemischen Verschiebungen von **49** selbst bekräftigt diese Aussage zusätzlich. Hier werden alle Protonensignale in Richtung Hochfeld verschoben. Dies kann mit den abschirmenden Bereichen des Ringstromeffekts, ausgehen von den Biphenylarmen von **50**, erklärt werden.



Abbildung 61: Bestimmung der supramolekularen Wechselwirkung zwischen 49 und 50 bei 20 °C. a) Titrationskurven der Titration von 49 mit 50. Aufgetragen sind δ∆ gegen die Äquivalente von 50, bezogen auf die konstante Konzentration von 49. b) Abweichung der Messwerte vom Fit, der mittels nicht linearer Regression ermittelt wurde. c) ¹H-NMR Spektren (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) des Titrationsverlaufs. Farbig markiert sind die Verschiebungen der Protonen entsprechend der Farben der Protonen der angegebenen Struktur von 49. d) Isomerisierung von 50, während der Titration, wodurch unterschiedliche Äquivalente von 50 erzeugt wurden.

Um einen direkten Vergleich von 1 und 2 mit 50 zu ermöglichen, wurde die Titration bei -20 °C erneut durchgeführt. Dazu wurde zwei neue Titrationslösungen erstellt und diese auf die gleiche Weise vermessen. Auch bei -20 °C war eine Verschiebung des nicht-bindenden *E*-Isomers nicht beobachtbar, weshalb auch bei -20 °C eine lichtgesteuerte ¹H-NMR-Titration möglich war. Bei -20 °C war $K_a = 4.363$ L·mol⁻¹, mit einem Fehler von 2,1 %. Die gleichen Lösungen wurden auch bei 0 °C vermessen. Auch hier war nur eine Verschiebung der Signale des bindenden *Z*-Isomers von 50 beobachtbar, weshalb auch hier die lichtgesteuerte ¹H-NMR-Titration möglich war. Bei 0 °C war $K_a = 1.833$ L·mol⁻¹, mit einem Fehler 2,8 %. Sowohl bei -20 °C als auch bei 0 °C wurde K_a durch nichtlineare Regression der Verschiebung der ¹H-NMR Signale von 49 in Abhängigkeit von der *Z*-50 Konzentration bestimmt.

Tabelle 13: Chemische Verschiebung der Protonensignale a, b, c und e (siehe Abbildung 61) von
49 im ¹H-NMR (400 MHz, 0 °C, CDCl₃) Spektrum während der Titration mit 50.
Angegeben sind die Verschiebungen bei definierten Verhältnissen von Z-50 zu 49.

Verhältnis <i>Z-</i> 50:49	δH _b in ppm	δH _a in ppm	δН <mark>.</mark> in ppm	δH _e in ppm
0	9,692	9,5093	8,9693	8,5885
0,63	9,5653	9,4313	8,943	8,5543
0,85	9,5117	9,4012	8,9312	8,5422
1,04	9,4542	9,3643	8,9177	8,5277
1,105	9,4424	9,3569	8,9172	8,5267
1,395	9,3963	9,3293	8,9077	8,5014
4,89	9,1372	9,1717	8,8543	8,4476
6,23	9,093	9,1453	8,8453	8,4331
7,96	9,0519	9,1184	8,837	8,4255
10,12	9,0328	9,1088	8,8335	8,4204
11,91	9,0113	9,0966	8,8291	8,415
13,59	9,0007	9,089	8,827	8,4122

Tabelle 14:Chemische Verschiebung der Protonensignale a,b, c und e (siehe Abbildung 61) von 49im ¹H-NMR (400 MHz, -20 °C, CDCl₃) Spektrum während der Titration mit 50.Angegeben sind die Verschiebungen bei definierten Verhältnissen von Z-50 zu 49..

Verhältnis <i>Z-</i> 50:49	δH _b in ppm	δHa in ppm	δH _c in ppm	δHe in ppm
0	9,696	9,5102	8,988	8,599
0,63	9,4624	9,373	8,9422	8,5418
0,73	9,4218	9,3495	8,9339	8,5322
1,02	9,3499	9,3086	8,923	8,5152
1,13	9,3124	9,2874	8,9164	8,5088
1,31	9,2764	9,2685	8,9097	8,4975
1,55	9,2583	9,2583	8,9066	8,4944
4,16	9,0445	9,133	8,8669	8,4446
5,3	9,019	9,1172	8,8626	8,4382
9,18	8,9517	9,081	8,8508	8,4237
9,59	8,9528	9,0806	8,8509	8,4236
11,13	8,9325	9,0714	8,8475	8,4187
12,58	8,9273	9,065	8,8468	8,4182
14,54	8,9209	9,0616	8,8461	8,4165



Abbildung 62: Bestimmung der supramolekularen Wechselwirkung zwischen 49 und 50 bei 0 °C. a) Links: Titrationskurven der Titration von 49 mit 50 bei 0 °C. Aufgetragen sind $\delta\Delta$ gegen die Äquivalente an 50, bezogen auf die konstante Konzentration von 49. Rechts: Abweichung der Messwerte vom Fit, der mittels nicht linearer Regression ermittelt wurde. b) Links: Titrationskurven der Titration von 49 mit 50 bei -20 °C. aufgetragen sind $\delta\Delta$ gegen die Äquivalente von 50, bezogen auf die konstante Konzentration von 49. Rechts: Abweichung der Messwerte vom Fit, der mittels nicht linearer Regression ermittelt wurde.

Beim Vergleich der erzielten Bindungskonstanten für die Wechselwirkung von 49 mit entweder Z-50, E-1 oder Z-2 bei -20 °C zeigt sich, dass der K_a Wert für E-1·50 zwischen dem Wert für E-1·49 und Z-2·49 liegt. K_a von Z-50·49 ist annähernd doppelt so groß wie K_a von Z-2·49, jedoch ist K_a von E-1·49 ca. dreimal so groß wie K_a von Z-50·49, was so nicht zu erwarten war. Dass K_a von E-1·49 ca. fünfmal so groß ist wie K_a von Z-2·49 wurde in Kapitel 2.5.5 darauf zurückgeführt, dass bei E-1, neben der polaren aromatischen Wechselwirkungen zusätzlich noch Wasserstoffbrückenbindungen über das in die Bindungstasche stehende Carbonyl des Thioindigofragments mit 49 ausgebildet werden können. Ein ähnlicher Effekt war bei 50 zu erwarten, da auch hier Wasserstoffbrückenbindungen mit der Sulfoxidgruppe möglich sind und diese ähnlich dem Carbonyl in E-1 in die Bindungstasche hineinragt. Auch die Wasserstoffbrückenakzeptorstärke beider funktioneller Gruppen sind in etwa gleich.¹⁷⁴ Somit bleibt es noch zu klären, weshalb K_a von Z-50·49 nur ca. 0,35-mal so groß ist wie K_a von E-1.49. Ein Grund für den großen Unterschied könnte die Geometrie der Rezeptoren sein, da diese sich in ihrem Substitutionsmuster am Thioindigofragment deutlich unterscheiden. Bei 50 ist einer der Biphenylbindungseinheiten ortho-ständig zur Sulfoxidgruppe, während in 1 das Biphenyl sich ortho zum Carbonyl befindet. Daraus ergeben sich in den jeweils bindenden Isomeren leicht unterschiedliche Geometrien, in Bezug auf die Parallelität der Biphenyle und auch deren Winkel zueinander, verursacht durch die Verdrillung der zentralen Doppelbindung. Um dies jedoch klären zu können, müssten die jeweils bindenden Komplexe kristallisiert werden, um ein genaueres Bild von den Geometrien durch Einkristallröntgenstrukturanalyse zu erhalten. Dies gelang bis zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht.

Durch die Bestimmung der Bindungskonstanten bei verschiedenen Temperaturen war es möglich, durch einen *van 't Hoff* Plot die thermodynamischen Kenngrößen ΔS , ΔH und ΔG des Bindungsvorgangs zu ermitteln.



Abbildung 63: *Van't Hoff* Plot der Bindungskonstanten für die Wechselwirkung von Z-**50** mit **49** bei - 20 °, 0 °C und 20 °C, um ΔS , ΔH und ΔG zu ermitteln.

Dazu wurde $\frac{1}{T}$ gegen den der natürliche Logarithmus der Bindungskonstanten aufgetragen. Aus der Ausgleichsgeraden der Datenpunkte kann dann durch die Gleichungen

$$\Delta H = -R \cdot Steigung \tag{2}$$

$$\Delta S = R \cdot Schnittpunkt$$

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \tag{4}$$

(3)

 ΔS und ΔH bestimmt werden. Es ergab sich für $\Delta H = -4,8$ kcal/mol und für $\Delta S = -0,002$ kcal·K⁻¹. ΔG ist folglich nach der Gibbs-Gleichung (4) $\Delta G = -4,1$ kcal bei 20 °C. Die Komplexierung von **49** durch *Z*-**50** ist folglich ein exothermer enthalpiegetriebener Prozess, der durch Bestrahlung mit Licht bestimmter Wellenlänge gesteuert werden kann. Mithilfe der Lichtgesteuerten Titration konnten somit alle wesentlichen thermodynamischen Größen ermitteltet werden. Sie bietet daher große Vorteile gegenüber der klassischen NMR-Titration:

- Sehr geringe Mengen der Substanzen sind nötig, um mehrere Titrationen bei unterschiedlichen Temperaturen durchzuführen (zwei wiederverwendbare Lösungen).
- Möglichkeit der Bestimmung von ΔS, ΔH und ΔG, durch einen van 't Hoff-Plot, die sonst durch zusätzliche, materialverbrauchende Titrationen oder andere Methoden (z.B. isothermale Titrationskalorimetrie) ermittelt werden müssten.
- Gleichzeitige Bestimmung von K_a und Erhalt von strukturellen Informationen über den Komplex (Änderungen der chemischen Verschiebungen im ¹H-NMR-Spektrum).

3.8 Theoretische Beschreibung von Z-50·49

Um ein genaueres Verständnis von der Struktur des Komplexes aus Z-50 und 49 zu erhalten wurden DFT Rechnungen für den Komplex angestellt. Dabei wurde nur (*R*)-Z-50 herangezogen. Dazu wurden für der Komplex zunächst eine Konformerenanalyse basierend auf einer MM3* Kraftfeld Methode mit Monte Carlo Multiple Minimum (MCMM) Suchalgorithmus des MacroModel Softwarepakets¹⁷⁵ durchgeführt. Dies diente dazu, alle lokalen Minima, nahe des globalen Minimums zu finden. Dazu wurde ein Grenzwert von 8 kJ/mol angenommen. Die dadurch erhaltenen Strukturen wurden dann im Folgenden per DFT-Rechnung auf B3LYP-GD3BJ/6-311G(d,p)-Niveau optimiert.



Abbildung 64: Geometrien der berechneten Strukturen (DFT, B3LYP-GD3BJ/6-311G(d,p)) von Z-50·49, mit den zugehörigen Energieunterschieden ausgehend von der Struktur mit der geringsten DFT Energie.

Zusätzlich wurden zwei Strukturen von Hand erstellt und optimiert. Eine Frequenzanalyse der Strukturen wurde nicht durchgeführt, da diese sehr rechenintensiv sind und häufig zu viele imaginäre Schwingungsmoden produzieren.¹⁷⁶ Die Struktur mit der geringsten DFT-Energie ähnelt stark der Struktur von E-1.49. Auch hier zeigen die positiv polarisierten

Wasserstoffatome von **49** auf die negativ polarisierte Gruppe (Carbonyl bei *E*-**1** und Sulfoxid bei *Z*-**50**) und bilden Wasserstoffbrückenbindungen aus. Die anderen optimierten Strukturen liegen energetisch deutlich über dieser und besitzen DFT-Energien von +2,9 - +11,1 kcal/mol. Es zeigte sich auch hier, der Struktur des *E*-**1**·**49**-Komplexes sehr ähnlich, dass die Struktur mit der niedrigsten Energie die ist, bei welcher die positiv polarisierten Protonen von **49** in Richtung des stark negativ polarisierten Sulfoxids zeigen (vgl. Kapitel 2.5.5.1). Zusätzliche Stabilisierung des Komplexes wird also auch hier, neben den attraktiven polaren aromatischen Wechselwirkungen, durch die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen **49** und *Z*-**50** erzeugt.

3.9 Bindungsstudien von 50 mit 51

Da bei 50 ein stabiles Stereozentrum, in Form eines Sulfoxids eingeführt wurde, wurde untersucht, ob es möglich ist Gäste mit gleichen Substitutionsmuster aber entgegengesetzter Chiralität anhand unterschiedlich großer Bindungskonstanten mit 50 zu unterscheiden. Dazu musste zunächst das racemische E/Z-Isomerengemisch von 50 mit Hilfe chiraler HPLC getrennt werden. Mittels ECD-Spektroskopie konnte bestätigt werden, dass es sich bei den Fraktionen um Enantiomere handelt. Dazu wurden die voneinander getrennten Enantiomere in einer CHCl₃-Lösung unbestimmter Konzentration vermessen.



Abbildung 65: Chirale Trennung der Enantiomere von **50**. Links: HPLC-Chromatogramm von **50**, aufgetrennt durch eine CHIRALPAK®-ID-HPLC-Säule. Rechts: Normalisierte ECD Spektren. Die Farben entsprechen sich im HPLC-Chromatogramm und den ECD Spektren

Die ECD-Spektren (Abbildung 65, rechts) zeigen zwei Enantiomerenpaare, eines für die *E*-Isomere und eines für die *Z*-Isomere. Diese sind genau spiegelbildlich zueinander und zeigen somit, dass es sich um jeweils das *R*- oder *S*-Enantiomer handelt. Um eine Zuordnung der Enantiomere zu den Spektren zu ermöglichen, wurden die ECD-Spektren der Enantiomere mittels TD-DFT-Rechnungen auf B3LYP-6-311G(d,p)-Niveau berechnet (Zustände N = 15). Dazu wurde die Strukturen der zwei Enantiomerenpaare ((*S*)-(*R*)-*E* und (*S*)-(*R*)-*Z*) zunächst mittels DFT-Rechnungen auf B3LYP-6-311G(d,p)-Niveau optimiert und durch eine Frequenzanalyse bestätigt, dass es sich um Energieminima handelte. Die experimentellen ECD-Spektren wurden dann anhand ihrer Form und dem Vorzeichenwechsel der Absoprtion den berechneten ECD-Spektren zugeordnet (Abbildung 66). Dabei war die Zuordnung der *Z*-Isomere eindeutiger als der *E*-Isomere. Eine Zuordnung war jedoch trotzdem möglich.



Abbildung 66: Vergleich der experimentellen und berechneten (TD-DFT auf B3LYP-6-311G(d,p)-Niveau mit 0,05 eV Halbwertsbreite) ECD Spektren, auf Grund derer eine Zuordnung der experimentellen Spektren zu den entsprechenden enantiomeren Strukturen möglich war.
Als chiralen Gast wurde das, durch seine vier Nitrogruppen und einen Chlorsubstituenten sehr elektronenarme Biphenyl **51** gewählt, das von *Nicolai Bach* zur Verfügung gestellt wurde.



Abbildung 67: DFT-optimierte Struktur und die qualitative Elektronendichteverteilung (ESP) von 51, berechnet auf B3LYP/6-311 G(d,p) Niveau. Gezeigt ist das (S_a)-Enantiomer. Blaue Bereiche besitzen eine geringe Elektronendichte, rote Bereiche zeigen eine hohe Elektronendichte an.

Damit eine Trennung der Biphenyl-Enantiomere mittels chiraler HPLC erfolgen kann, muss die Barriere für die Atropisomerisierung genügend hoch sein, um sicher zu gehen, dass nach der Trennung und der darauffolgenden Titration mit Z-50 reine Isomere vorliegen und diese nicht wieder racemisiert sind. Deshalb wurden die energetischen Barrieren die Atropisomerisierung von 51 durch DFT-Rechnungen ermittelt. Dazu wurden die Energieunterschiede der Energieminimumstrukturen und der beiden Energiemaxima, die jeweils einer Drehrichtung zugehörig sind, (Abbildung 68 a)) auf B3LYP-6-311G(d,p)-Niveau berechnet. Bei den Minimastrukturen wurden durch Frequenzanalysen bestätigt, dass es sich um Energieminima handelt. Für die Racemisierung gibt es zwei mögliche Wege, die Drehung der Nitrogruppe über den Chlorsubstituenten des anderen Phenylrings oder die Drehung über die andere Nitrogruppe. Für die Isomerisierung über das Chloratom ergab sich eine Barriere von 33,1 kcal/mol, für die andere Richtung eine Barriere von 34,2 kcal/mol. Diese Abschätzung auf Grundlage von DFT-Rechnungen war ausreichend, um davon ausgehen zu können, dass die Racemisierungsbarriere genügend hoch ist, um die Enantiomere getrennt voneinander mit 50, bei 20 °C titrieren zu können.



Abbildung 68: Analyse der Chiralität von Biphenyl 51. a) Übergangszustände für die Atropisomerisierung von 51 (oben: Drehung der Nitrogruppe über das Chloratom unten: Drehung der Nitrogruppe über eine Nitrogruppe), mit den berechneten Energiebarrieren. b) Strukturen der Atropisomere (*R*_a)-51 und (*S*_a)-51. c) HPLC-Chromatogramm von 51, welches die Auftrennung des Racemats in seine Enantiomere zeigt. d) Normalisierte ECD Spektren der HPLC-Fraktionen von 51. Die Farben entsprechen sich im HPLC-Chromatogramm und den ECD Spektren. Gestrichelte Linien repräsentieren berechnete ECD Spektren der Enantiomere.

Es war möglich das Racemat von **51** durch chirale HPLC aufzutrennen (Abbildung 68 c)) und von den Enantiomeren ECD Spektren aufzunehmen. Dazu wurden CHCl₃-Lösungen unbestimmter Konzentration vermessen. Es zeigte sich, dass die Spektren der Enantiomere sich spiegelbildlich zueinander verhalten und es sich somit tatsächlich um Enantiomere handelt. Eine Zuordnung der HPLC-Fraktionen zu den Atropisomeren (R_a) und (S_a) war durch TD-DFT-Berechnung der ECD Spektren, ausgehend von den strukturoptimierten DFT-Energieminima (bestätigt durch Frequenzanalyse) möglich. Die Zuordnung erfolgte auf Grund der Form und der Vorzeichenwechsel der ECD Spektren (Abbildung 68 d). Die erste HPLC-Fraktion war das (S_a)-Enantiomer, die zweite das (R_a)-Enantiomer.

Für die Titration der Atropisomere (S_a) -51 und (R_a) -51 mit Z-50 wurde das R-Enantiomer von

50 als Rezeptor verwendet. Auch hier war es möglich, auf Grund keiner sichtbaren Interaktionen des nicht-bindenden *E*-**50** Isomers mit **51** in den ¹H-NMR-Spektren eine lichtgestützte Titration, wie bereits bei der Bestimmung der Bindungskonstante mit **49** gezeigt durchzuführen. Dazu wurden zunächst sowohl (S_a)-**51**, also auch (R_a)-**51** getrennt voneinander bei 20 °C titriert. Wesentlich kleinere Änderungen der chemischen Verschiebung von (S_a)/ (R_a), in Vergleich zu **49** waren dabei zu beobachten, was bereits vermuten ließ, dass die Bindungskonstanten wesentlich kleiner sein würden.

Tabelle 15:Bindungskonstanten der Enantiomere (S_a) -51 und (R_a) -51 mit (R)-Z-50 bei
verschiedenen Temperaturen. Bestimmt wurden die Bindungskonstanten durch
lichtgestützte ¹H-NMR Titrationen

Temperatur	K _a (S _a -51·(R)-Z-50) in mol·L ⁻¹	K _a (<i>R</i> _a -51·(<i>R</i>)- <i>Z</i> -50) in mol·L ⁻¹
20 °C	34	38
0 °C	51	n.b.
-20 °C	74	94
-50 °C	130	n.b.

Bei 20 °C konnte kein signifikanter Unterschied der Bindungskonstanten für die Assoziation von (*R*)-*Z*-**50** mit (*S*_a)-**51** und (*R*_a)-**51** gemessen werden. Die Bindungskonstanten für (*S*_a)-**51** und (*R*_a)-**51** waren $K_a((S_a)-51\cdot50) = 34 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ und $K_a((R_a)-51\cdot50) = 38 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Die sehr kleinen Bindungskonstanten im Vergleich zu **49**, können vermutlich auf die Struktur von **51** zurückgeführt werden. Da der Torsionswinkel der beiden Phenylringe des Biphenyls fast 90 ° aufweist (DFT optimierte Struktur, Abbildung 67), halbiert sich die π -Fläche, die für eine Komplexierung von **51** durch *Z*-**50** zu Verfügung steht, da der Abstande der Bindungseinheiten von *Z*-**50** für den orthogonal stehenden Teil des Biphenyls zu gering ist um diesen, in einer edge-to-face Anordnung komplexieren zu können. Neben der, durch den Torsionswinkel zwischen den Phenylringen des Biphenyls bedingten Verkleinerung der π -Fläche, werden diese durch die Nitro- bzw. Chlorsubstituenten in *ortho*-Position zur C-C-Einfachbindung zwischen den Phenylringen zusätzlich verkleinert. Diese stehen genau über die π -Fläche des jeweils

anderen Phenylrings und verhindern somit, dass die komplette π -Fläche der Phenylringe für die Ausbildung polarer aromatische Wechselwirkungen zu Verfügung steht. In Anbetracht dieser nachteiligen Faktoren ist es erstaunlich, dass trotzdem eine Bindung zu Stande kommt.

Da bei 20 °C keine signifikante Unterscheidung der Atropisomere anhand ihrer Bindungskonstanten mit enantiomerenreinem 50 möglich ist, wurden die Titrationen bei Temperaturen wiederholt. niedrigeren Die Hoffnung dass durch war, eine Temperaturerniedrigung eine Rigidifizierung von 50, durch Unterbindung von z.B. Einfachbindungsrotationen eine Unterscheidung von (S_a) -51 und (R_a) -51, durch ein ausgeprägteres Verhalten nach Schlüssel-Schloss-Prinzip möglich ist. Dazu wurden die gleichen Lösungen bei -20 °C noch einmal vermessen und die Bindungskonstanten bestimmt. Auch bei -20 °C war eine signifikante Unterscheidung nicht möglich. Zwar unterscheiden sich die Bindungskonstanten, mit $K_a((S_a)-51\cdot 50) = 74 \text{ mol} \cdot L^{-1} \text{ und } K_a((R_a)-51\cdot 50) = 94 \text{ mol} \cdot L^{-1}$ deutlicher als bei 20 °C, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass dieser Unterschied im Rahmen der Messgenauigkeit liegt.

Für S_a -**51** wurden im Folgenden mit der gleichen Lösung wie zuvor, die Bindungskonstanten bei 0 °C und -50 °C bestimmt (Tabelle 15), um mittels eines *van 't Hoff* Plots ΔS , ΔH und ΔG für die Komplexierung mit Z-**50** zu bestimmen.



Abbildung 69: *Van't Hoff* Plot der Bindungskonstanten von Z-**50** mit (S_a)-**51** bei -20 °, 0 °C und 20 °C, um ΔS , ΔH und ΔG zu ermitteln.

Nach Einsetzen der Steigung und des Schnittpunkts der Ausgleichsgerade in Gleichung (2) und (3), ergab sich für ΔH =-2,5 kcal/mol und für ΔS =-0,001 kcal·K⁻¹. ΔG ist folglich nach der

Gibbs-Gleichung (4) ΔG = -2,1 kcal bei 20 °C. Auch hier zeigt sich, dass es sich bei der Komplexierung von **51** durch **50** um einen fast ausschließlich enthalpiegetriebenen exothermen Prozess handelt.

Eine Unterscheidung der Enantiomere von **51** durch die Komplexierung mit **50** war somit leider nicht eindeutig möglich.

3.10 Steuerung der Katalyseaktivität von Tropyliumtetrafluoroborat

Im Folgenden wurde untersucht, ob es möglich ist, die durch Tropyliumtetrafluoroborat **52** katalysierte Umsetzung von Benzaldehyden mit Orthoameisensäuretriethylester **53** zu deren Vollacetalen durch das Komplexieren von **52** mit **50** zu kontrollieren. Das **52** in der Lage ist, die in Schema 23 beschriebene Reaktion von Benzaldehyden zu deren Vollacetalen zu katalysieren, wurde bereits durch die Arbeitsgruppe *Nguyen* 2017 gezeigt. Der vorgeschlagene Mechanismus (Schema 23) der Katalyse beruht dabei darauf, dass **52** als Lewis-Säure die Carbonylfunktion des Benzaldehyden durch Koordination aktiviert, dessen Elektrophilie erhöht und somit ein nukleophiler Angriff des Sauerstoffatoms des Orthoesters erleichtert wird.¹⁷⁷



Schema 23: Von Nguyen vorgeschlagener Mechanismus der katalytischen Umsetzung von Benzaldehyden und Orthoameisensäuretriethylester zu Diethoxytoluolderivaten. Hierbei fungiert 52 als Lewis-Säure-artiger Katalysator.

Um zunächst zu zeigen, dass 50 im Stande ist 52 zu komplexieren wurde 52 und 50 gemeinsam in einer Lösung mit Licht der Wellenlänge 405 nm und 450 nm bestrahlt und beobachtet, wie sich die ¹H-NMR Signale von 52 und 50 in Abhängigkeit vom Isomerenverhältnis von 50 verschieben.



Abbildung 70: ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CD₂Cl₂) Spektren von **52**, **50** und einer Mischung aus Beiden, mit unterschiedlichen Isomerenverhältnissen von **50**.

In einer Lösung aus 50 und 52, bei der ein siebenfacher Überschuss an 50 vorlag, konnte eine deutliche Verschiebung der ¹H-NMRSignales von 52 beobachtet werden (Abbildung 70). Bei einem Isomerenverhältnis von 90 % Z-50 (bindendes Isomer) war eine Hochfeldverschiebung von $\Delta \delta = 0,1$ ppm zu beobachten. Wurde dann die Mischung mit Licht der Wellenlänge 405 nm bestrahlt, sodass eine *E*-Isomerengehalt (nichtbindendes Isomer) von 74 % erreicht wurde, verschob sich das Signal von 52 wieder in Richtung Tieffeld, bis zu einem Wert von $\Delta \delta = 0,04$ ppm. Dies ähnelt dem Verhalten von 49 mit den Rezeptoren 1, 2 und 50 und ist daher ein Hinweis, dass eine Komplexierung von 52 zwischen den Bindungseinheiten von 50 wahrscheinlich ist. Da jedoch keine oder nur sehr kleine Verschiebungen der ¹H-NMR Signale von 50 zu beobachten waren, konnte dies nicht mit Sicherheit bestimmt werden und auch keine exklusive Komplexierung von 52 durch Z-50 gezeigt werden.

Deshalb wurden ¹H-NMR Titrationen von **52** mit den voneinander getrennten *E*- und *Z*-Isomeren von **50** durchgeführt (Abbildung 71) und mögliche Komplexstrukturen mittels DFT Rechnungen ermittelt.

Für die Bestimmung der Bindungskonstante von *E*-**50** und *Z*-**50** mit **52** wurden ¹H-NMR-Tirationen durchgeführt, bei welchen die Konzentration von **52** konstant gehalten wurde. Nach der wiederholten Zugabe von jeweils reinem *E*-**50** bzw. *Z*-**50** wurde die chemische Verschiebung der Protonen von **52** in Abhängigkeit von den zugegebenen Äquivalenten an **50** ausgewertet. Durch nicht-lineares Fitten dieser Daten konnte $K_a(E-50.52) = 52 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (9,9 % Fehler) und $K_a(Z-50.52) = 76 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (11 % Fehler) ermittelt werden. Dabei wurde von einer 1:1 Bindungsstöchiometrie ausgegangen, da bei Auswertungen mit 2:1 oder 1:2 Stöchiometrien sehr viel größere oder negative Fehler des Fits die Folge waren.



Abbildung 71: Analyse des Bindungsverhaltens zwischen 50 und 52. Oben links: Titrationskurven der Titration von 52 mit reinem E-50 bei 20 °C. Aufgetragen sind δ∆ gegen die Äquivalente an E-50, bezogen auf die konstante Konzentration von 52. Oben rechts: Abweichung der Messwerte vom Fit, der mittels nicht linearer Regression ermittelt wurde. Unten links: Titrationskurven der Titration von 52 mit reinem Z-50 bei 20 °C. Aufgetragen sind δ∆ gegen die Äquivalente an Z-50, bezogen auf die konstante Konzentration von 52 mit reinem Z-50 bei 20 °C. Aufgetragen sind δ∆ gegen die Äquivalente an Z-50, bezogen auf die konstante Konzentration von 52. Unten rechts: Abweichung der Messwerte vom Fit, der mittels nicht linearer Regression ermittelt wurde.

Tabelle 16:	Chemische Verschiebung der Protonensignale von 52 im ¹ H-NMR (400 MHz, 20 °C,				
	CD ₂ Cl ₂) Spektrum während der Titration mit E-50 und Z-50. Angegeben sind die				
	Verschiebungen bei definierten Verhältnissen von E-50 oder Z-50 zu 52.				

Äquivalente <i>E-</i> 50:52	δ H(52) in ppm	Äquivalente Z-50:52	δ H(52) in ppm
0,0	9,334	0,0	9,334
0,6	9,333	0,6	9,328
1,2	9,333	1,2	9,322
1,7	9,332	1,6	9,314
3,1	9,33	2,9	9,289
10,3	9,326	9,7	9,258
11,2	9,326	10,6	9,249
12,3	9,325	11,7	9,238
13,7	9,323	13,0	9,225
15,4	9,322	14,6	9,213

Die verhältnismäßig großen Fehler bei der Titration können vermutlich auf CD₂Cl₂ als Lösungsmittel zurückgeführt werden. Da die Titration bei 20 °C durchgeführt wurde, ist davon auszugehen, dass ein kleiner Teil des Lösungsmittels verdampft ist und dies die Ursache für den Fehler ist. Nichtsdestotrotz konnte mit Hilfe diesen Titrationen gezeigt werden, dass die Bindungskonstanten beider Isomere von 50 mit 52 in etwa gleich groß sind. Trotz der sehr ähnlichen Bindungskonstanten waren die maximalen Verschiebungen $\Delta\delta$ von 52 währen der Titrationen sehr unterschiedlich. Während bei Z-50·52 $\Delta \delta$ = -0,12 ppm betrug, war $\Delta \delta$ für E-50.52 nur $\Delta \delta$ = -0,012ppm. Auch dies spricht für eine ähnliche Geometrie wie bei den Komplexen Z-50·49, Z-2·49 und E-1·49. Liegt 52 zwischen den Bindungsstellen von Z-50 erfahren dessen Protonen, bedingt durch den Ringstromeffekt der Biphenylbindungsstellen eine Hochfeldverschiebung. Bindet 52 aber auch an das offene E-50 Isomer erfährt es nur noch den Ringstromeffekt einer der beiden Bindungsstellen, da der andere Pinzettenarm zu weit entfernt ist, um erheblichen Einfluss auf die Verschiebung der Protonen von 52 zu haben. Eine kleinere Hochfeldverschiebung der Protonen ist die Folge. Um diese Annahmen genauer zu untersuchen, wurden DFT-Rechnungen der Komplexe angestellt. Dazu wurden drei B3LYP-GD3BJ/6-311 G(d,p) Komplexgeometrien auf Niveau strukturoptimiert. Frequenzanalysen der Komplexe wurden nicht durchgeführt, da diese sehr rechenintensiv sind und oft zu einer Vielzahl von negativen Moden führen.¹⁷⁶ Die berechneten Strukturen sind der *Z*-50·52 Komplex (Abbildung 72) und zwei *E*-50·52 Komplexe (*E*-50·52-A: Abbildung 73, *E*-50·52-B: Abbildung 74), bei welchen 52 auf jeweils einer der Bindungsarme von *E*-50 liegt.





Abbildung 72: Berechnete Struktur des Z-50·52, mit der kleinsten DFT Energie, gerechnet auf B3LYP-GD3BJ/6-311G(d,p) Niveau. Links: Sicht von der Seite auf den Komplex. Rechts: Sicht von oben auf den Komplex.

Nach der Strukturoptimierung wurden die ¹H-NMR Spektren der Komplexe und die Verschiebung $\Delta\delta$ der Protonen von 52 berechnet. $\Delta\delta$ wurde durch die Differenz der gemittelten Protonenverschiebungen von 52 in den Komplexen und freiem 52 ohne 50 ermittelt. Dazu wurde 52 auf B3LYP-GD3BJ/6-311 G(d,p) Niveau strukturoptimiert und durch eine Frequenzanalyse bestätigt, dass es sich um ein Energieminimum handelt. Anschließend wurde das ¹H-NMR Spektrum von 52 auf B3LYP /6-311G(d,p) Niveau berechnet.



E-50.52-A

Abbildung 73: Berechnete Struktur des *E*-50·52-A, mit der kleinsten DFT Energie, gerechnet auf B3LYP-GD3BJ/6-311G(d,p) Niveau. Oben: Sicht von der Seite auf den Komplex. Unten: Sicht von oben auf den Komplex.

Dabei zeigte sich, dass die berechneten Strukturen die Ergebnisse der Experimente widerspiegeln. Auch hier erfahren die Protonen von 52 eine Hochfeldverschiebung im Vergleich zum unkomplexierten 52. Die Stärke der Verschiebung ist davon abhängig, ob der Z-50·52 oder die beiden E-50·52 Komplexe vorliegen. $\Delta\delta$ ist im Falle von Z-50·52 mehr als doppelt so groß wie bei den E-50·52 Komplexen (Tabelle 17). Durch die DFT-Rechnungen konnte also ein plausibles Bild der Bindungsverhältnisse der 50·52-Komplexe gezeichnet werden. Sowohl das E-, als auch das Z-Isomer von 50 können 52 binden Es war jedoch nicht möglich, eine Aussage über die Struktur des E-50·52 Komplex zu treffen. E-50·52-A und E-50·52-B sind beides plausible Strukturen, deren DFT-Energien sich um 1,6 kcal/mol unterscheiden. Eine sehr klar bevorzugte Struktur für E-50·52 gibt es laut den DFT-Rechnungen nicht.

Tabelle 17:Vergleich der berechneten (B3LYP-GD3BJ/6-311G(d,p)-Niveau) und experimentell
gemessenen ¹H-NMR Verschiebungen von **52** nach Zugabe von *E*-**50** oder *Z*-**50**
(14,5 Äquiv. bei den experimentellen Werten). H = Hochfeld.

	berechnete Werte		experimentelle Werte	
	$\Delta \delta$ in ppm	Verschiebungs- richtung	$\Delta \delta$ in ppm	Verschiebungs- richtung
Z-50·52	-1,65	Н	-0,12	Н
<i>E</i> - 50 · 52 -A	-0,74	Н	-0,012	Н
<i>E</i> -50·52-B	-0,54	Н	-0,012	Н



E-50.52-B

Abbildung 74: Berechnete Struktur des *E*-**50**·**52**-B, mit der kleinsten DFT Energie, berechnet auf B3LYP-GD3BJ/6-311G(d,p) Niveau. Oben: Sicht von der Seite auf den Komplex. Unten: Sicht von oben auf den Komplex.

Dass es dennoch möglich ist die Aktivität von 52 durch 50, trotz der sich nur wenig unterschiedlichen Bindungsaffinitäten mit 50, zu steuern, wird im Folgenden gezeigt.

Um ein Reaktionssystem zu finden, dessen Reaktionskinetik gut verfolgbar war, also nicht zu langsam und nicht zu schnell, wurden zunächst verschiedene Benzaldehyde **54**, **55**, **56** und **57**, ohne die Zugabe von **50**, unter gleichbleibenden Reaktionsbedingungen getestet (Abbildung 75). Dazu wurden 0,8 M Lösungen (CH₂Cl₂) der Aldehyde mit der doppelten Menge an **53** und 5 mol% von **52** versetzt und bei 23 °C in bestimmten Zeitabständen ¹H-NMR Spektren aufgenommen. Der Umsatz der Edukte wurde dann durch Integration und Vergleich der Edukte mit den Produkten bestimmt. Zu bemerken ist hierbei, dass sich **52** in dieser Konzentration nicht ganz löst, sodass jenseits dessen Löslichkeitsgrenze gearbeitet wurde.



Abbildung 75: Umsatz der Benzaldehyde **54**, **55**, **56** und **57** zu einem bestimmten Zeitpunkt, bestimmt durch ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CD₂Cl₂) Spektroskopie.

Es wurde dann mittels ¹H-NMR Spektroskopie der Umsatz der Benzaldehyde zu definierten Zeitpunkten bestimmt. Dabei wurde sowohl mit **52** als auch ohne **52** gemessen, um die tatsächliche katalytische Wirkung von **52** zu bestätigen. Aldehyd **55** konnte als Edukt ausgeschlossen werden, da **55** auch ohne **52** Produktentwicklung zeigte. Eine Steuerung der

Reaktion durch 50 ist somit nicht möglich. Aldehyd 57 konnte auch ausgeschlossene werden, da hier kein Umsatz sowohl mit als auch ohne 52 zu verzeichnen war. Die anderen Benzaldehyde 54 und 56 zeigten beide das gewünschte Verhalten, dass mit 52 eine Reaktion stattfand, ohne 52 jedoch kein Umsatz zu beobachten war. Da 56 nach 28 h mit 82 % Umsatz leicht schneller als 54 mit 70 % Umsatz nach 28 h war, wurde für die darauffolgenden Experimente 56 als Edukt gewählt.



Schema 24: Testreaktion für die lichtgesteuerte Katalyse der Acetalisierung von Benzaldehyden mittels **52** als Katalysator.

Als Lösungsmittel für die Reaktion wurde CH_2Cl_2 gewählt. Dies war ein Kompromiss aus Löslichkeit von **52** in CH_2Cl_2 und einer moderaten Polarität des Lösungsmittels, was sich günstig auf die Bindungsstärke der Komplexe auswirkt (Solvophobie). Da **52** in CH_2Cl_2 nur schlecht löslich ist, wurde in den folgenden Experimenten am Löslichkeitslimit von **52** gearbeitet, was 0,2 mol% bezogen auf **56** bedeutet.

Um den Einfluss von **50** auf die Aktivität von **52** beurteilen zu können, wurde zunächst die Reaktion ohne **50** mittels ¹H-NMR Spektroskopie verfolgt. Dazu wurde ein NMR-Rohr mit der Reaktionsmischung bei 25 °C im NMR-Spektrometer belassen und alle 30 min ein Spektrum aufgenommen. Dann wurde durch Integration und Vergleich von Edukt- und Produkt-Signalen der Umsatz nach Gleichung (5) berechnet.

$$X = \frac{I(Produkt)}{I(Produkt) + I(Edukt)} \cdot 100$$
⁽⁵⁾

Mit: I(Produkt) = Integral des Produkts

I(Edukt) = Integral des Edukts

X =Umsatz in %

Anschließend wurde die gleiche Messung, sowohl mit angereichertem Z-50 (Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 470 nm) als auch angereichertem E-50 (Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 405 nm) wiederholt. Dazu wurde 50 vor der Zugabe in CH₂Cl₂ bis zum Erreichen des PSS mit Licht der Wellenlängen 405 nm oder 470 nm bestrahlt (PSS siehe: Tabelle 10). Pinzette 50 wurde in einem 1,2-fachen Überschuss, im Vergleich zu 52 zugegeben um die nicht vollständige Isomerisierung von 50 im PSS (Tabelle 10) auszugleichen. Was zunächst bei der Betrachtung der Reaktionskinetik mit E-50 auffällt ist, dass sich diese von der Kinetik ohne Zugabe von 50 praktisch nicht unterscheidet (Abbildung 76a). Der Reaktionsverlauf mit Z-50 ist jedoch sehr viel langsamer. Dies wird deutlich, wenn man das Verhältnis der Umsätze mit E-50 und Z-50 zueinander betrachtet (Abbildung 77). So zeigt sich, dass nach 12 h der Unterschied der Umsätze E-50 und Z-50 mehr als das Doppelte beträgt. Es ist also möglich durch die Zugabe von Z-50 die Reaktionsgeschwindigkeit, um die Hälfte zu verlangsamen. E-50 hat jedoch keinen Einfluss auf Geschwindigkeit der Reaktion.



Abbildung 76: Einfluss der Pinzette 50 auf die von Tropylium 52 katalysierte Acetalisierungsreaktion von 56. a) Verlauf des Umsatzes von 56. • = Reaktion in Gegenwart von 50 (PSS 405 nm); • = Reaktion ohne 50; • = Reaktion in Gegenwart von 50 (PSS 470 nm) • = Reaktion in Gegenwart von 50 (geschaltet während der Reaktion) b) Änderung des Umsatzes von 56 in Gegenwart der Pinzette 50 (Isomerenverteilung des PSS bei 470 nm) vor Bestrahlung der Reaktionslösung, nach Bestrahlung mit 405 nm Licht und nach erneuter Bestrahlung mit 470 nm Licht. Die y-Achse entspricht der Differenz der in • und der in • gezeigten Reaktion in a).



Abbildung 77: Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeit der Acetalisierung von 56, gesteuert durch die Isomerenform von 50. Aufgetragen ist das Umsatzverhältnis bei der Zugabe von E-50 versus Z-50 gegen die Zeit. Bei 12 h ist der Umsatz in Gegenwart von E-50 mehr als doppelt so groß wie in Gegenwart von Z-50.

Neben den Experimenten, bei welchen jeweils reines Z-50 oder E-50 zur Reaktionslösung zugegeben wurde, wurde das Experiment wiederholt, wobei nun während der Reaktion 50 bestrahlt und isomerisiert wurde. Dazu wurde zunächst 50 vor der Zugabe, durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 470 nm zum Z-Isomer isomerisiert. Dann wurde die Reaktion 12 h im NMR-Spektrometer verfolgt. Nach 12,5 h wurde das NMR-Rohr, in einem auf 25 °C temperierten Thermostat für 15 min mit Licht der Wellenlänge 405 nm bestrahlt. Dann wurde die Reaktion für weitere 4 h im NMR-Spektrometer verfolgt. Dann wurde das NMR-Rohr wieder im temperierten Thermostat für 15 min mit Licht der Wellenlänge 470 nm bestrahlt. Danach wurde der Reaktionsverlauf für weitere 37 h im NMR-Spektrometer verfolgt. Es zeigte sich, dass zu Beginn der Reaktion, der Verlauf des Experiments mit Z-50 nahezu reproduziert werden konnte. Nach der Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 405 nm verläuft die Reaktion schneller und nach der Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 470 nm passt sich die Geschwindigkeit wieder dem Experiment ohne Bestrahlung an. Dies zeigt sich besonders bei der Betrachtung der Differenz der Umsätze beider Experimente mit der Zeit (Abbildung 76b). Anfangs beträgt diese zwischen 1-2 %, nach der ersten Bestrahlung steigt sie rasant an und nach der zweiten Bestrahlung beträgt sie konstant ca. 8 %. Dabei ist aber zu bemerken, dass die Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit nach der zweiten Bestrahlung nicht sofort nach der Rückisomerisierung eintritt. Erst nach 3 h stellt sich hier wieder eine konstante Differenz ein.

Die Katalyseexperimente wurden mehrfach unabhängig wiederholt, dabei stellte sich allerdings eine schlechte Reproduzierbarkeit der Katalysekontrolle durch die Pinzette **50** heraus. Besonders die äußerst geringe benötigte Konzentration des Tropyliumkatalysators **52** und seine schlechte Löslichkeit wurde hier als Problem identifiziert. Dies macht das Katalysesystem sehr anfällig auf äußere Einflüsse, so wurden z.B. auch sehr unterschiedliche Aktivitäten von unterschiedlichen kommerziellen Katalysatorchargen gemessen. Aus diesen Gründen sind an dieser Stelle noch weitergehende Studien erforderlich.



Schema 25: Hypothese zur Erklärung der beobachteten Katalysekontrolle durch 50. Z-50 fungiert als supramolekulare Schutzgruppe für den Katalysator 52 und schirmt diesen sterisch ab. Im Komplex mit E-50 besteht sehr viel weniger Abschirmung. Eine normale Katalyseaktivität von 52 ist möglich.

Anhand der Ergebnisse der Experimente zusammengenommen kann ein Funktionsprinzip des Katalysesystems geschlussfolgert werden (Schema 25). Dadurch, dass sowohl Z-50 als auch E-50 Tropylium 52 mit annähernd gleichen Bindungsaffinitäten komplexieren können, aber trotzdem eine Modulation der Katalyseaktivität von 52 möglich ist, kann die Aktivitätsmodulation nicht durch die Bindung von 52 an 50 an sich hervorgerufen werden. Die Vermutung liegt also nahe, dass die Modulation auf die unterschiedlichen Geometrien der Komplexe zurückzuführen ist. Die Pinzette 50 wirkt also wie eine supramolekulare Schutzgruppe für 52. Im Z-50.52 Komplex ist 52 durch die Lage zwischen den Bindungsstellen von 50 abgeschirmt. Dies hat zu Folge, dass eine Aktivierung von 56 durch 52 erheblich erschwert wird. Im E-50.52 Komplex besteht diese Abschirmung nicht. Folglich kann 52

effektiv als Katalysator in der Reaktion fungieren. Um zu bestätigen, dass tatsächlich die Abschirmung von **52** zur Modulation der Aktivität führt. Wurden zwei identische Reaktionsansätze untersucht in welchen jedoch anstatt **50**, das HTI **58** ohne Bindungsstellen zugegeben wurde (Abbildung 78). *E*-**58** und *Z*-**58** wurden von *Aaron Gerwien* isomerenrein zur Verfügung gestellt.



Abbildung 78: Strukturformeln der von *Aaron Gerwien* zur Verfügung gestellten HTIs Z-58 und E-58. Sie wurden verwendet, um zu testen, ob die Bindungsstellen von 50 tatsächlich einen abschirmenden Effekt haben.

Die katalysierten Reaktionen wurden unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie die vorherigen Experimente durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass sich der Umsatz der Reaktion mit *E*-**58** und *Z*-**58** nach 20 h lediglich um 5 % unterschied (*E*-**58**: 59 %, *Z*-**58**: 64 %). Es zeigte sich also, dass ein HTI ohne Bindungsstellen nicht in der Lage ist die Aktivität von **52** derart zu beeinflussen. Folglich stellt **50** eine supramolekulare Schutzgruppe für **52** dar, die durch Licht aus dem sichtbaren Bereich **52** abschirmen oder wieder zur Katalyse freigeben kann. Das ist das erste Beispiel eines solchen Systems und birgt außergewöhnliches Potential, da es denkbar ist **50** nicht nur für die Steuerung von **52**, sondern auch für andere elektronenarme aromatische Katalysatoren zu verwendet. Somit wäre eine große Bandbreite an Katalysatoren durch ein und dieselbe Pinzette steuerbar.

4 Ergebnisse und Diskussion wasserlöslicher molekularer Pinzetten auf Basis von Hemithioindigo

Da HTIs mit Licht aus dem für Zellen unschädlichen, sichtbaren Bereich des elektromagnetischen Spektrums isomerisiert werden können, liegt es nahe, dass die zuvor vorgestellten molekulare Pinzetten 1 und 2 auch in biologischen Systemen anwendbar sein könnten. Dazu müssen aber zunächst wasserlösliche Analoga der bereits bekannten Rezeptoren synthetisiert werden. Dass dies gelingen kann und biologische relevante Gäste komplexiert werden können wird im Folgenden gezeigt.

4.1 Synthese wasserlöslicher Pinzetten

4.1.1 Retrosynthese von wasserlöslichen molekularen Pinzetten

Um die bereits aus Kapitel 2 und 3 bekannten Pinzetten wasserlöslich zu machen, können verschieden Strategien verfolgt werden. Einerseits können polare funktionelle Gruppen, wie zum Beispiel Polyethylenglykolketten¹⁷⁸ oder Hydroxylgruppen¹⁷⁹ eingeführt werden, Ladungen,¹⁸⁰ andererseits können auch in Form von deprotonierten z.B. Monoschwefelsäureresten¹⁸¹ oder Phosphorsäureeresten¹¹⁴ eingeführt werden. Der Vorteil bei der Einführung von so gearteten permanenten Ladungen liegt darin, dass die Struktur der Rezeptoren nur geringfügig verändert werden muss und trotzdem der gewünschte Effekt der Erhöhung der Hydrophilie die Folge ist. Deshalb wurde dieses Konzept verfolgt und zwei Synthesewege (Schema 26 und Schema 27) konzipiert.

Bei der erste Variante (Schema 26) wäre der Schlüsselschritt zur Einführung von Ladungen eine kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen dem alkinfunktionalisierten Rezeptor **59** und Azid **60** mit drei Schwefelsäureestergruppen, welche zwei konvergente Syntheserouten zusammen führen würde, die des Rezeptors und die des Azids. Die Synthese von **60** könnte ausgehend von 2-(Brommethyl)-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (**61**) erfolgen. Im ersten Syntheseschritt könnte zunächst das Bromatom in einer nukleophilen Substitution mit NaN₃ zum Azid substituiert werden. Das so synthetisierte Azidotriol **62** könnte dann im Folgenden mit SO₃-Pyridinkomplex zu **60** umgesetzt werden. Die Synthese von **59**

würde auch zwei konvergente Syntheserouten im letzten Schritt seiner Synthese zusammenführen, die der Biphenyl-Bindungseinheiten 4, welche bereits aus Kapitel 2.2.2 bekannt ist und dem mit einem Alkin funktionalisierten HTI 63. Die Synthese von 63 sollte ausgehend von 10 und Benzaldehyd 31, in einer piperidinkatalysierten Kondensationsreaktion gelingen.



Schema 26: Retrosynthese von **69**.



Schema 27: Retrosynthese von **64**.

Schema 27 zeigt die Retrosynthese von 64 und somit die zweite Variante zur Einführung von Ladungen in lichtsteuerbare molekulare Rezeptoren. Hier sollen Ladungen in Form von zwei Monophosphorsäureestern eingebracht werden. Dazu müsste zunächst der Rezeptor 65 mit zwei freien Hydroxylgruppen synthetisiert werden, um durch Umsetzung mit POCl₃ und anschließender wässriger Aufarbeitung zum gewünschten Phosphorsäureester zu gelangen. Eine Alternative dazu wäre eine Atherton-Todd¹⁸² Reaktion mit Diethylphosphit und anschließender Entschützung der Ethylester mittels TMSBr. Eine Selektivität der Entschützung sollte hier durch den Unterschied zwischen Arylester und Alkylester gegeben sein. Bei Alkylestern ist die α CH₂-Gruppe leicht für einen nukleophilen Angriff durch Br⁻ zugänglich und somit für die Entschützung geeignet. Bei Arylestern müsste dieser Angriff nukleophil am entsprechenden sp² hybridisierten Kohlenstoffatom erfolgen, wozu der Phenylring jedoch zu wenig aktiviert ist und somit eine Substitution nur sehr langsam ablaufen würde. Für die Synthese von 65 kann auf den aus Kapitel 2 und 3 bekannten HTI 6 zurückgegriffen werden. Dieser müsste dann in einer Suzuki-Kupplung mit zwei Biphenyl-Bindungseinheiten 66 verbunden werden. Das Biphenyl 66 könnte ähnlich wie 4 aus 8 (Schema 26) und der ((4-TBDPS)phenyl)Boronsäure (67), in einer Suzuki-Kupplung synthetisiert werden. Auch hier, wie bereits bei 4 gezeigt, sollte die Regioselektivität der Kupplung gegeben sein, da das

Bromatom an Position 2 sterisch stark durch die *ortho*-Methylgruppen abgeschirmt ist und somit wesentlich langsamer als das sterisch ungehinderte Bromatom an Position 5 reagieren sollte. Eine Schützung der Hydroxylgruppe mittels beispielsweise TBDPS-Schutzgruppe, ist vermutlich notwendig, da freie Hydroxylgruppen in *Suzuki*-Kupplungen häufig die Produktbildung inhibieren. Die Synthese der Boronsäure **66** aus **68** kann auch hier, ähnlich wie in Kapitel 2.2 entweder durch Metallierung und anschließende Umsetzung mit Borsäuretrimethylester erfolgen oder durch eine *Miyaura*-Borylierung.

4.1.2 Synthese von 69

Die erste Variante eines wasserlöslichen Rezeptors, wie in Kapitel 4.1.1 beschrieben, führt im letzten Syntheseschritt den Rezeptor **59** mit der Gruppe **60**, welche die Wasserlöslichkeit ermöglichen soll, zusammen. Dies sollte durch eine Click-Reaktion erfolgen, weshalb im ersten Syntheseschritt 2-(Brommethyl)-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (**61**) in einer nukleophilen Substitution am bromgebundenen Kohlenstoffatom in das entsprechende Azid umgewandelt wurde (Schema 28).



Schema 28: Synthese von 60 ausgehend von 61 über 62. Der erste Syntheseschritt ist eine Substitution des Bromatoms von 61 durch Azid. Der zweite Syntheseschritt ist die Veresterung der Hydroxylgruppen von 62 zu Schwefelsäureestern mit dem SO₃·Pyridin-Komplex.

Dies gelang mittels NaN₃ in DMF mit einer sehr guten Ausbeute von 96 %. Die Wasserlöslichkeit sollte anschließend durch die Veresterung der Hydroxylgruppen von **62** zu Monoschwefelsäureester ermöglicht werden. Dazu wurde **62** mit SO₃·Pyridin-Komplex umgesetzt und anschließend mit Na₂CO₃ deprotoniert. Eine Ausbeute wurde nicht bestimmt, da eine Abtrennung von **62** aus überschüssiger Na₂CO₃ Lösung nicht möglich war.



Schema 29: Synthese von **31** durch Substitution von **70** mit **71**.

Damit **60** an den Rezeptor **59** in einer *Huisgen*-Reaktion gebunden werden kann, muss dieser eine Dreifachbindung aufweisen. Dazu wurde **70** zunächst in einer *Williamson*-Ethersynthese mit 3-Brompropin (**71**) verethert (Schema 30). Als Base zum deprotonieren des Phenols war K₂CO₃ ausreichenden, sodass **31** in 84 % Ausbeute erhalten wurde.



Schema 30: Synthese von 63 durch eine piperidinkatalysierte Kondensationsreaktion von 70 und 10.

Der HTI-Vorläufer für den Rezeptor **59** wurde durch eine Kondensationsreaktion von **10** mit **70** synthetisiert (Schema 30). Piperidin diente hier als Katalysator, wobei nicht genau klar ist welchem Mechanismus diese Reaktion folgt. Möglich ist eine Iminium- bzw. Enamin-Katalyse sowohl an **70** als auch an **10** (Schema 31).



Schema 31: Mögliche Mechanismen der piperidinkatalysierten Kondensationsreaktion von 10 mit
 70. Zur Veranschaulichung wurden die nicht relevanten Substituenten der Edukte nicht dargestellt. a) Bildung eines Iminiumions aus Piperidin und Benzaldehyd und anschließender Kondensation mit Benzothiophenon. b) Bildung eines Iminiumions bzw. Enamins aus Piperidin und Benzothiophenon und anschließender Kondensation mit Benzaldehyd.



Schema 32: Die *Suzuki*-Kupplung von **63** und **4** ist mit dem Liganden sSPhos nicht möglich.

Für die Synthese des Rezeptors **59** (Schema 32) wurden zunächst Bedingungen gewählt, die bei **1** und **2** zum Erfolg der *Suzuki*-Kupplung führten, jedoch war eine Synthese auf diesem Wege (Katalysator: sSPhosPdG2) nicht möglich. Da parallel zu dieser Synthese ein anderer Syntheseweg erfolgreich getestet wurde, wurde darauf verzichtet die geeigneten Bedingungen zu finden.



Schema 33: Synthese von **59** durch Veretherung von **72** mit **71**.

Bei der Synthese von **59** wurde, deshalb auf eine bereits im Arbeitskreis synthetisierte Pinzette **72** mit einer freien Hydroxylgruppe anstatt des Alkinethers zurückgegriffen (Schema 33). Diese wurde dann in einer *Williamson*-Ethersynthese mit K₂CO₃ als Base und **71** zu **59** umgesetzt.



Schema 34: Die Click-Reaktion von **59** und **60** ist mit den getesteten Reaktionsbedingungen nicht möglich.

Für die Click-Reaktion von **59** mit **60** wurden zwei Reaktionsbedingungen getestet, die jedoch nicht zum gewünschten Produkt führten (Schema 34). In beiden Fällen wurde versucht eine kupferkatalysierte *Huisgen*-Reaktion durchzuführen. Beim ersten Testansatz wurde **59** und **60** zusammen mit CuSO₄ und Natriumascorbat in einem zweiphasigen Lösungsmittelgemisch aus CH₂Cl₂ und H₂O gerührt. Hier war nach Zugabe von CuSO₄ und Natriumascorbat eine Pinkfärbung des Reaktionsgemischs beobachtbar, was auf das Entstehen von Thioindigo hindeutet. Das gewünschte Produkt **69** wurde jedoch nicht beobachtet. Im zweiten Testansatz wurde CuI als Kupferquelle genutzt, zusammen mit Diisopropylethylamin (DIPEA). Auch hier konnte die Entstehung des Produktes nicht festgestellt werden. Da parallel zu dieser Synthesevariante eines wasserlöslichen Rezeptors, die Variante 2 zum Erfolg führte, welche im Folgenden beschrieben wird, wurde darauf verzichtet weitere Studien zur Synthese von **69** durchzuführen.

4.1.3 Synthese von 73 und 65

Für die Synthese von sowohl **73** als auch **65** (Schema 35) mussten zuerst die Biphenyl-Bindungseinheiten synthetisiert werden.



Schema 35: Wasserlösliche Pinzetten 64 und 73

Im ersten Syntheseschritt wurden dazu, die kommerziell erhältlichen Edukte **8** und ((4-TBDPS)phenyl)boronsäure **67** mittels einer *Suzuki*-Kreuzkupplung zum Biphenyl **74** verbunden (Schema 36).



Schema 36: Synthese von 74 ausgehend von 8 und 67. Erste Synthesestufe: Suzuki-Kreuzkupplung zu 75 mittels Pd(PPh₃)₄. Zweite Synthesestufe: Acetylierung der freien Hydroxylgruppe mittels (Ac)₂O und Pyridin als Katalysator.

Bei der Reaktion konnte wie bereits bei der Synthese von **4** (siehe Schema 8) nur eines der beiden möglichen Regioisomere beobachtet werden. Eine Kupplung des bromgebundenen Kohlenstoffatoms an Position 2, zwischen den *ortho*-ständigen Methylgruppen ist auch hier auf Grund des hohen sterischen Anspruchs der Methylsubstituenten wesentlich langsamer. Als Produkt wurde das Biphenyl **75** mit freier entschützter Hydroxylgruppe erhalten. Kleine Mengen des noch geschützten Produkts konnten ebenfalls isoliert werden, beliefen sich aber auf weniger als 1 %. Die Änderung der Reaktionsbedingungen von 80 °C auf 60 °C änderte daran nichts, sodass darauf verzichtet wurde die Bedingungen dahingehend zu optimieren, dass die TBDPS-Schutzgruppe erhalten bleibt. Dies hat allerdings zur Folge, dass ein weiterer Syntheseschritt eingeführt werden musste, um die freie Hydroxylgruppe für die folgende Borylierung zu schützen. Die Ausbeute von **75** war mit 99 % exzellent. Ein Vorteil dabei war, dass die Reaktion im Gramm-Maßstab erfolgen konnte, ohne Einbußen bei der Ausbeute zu verzeichnen.

Verbindung 75 wurde im nächsten Schritt geschützt. Dazu wurde 75 in Pyridin und (Ac)₂O bei 22 °C gerührt. Pyridin ist hier nicht nur Lösungsmittel, sondern auch Hilfsbase und Katalysator



Schema 37: Mechanismus der Pyridinkatalyse bei der Acetylierung von Phenolen mittels (Ac)₂O.
 Pyridin greift (Ac)₂O zunächst nukleophil an, so dass ein Acetylpyridiniumion entsteht, welches dann vom deprotonierten Phenol angegriffen werden kann. Pyridin wird danach zurückerhalten, zusammen mit dem acetylierten Phenol.

Pyridin aktiviert Essigsäureanhydrid zunächst durch einen nukleophilen Angriff des Pyridinstickstoffatoms an einem Carbonylkohlenstoff des Anhydrids und anschließender Abspaltung von Acetat (Schema 37). Das entstandene Acetylpyridiniumion wird im Folgenden durch das ebenfalls durch Pyridin deprotonierte Phenol am Carbonylkohlenstoff erneut nukleophil angegriffen. Es entsteht das acetylierte Phenol und Pyridin wird als Katalysator zurückgewonnen. Bei der Reaktion konnten 89 % Ausbeute erreicht werden. Auch diese Umsetzung war im Gramm-Maßstab ohne Ausbeuteverluste durchführbar.

Durch die eingeführte Acetylschutzgruppe war die Synthese der Boronsäure **76** durch eine Metallierungsreaktion mit anschließender Umsetzung mit Borsäuretrimethylester, auf Grund der Labilität der Schutzgruppe gegenüber metallierter Spezies, keine Option mehr. Deshalb wurde die Boronsäure mittels einer *Miyaura*-Borylierung synthetisiert (Schema 38). Die *Miyaura*-Borylierung ist eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion, ähnlich der *Suzuki*-Kupplung. Das entscheidende bei der Reaktion ist die Wahl der richtigen Base, um die, nach gewisser Zeit potenziell mögliche *Suzuki*-Kreuzkupplung zu unterdrücken.^{155, 183} Typische Basen dafür sind KOAc oder KOPh, da diese nicht Lewis-basisch genug sind, um die entstandene Boronsäurespezies für die *Suzuki*-Kreuzkupplung zu aktivieren.



Schema 38: Synthese von **76** durch eine *Miyaura*-Borylierung ausgehend von **74** mittels B₂Pin₂ und Pd(dppf)Cl₂ und KOAc als Base.

Verbindung **76** konnte mit einer Ausbeute von 73 % synthetisiert werden, was beachtlich ist, wenn berücksichtigt wird, dass das Bromatom von **74** durch die *ortho*-ständigen Methylgruppen sterisch stark abgeschirmt wird und somit die oxidative Addition an die Palladiumspezies vergleichsweise langsam ablaufen dürfte. Ein weiterer Vorteil der *Miyaura*-Borylierung gegenüber anderen Borylierungsreaktionen ist die Möglichkeit der Aufreinigung. Dadurch, dass der Boronsäurepinakolester erhalten wird, ist es möglich das Produkt, auf Grund seiner Säurestabilität säulenchromatographisch aufzureinigen. Somit war es auch möglich die Struktur des Biphenyls durch Einkristallstrukturanalyse aufzuklären (Abbildung 79).



Abbildung 79: Molekülstruktur von 76, erhalten durch Einkristallröntgenstrukturanalyse. Die Schwingungsellipsoide sind mit 50 % Wahrscheinlichkeit dargestellt.

Um die lichtschaltbare HTI Einheit in die Strukturen von **65** und **73** einzuführen, wurden die bereits aus Kapitel 2.2 bekannten HTIs **5** und **6** als Vorstufen verwendet. Diese sollten dann an den beiden bromsubstituierten Stellen in einer zweifachen *Suzuki*-Kreuzupplung mit **76** verbunden werden. Dazu war es zunächst nötig geeignete Reaktionsbedingungen zu finden. Hierfür wurden verschiedene Liganden für die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung getestet. Die einzigen Liganden, die bei der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie Produktentwicklung zeigten, waren SPhos und sSPhos (Tabelle 18), ähnlich der Synthese von **1** und **2**.¹⁶⁹ Anhand von DC Analyse konnte auch festgestellt werden, dass bei SPhos, im Gegensatz zu sSPhos keine komplette Umsetzung des HTI-Startmaterials erfolgte. Bei sSPhos war dies zwar der Fall, jedoch konnte neben dem Produkt auch ein gelbes Nebenprodukt isoliert werden, was dem einfach gekuppelten Produkt entsprach, bei welchem zusätzlich eines der Bromatome dehalogeniert wurde. Dieses Nebenprodukt wurde im Falle von **65** sehr viel weniger produziert als bei **73**. Dies wurde jedoch nicht quantitativ bestimmt, sondern nur anhand von DC Analysen beurteilt. Ein deutlicher Unterschied zeigte sich jedoch bei den Ausbeuten von **73** und **65**, welche bei ersterer Verbindung deutlich geringer ausfiel.

Tabelle 18:	Getestete Bedingungen für die Synthese von 65 und 73. Als Lösungsmittel wurde eine
	1:1 Mischung aus H ₂ O und 1,4-Dioxan verwendet.

HTI	Base	Ligand	Palladiumquelle	Produktbildung
65	Cs_2CO_3	CPhos	$Pd(OAc)_2$	Х
65	K ₃ PO ₄	CPhos	$Pd(OAc)_2$	Х
65	K ₃ PO ₄	SPhos	$Pd(OAc)_2$	\checkmark
65	K ₃ PO ₄	XPhos	Pd(OAc) ₂	Х
65	K ₃ PO ₄	sSPhos	$Pd(OAc)_2$	\checkmark
73	K ₃ PO ₄	sSPhos	Pd(OAc) ₂	\checkmark
65	K ₃ PO ₄	sS	SPhosPdG2	\checkmark
73	K ₃ PO ₄	sS	SPhosPdG2	\checkmark

Die Ausbeute von **65** war mit 80 % ausgezeichnet, unter Berücksichtigung, dass in einem Syntheseschritt zwei *Suzuki*-Kreuzkupplungen vorgenommen wurden. Bei **73** konnte jedoch nur eine Ausbeute von 41 % erzielt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der letzteren Synthese teilweise die Acetylschutzgruppe abgespalten wurde. Deshalb wurde nach dem Beenden der *Suzuki*-Reaktion das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der verbleibende, noch geschützte Anteil des Produkts basisch mit K_2CO_3 in MeOH entschützt. Die Aufreinigung beider Produkte gestaltete sich aufwendig, da neben der säulenchromatographischen Aufreinigung zusätzlich zwei chromatographische Aufreinigungsschritte mittels NP-HPLC nötig waren. Hierbei war es jedoch möglich das *E/Z*-Isomerengemische in die einzelnen Isomere aufzutrennen, wodurch eine Kristallisation von *Z*-**65** und *E*-**73** möglich war.



Schema 39: Synthese von 73 und 65, durch eine *Suzuki*-Kreuzupplung von 76 mit den HTIs 5 und 6.

Durch die bessere Zugänglichkeit von **65**, begründet durch die höheren Ausbeuten von sowohl **6** als auch **65** selbst, wurde im Folgenden **65** verwendet, um einen wasserlöslichen Rezeptor zu synthetisieren. Dazu wurde **65** auf zwei verschiedene Arten an beiden freien Hydroxylgruppen zum Monophosphorsäureester phosphoryliert. Dies geschah zum einen durch eine Umsetzung

von **65** mit POCl₃ und anschließender wässriger Aufarbeitung, zum anderen durch eine *Atherton-Todd*-Reaktion mit Diethylphosphit und anschließender Abspaltung der Ethylreste mit TMSBr (Schema 40).



Schema 40: Synthesewege für die Phosphorylierung von 65 und anschließende Deprotonierung.
a) Phosphorylierung von 65 durch Umsetzung mit POCl₃ und anschließender wässriger Aufarbeitung.
b) Phosphorylierung von 65 durch eine *Atherton-Todd*-Reaktion mit Diethylphosphit und anschließender Entschützung der Phosphorsäurediethylester durch TMSBr zum Monophosphorsäureester.

Die Phosphorylierung von 65 durch die Umsetzung mit POCl₃ erfolgte, indem die freien Hydroxlygruppen von 65 durch NEt3 deprotoniert wurden und dann POCl3 zugetropft wurde. Durch die Aufarbeitung mit wässriger 2 м HCl wurde der entstandene Dichlorphosphorsäureester zum Monophosphorsäureester hydrolysiert und protoniert. Die protonierte Form von 64 ist nicht wasserlöslich, so dass eine Extraktion mit EtOAc/H2O möglich war. Die Aufreinigung des Produkts stellte sich jedoch als sehr aufwendig heraus und ist der Grund für die nicht bestimmte Ausbeute der Reaktion. Im Aufreinigungsprozess wurde versucht ein möglichst sauberes Produkt zu erhalten. wodurch in der RP Säulenchromatographie Mischfraktionen mit Nebenprodukten nicht in die Ausbeutebestimmung einbezogen wurde. Zur Aufreinigung wurde zunächst das Rohprodukt zweimal säulenchromatographisch auf C18-SiO2 von Nebenprodukten gereinigt. Anschließend wurde 64 mit wässriger 2 M NaOH deprotoniert und dann wiederum säulenchromatographisch über C18-SiO₂ aufgereinigt. Verbindung 64 war noch nicht vollständig rein, jedoch konnte auch durch weitere säulenchromatographische Reinigungsschritte kein reineres Produkt erhalten werden. Eine Identifizierung, dass es sich um das gewünschte Produkt handelte war jedoch auch mit nicht reinem Produkt möglich.

Als Alternative für die Phosphorylierung wurde eine zweistufige Route, welche eine *Atherton Todd*-Reaktion beinhaltet durchgeführt.



Schema 41: Mechanismus der Phosphorylierung von Phenolen über eine *Atherton-Todd*-Reaktion. Der Mechanismus der eigentlichen *Atherton-Todd*-Reaktion ist noch nicht endgültig geklärt.¹⁸²

Dabei wurden zunächst die freien Hydroxylgruppen von **65** in die Diethylphosphorsäureester umgewandelt, um **77** zu erhalten, welches auf Grund der Ethylschutzgruppen durch NP-HPLC sehr leicht aufgereinigt werden konnte. Die Hoffnung war, dass im Folgenden die Entschützung der Ethylschutzgruppen mittels TMSBr so sauber abläuft, dass eine weitere Aufreinigung nicht nötig ist, da bei der Entschützung nur die leicht flüchtigen Produkte Bromethan und
Trimethylsilylhydroxid entstehen. Dies war jedoch nicht Fall, sodass bei den Experimenten mit 64 auf das Produkt des ersten Reaktionsweges zurückgegriffen wurde.

4.1.4 Synthese von 78

Um zu zeigen, dass 64 im Stande ist biologisch relevante Gäste zu binden, wurde das Lysinderivat 78 synthetisiert (Schema 42).



Schema 42: Synthese von 78 ausgehend von 79 durch Veresterung der Carbonsäurefunktion (80) und anschließender hydrogenolytischer Entschützung der Cbz-Schutzgruppe.

Für die Synthese von **78** wurde das käuflich erwerbbare **79** zum Methylester **80** umgesetzt. Dazu wurde zunächst versucht die Carbonsäurefunktion zu aktivieren, um sie dann mit MeOH zu verestern. Hierbei wurde eine Chlorierung, der Carbonsäurefunktion durch sowohl SOCl₂, als auch Oxalylchlorid/DMF getestet, was jedoch nicht zum Erfolg führte. Ob die Schwierigkeiten, in der Chlorierung oder der anschließenden Veresterung liegen, konnte nicht beurteilt werden, da das Säurechlorid nicht isoliert wurde, sondern versucht wurde dieses *in situ* zu verestern. Eine Veresterung der Säure zum Methylester mittels Methyliodid und TEA als Base war hingegen erfolgreich, jedoch mit einer geringen Ausbeute von 29 % verbunden. Die darauffolgende Entschützung der Cbz-Schutzgruppe von **80** erfolgte hydrogenolytisch mit Palladium auf Aktivkohle und H₂. Dabei konnte eine Ausbeute von 55 % erzielt werden.

4.2 Kristallstrukturanalyse von 65 und 73

Für die Kristallisation von 65 und 73 wurden zunächst das jeweilige E/Z-Isomerengemisch per NP-HPLC aufgetrennt und versucht diese separat voneinander zu kristallisieren. Dies gelang jedoch nur für die jeweils bindenden Isomere E-73 und Z-65. Die Einkristalle wurden durch langsames Verdampfen einer Acetonlösung bei 5 °C erhalten.



Abbildung 80: Molekülstruktur von *E*-**73**, erhalten durch Einkristallröntgenstrukturanalyse. Die Schwingungsellipsoide sind mit 50 % Wahrscheinlichkeit dargestellt.

Die Molekülstrukturen von *E*-**73** (Abbildung 80) und *Z*-**65** zeigen, dass die bereits in Kapitel 2.1 für **1** und **2** geplanten Präorganisationselemente ihre Funktion erfüllen. So stehen die Biphenyl-Bindungseinheiten nahezu parallel zueinander. Die *ortho*-Methylgruppen bewirken ein Herausdrehen der Bindungseinheiten aus der HTI-Ebene, so dass das Biphenyl am Stilbenfragment um 77,6° und das Biphenyl am Thioindigofragment um 72,9° aus der HTI-Ebene herausgedreht ist. Weiterhin zeigt sich, dass die Entfernung der Biphenyle mit 6,87 Å den nahezu perfekten Abstand aufweist, um aromatische Gäste zu komplexieren. Der Torsionswinkel um die zentrale Doppelbindung des HTIs beträgt 11,3° wodurch die Biphenyl-

Bindungseinheiten nicht direkt übereinanderstehen. Die genannten Eigenschaften können jedoch teilweise auf Packungseffekten des Kristalls beruhen und von der Struktur in Lösung abweichen.



Abbildung 81: Molekülstruktur von Z-65, erhalten durch Einkristallröntgenstrukturanalyse. Die Schwingungsellipsoide sind mit 50 % Wahrscheinlichkeit dargestellt.

In der Molekülstruktur von Z-65 (Abbildung 81) zeigen sich ähnliche Merkmale wie bei E-75. Auch hier sind die Biphenyl-Bindungseinheiten, bedingt durch die *ortho*-Methylsubstituenten aus der Ebene des HTIs herausgedreht, jedoch betragen die Torsionswinkel hier nur 63,8° und 66,5°. Der Torsionswinkel der zentralen Doppelbindung des HTIs beträgt bei Z-65 14,1° und ist damit etwas stärker verdrillt als bei E-73. Dies hat zur Folge, dass die Biphenyl-Bindungseinheiten im Kristall kaum mehr deckungsgleich parallel angeordnet sind. Auch hier wird davon ausgegangen, dass sich 65 in Lösung dynamischer verhält und der Torsionswinkel auf Grund von Packungseffekten des Kristalls vergleichsweise groß ausfällt. Der Abstand der Biphenyl-Bindungseinheiten, mit 7,36 Å ist auch hier nahezu optimal für die Interkalation aromatischer Gäste.

4.3 Aggregationsverhalten von 64

Verbindung **64** ist sowohl in MeOH als auch in H₂O löslich. Beim Lösen von **64** in H₂O war keine Veränderung des pH-Wertes zu beobachten. In mM Konzentrationen war in den ¹H-NMR Spektren in D₂O jedoch eine starke Verbreiterung der Signale zu beobachten, was ein Hinweis darauf ist, dass **64** in diesem Konzentrationsbereich aggregiert. Um auszuschließen, dass es sich dabei nicht um überlagernde Verunreinigungen handelt, wurde **64** zunächst in MeOD gelöst und ein ¹H-NMR Spektrum aufgenommen. Dieses zeigte klar definierte Signale die **64** zugeordnet werden konnten. Nach einem Lösungsmittelwechsel dieser Probe zu D₂O, war eine deutliche Verbreiterung der Signale zu erkennen (Abbildung 82a).



Abbildung 82: Analyse des Aggregationsverhaltens von 64. a) ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, MeOD (oben) bzw. D₂O (unten)) Spektren von 64 in MeOD und D₂O.Verbindung 64 in MeOD zeigt scharfe Signale, in D₂O sind ausschließlich sehr breite Signale zu erkennen.
b) Normalisierte UV/Vis Spektren von 64 in H₂O mit unterschiedlichen Konzentrationen.

Da somit Bindungsstudien mittels ¹H-NMR Spektroskopie nicht möglich sind, wurde das Aggregationsverhalten bei μ M Konzentrationen mittels UV/Vis Spektroskopie untersucht. Dazu wurde **64** in einem Konzentrationsbereich von 0,5 – 997 μ M in H₂O gelöst und UV/Vis Spektren aufgenommen. Die normalisierten Spektren zeigen weder eine hypsochrome (typisch für H-Aggregate), noch eine bathochrome Verschiebung (typisch für J-Aggregate)¹⁸⁴ der Maxima (Abbildung 82).¹⁸⁵ Das langwelligste Maximum bei 463 nm bleibt im Verlauf der

Konzentrationsreihe konstant bei diesem Wert. Auch die Form des Spektrums verändert sich konzentrationsabhängig nicht (Abbildung 82 b). Daraus kann gefolgert werden, dass in diesem Konzentrationsbereich entweder keine Aggregate vorliegen oder die Bindungskonstante der Aggregate so groß ist, dass selbst in nM Konzentrationen noch Aggregate vorliegen. Da die Aggregation von Molekülen neben der Konzentrationsabhängigkeit auch stark von der Temperatur abhängig ist, wurden von einer 52 µM Lösung von **64** in H₂O bei verschiedenen Temperaturen UV/Vis Spektren aufgenommen.



Abbildung 83: UV/Vis Spektren von **64** in H₂O (52 μM) bei verschiedenen Temperaturen von 20 °C bis 90 °C gemessen in 5 °C-Schritten.

Die Temperatur einer 52 μ M Lösung von **64** in H₂O wurde in einem Temperaturbereich von 20 °C bis 90 °C in 5 °C-Schritten erhöht. Dabei zeigte sich, dass auch hier keine Verschiebung der Maxima erkennbar war (Abbildung 83). Deshalb kann mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass in einem Konzentrationsbereich üblich für Messungen von UV/Vis Spektren (μ M) keine Aggregation stattfindet und somit Bindungsstudien mittel UV/Vis oder Fluoreszenzspektroskopie möglich sind.

4.4 Photophysikalische Eigenschaften von 64

Für die Untersuchungen der Isomerenverhältnisse von *E*-**64** und *Z*-**64** nach Bestrahlung mit Licht bestimmter Wellenlänge wurden ¹H-NMR Spektren von **64** in MeOD aufgenommen. Da das ¹H-NMR Spektrum von **64** in D₂O nur sehr breite Signale zeigte und somit keine Integration der Signale möglich war, konnte eine Bestimmung der Isomerenverhältnisse in D₂O nicht mittels ¹H-NMR Spektroskopie erfolgen.



Abbildung 84: Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlängen 435 nm und 530 nm. a) Aliphatischer Bereich des ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, MeOD) Spektrums von **64** im jeweiligen PSS. b) Schematische Darstellung des Isomerisationsprozesses von **64**.

Für die Z/E-Photoisomerisierung wurde Licht der Wellenlänge 435 nm, für die E/Z-Photoisomerisierung Licht der Wellenlänge 530 nm verwendet. In MeOD konnte für die Z/E-Isomerisierung eine Ausbeute von 60 % E-64 im PSS erreicht werden. Bei der E/Z-Isomerisierung wurde 70 % Z-64 im PSS erreicht (Abbildung 84).



Abbildung 85: a) Oben: Extinktionskoeffizienten von Z-64 (blau) E-64 (rot) in H₂O. Unten: UV/Vis Spektren der Isomerisierung von 64 nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 435 nm in H₂O. b) Oben: Extinktionskoeffizienten von Z-64 (blau) E-64 (rot) in 25 mM Phosphatpuffer (pH = 7) in H₂O. Unten: UV/Vis Spektren der Isomerisierung von 64 nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 435 nm in 25 mM Phosphatpuffer (pH = 7) in H₂O.

Für die Untersuchung der Photoisomerisierung von **64** in Wasser wurden zunächst die UV/Vis-Spektren der reinen Isomere gemessen. Dies geschah mit Hilfe der Methode, die in Kapitel 6.4 erklärt ist. Dabei zeigt sich, dass die Maxima der S₀-S₁-Übergänge um 28 nm gegeneinander verschoben sind. Das Maximum von Z-**64** liegt bei 460 nm, das von *E*-**64** bei 488 nm. Die isosbestischen Punkte der Isomere liegen bei 482 nm, 395 nm und 354 nm (Abbildung 85). Nach Bestrahlung von **64** im UV/Vis-Spektrometer ist eine Photoisomerisierung deutlich erkennbar. Die Isomerenverhältnisse im PSS nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 435 nm und 530 nm lagen bei 52 % *E*-**64** (Z/*E*-Isomerisierung) und 60 % Z-**64** (*E*/*Z*-Isomerisierung). Es konnte somit gezeigt werden, dass es möglich ist in H₂O eine Isomerisierung durch Bestrahlung mit Licht auszulösen, die Isomerenanreicherungen sind jedoch sehr gering.

4.5 Bindungsstudien von 64 mit 80 und 81

Im folgenden wurden Bindungsstudien von 64 mit 81 angestellt, da bereits ähnliche wasserlösliche Rezeptoren¹¹⁴ in der Lage sind 81 zu komplexieren.



Schema 43: Molekülstrukturen der Verbindungen 65, 78 und 81.

Da, wie bereits in Kapitel 4.3 gezeigt, das ¹H-NMR Spektrum von **64** nur sehr breite Signale zeigt und diese auch bei Zugabe von **81** nicht schärfer wurden, wurde die Bindungskonstante durch eine Fluoreszenztitration bestimmt. Es zeigte sich, dass bei Zugabe von **81** zu **64** eine deutliche Zunahme der Fluoreszenzintensität von **64** beobachtbar war. Dass die Zunahme der Fluoreszenzintensität durch **81** selbst verursacht wird, ist auszuschließen, da **81** selbst bei der gewählten Anregungswellenlänge von 350 nm nicht absorbiert (Abbildung 86a). Als Lösungsmittel für die Titration wurde nicht reines Wasser, sondern ein 25 mM Phosphatpuffer (pH = 7) verwendet, um eine pH-Wert abhängige Veränderung des Fluoreszenzspektrums auszuschließen. Die Bindungskonstante von **64** und **81** wurde mittels *Bindfitt^{172, 186}* ermittelt. Dabei wurde das Maximum der Fluoreszenzbande bei 561 nm gegen die zugegebenen Äquivalente von **81** geplottet und durch nichtlineare Regression gefittet. Dabei wurde eine 1:1 Bindungsstöchiometrie angenommen, da andere Stöchiometrien größere Fehler beim Fitten verursachten. Die Bindungskonstante wurde mit *K_a* = 976 L·mol⁻¹ und einem

Fehler von 1,53 % bestimmt. Dabei ist zu beachten, dass in die Berechnung der Bindungskonstante nicht einberechnet wurde, dass es sich bei 64 um ein E/Z-Isomerengemisch mit unbekannter Zusammensetzung handelte.



Abbildung 86: Fluorimetrische Titration (Anregungswellenlänge: 350 nm; Lösungsmittel: 25mM Phosphatpuffer (pH = 7) in H₂O) von 64 mit 81. a) Absorptionsspektrum von 81 b) Fluoreszenzspektren der Titration mit steigender Intensität bei Zugabe von 81. Küvetten mit wässriger Lösung von 64 vor und nach Zugabe von 81 (bestrahlt mit UV-Licht) c) Auftragung der Fluoreszenzintensität gegen die zugegebenen Äquivalente an 81.

Des Weiteren, ist nicht bekannt ob eines der beiden Isomere (das Z-Isomer ist das vermeintlich bindende) exklusiv einen Komplex mit **81** bildet. Bei der Annahme, dass nur das Z-Isomer bindet und das Isomerenverhältnis im PSS dem in Methanol entspricht, ist $K_a = 976$ L·mol⁻¹ das obere Limit, da bei der Berechnung von K_a davon ausgegangen wurde, dass reines Z-Isomer vorliegt. Liegt nicht zu 100 % Z-Isomer vor, wovon ausgegangen werden kann, so ist im Verhältnis eine größere Anzahl an Äquivalenten von **81** nötig, um eine Sättigung der Fluoreszenzintensität zu erreichen, was einer niedrigeren Bindungskonstante entspricht. Aus diesem Grund kann die hier gemessene Bindungskonstante nur als unterschätzter Anhaltspunkt dienen und nicht als absolut angenommen werden.



Abbildung 87: Job Plot zur Bestimmung der Bindungsstöchiometrie von **64** und **81**. Links: Fluoreszenzspektren (Anregungswellenlänge: 350 nm; Lösungsmittel: 25mM Phosphatpuffer (pH = 7) in H₂O) von unterschiedlichen **64**/ **81** Verhältnissen mit gleichbleibender Gesamtkonzentration (40 μM). Rechts: Auftragung der Änderung der Fluoreszenzintensität multipliziert mit dem Stoffmengenanteil gegen den Stoffmengenanteil.

Da der Fehler bei der Bestimmung der Bindungskonstante mit anderen Bindungsstöchiometrien (2:1 oder 1:2) im Gegensatz zu anderen Auswertungen (siehe Kapitel 2.5.5und Kapitel 3.9) nicht so eindeutig größer oder sogar negativ war, wurde zur Kontrolle ein *Job* Plot gemessen. Dieser wurde ebenfalls fluorimetrisch erstellt und zeigte ein Maximum bei einem Stoffmengenanteil von 0,5 (Abbildung 87 rechts), was einer 1:1 Bindungsstöchiometrie entspricht. Da auch hier das Verhältnis des Isomerengemischs von **64** nicht bestimmt wurde, kann dies nur als ein Hinweis auf ein 1:1 Bindungsstöchiometrie angesehen werden.

Auf Grund der Tatsache, dass die Titration fluorimetrisch und nicht wie bisher NMR-spektroskopisch durchgeführt wurde, sind keine direkten Aussagen über Struktur des Komplexes möglich. Da jedoch ein starker Anstieg der Fluoreszenzintensität zu beobachten ist der nicht auf Absorption durch **81** beruht, kann davon ausgegangen werden, dass Bewegungsfreiheitsgrade von **64** durch die Komplexbildung eingeschränkt werden. Die starrere Struktur des $64 \cdot 81$ -Komplexes führt dazu, dass ein strahlungsloser Übergang vom angeregten S_X-Zustand in den S₀-Grundzustand, in Form von Molekülschwingungen, oder Rotation erschwert wird. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eines strahlenden Übergangs und somit auch die Fluoreszenzintensität. Dass tatsächlich ein Komplex gebildet wurde, konnte mittels ECD-Spektroskopie gezeigt werden.



Abbildung 88: ECD-Spektren (normalisiert) von 64 in Gegenwart eines Überschusses an 78 oder 81 in einem 25 mM Phosphatpuffer (pH = 7) in H₂O.
— : 81 (20 °C), —: 80 (20 °C), ••••: 81 (10 °C).

Da es sich bei **64** nicht um ein chirales Molekül handelt, zeigt es in seinem ECD-Spektrum kein Signal. Verbindung **81** hingegen zeigt ein Signal, jedoch erst bei kürzeren Wellenlängen unter 250 nm, da bei Wellenlängen größer 250 nm keine Absorptionsband in UV/Vis-Spektrum beobachtbar sind (Abbildung 86a). Das ECD-Spektrum einer Mischung aus **64** und einem Überschuss an **81** zeigte ein ECD-Signal bei längeren Wellenlängen als 250 nm, dessen Maximum bei 277 nm liegt (Abbildung 88). Dieses Signal war relativ schwach, jedoch eindeutig vorhanden. Auf Grund der Tatsache, dass sowohl **64** als auch **81** hier kein Signal zeigen, konnte dieses auf den Komplex der beiden Verbindungen zurückgeführt werden. Hierbei verzerrt der chirale Gast den Wirt soweit, dass eine Chiralität induziert wird. ¹⁸⁷ Da sich das Maximum des entstehenden Signals bei gleicher Wellenlänge wie eines der Maxima von **64** befindet, kann vermutet werden, dass dieses vom verzerrten **64** selbst stammte. Um sicher zu gehen, dass es sich dabei um ein induziertes ECD-Signal handelte, wurde das D-Enantiomer von **81** mit **64** vermessen. Es zeigt sich ein genau spiegelbildliches Signal, was die Annahme eines induzierten ECD-Signals bestätigte. Ein weiterer Hinweis darauf, dass es sich dabei um ein Signal des Komplexes handelte, war die Tatsache, dass eine Temperaturerniedrigung auf 10 °C, was eine Erhöhung der Bindungskonstante von **64** mit **81** zur Folge hat, die Signalintensität um mehr als das Doppelte verstärkte. Eine Temperaturerniedrigung hat eine Erhöhung der Bindungskonstante und eine Einschränkung der Freiheitsgrade des Wirt-Gast-Komplexes zur Folge und führt somit zu einem starreren Molekülverbund, dessen ECD-Signal zunimmt.

Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass **81** durch **64**, in einer wässrigen Phosphatpufferlösung gebunden werden kann. Dabei induziert **81** eine Chiralität in **64**, welches inhärent kein Chiralität aufweist. Über die Stärke der Bindung und ob diese durch die Isomerisierung von **64** moduliert werden kann, können nur spekulative Aussagen getroffen werden, da es nicht möglich war die Isomere voneinander zu trennen oder diese getrennt in ¹H-NMR Spektren zu beobachten. Auch auf Grund der niedrigen Isomerenausbeuten in den jeweiligen PSS von **64** ist eine effektive Modulation der Bindungsstärke nur schwer möglich.

5 Ausblick

Diese Arbeit zeigt, dass in photoschaltbaren molekularen Pinzetten, wie **1**, **2**, **50** oder **64** großes Potential liegt. Dies gilt besonders für Anwendungen wie der Steuerung von Katalysatoren (Kapitel 3.10; Pinzette **50**) oder im biologischen Kontext (Kapitel 4; Pinzette **64**).



Abbildung 89: Synthese der potentiellen Bindungsstellen 82 und 83, ausgehend von 8 und den entsprechenden Phenylboronsäuren 84 und 86.

Zur Optimierung und Erhöhung der Bindungskonstante von 1 und 2 mit 49 könnten die elektronendonierenden Gruppen an den Bindungsstellen der Pinzetten variiert werden. Möglich wären Dimethylamino- oder Amino-Substituenten. Die entsprechenden Biphenylboronsäurenpinakolester 82 und 83 konnten bereits erfolgreich hergestellt werden (Abbildung 89). Ihre Synthese folgt dem gleichen Protokoll wie 4. Die stärker elektronendonierende

Ausblick

Wirkung von Diemethylamino- und Aminogruppen im Vergleich zu Methoxygruppen könnte die Bindungskonstante zu **49** stark erhöhen und zu einer sehr gestärkten Bindung führen. Positiver Nebeneffekt dieser Substitution könnte zudem eine Rotverschiebung des UV/Vis-Spektrums, auf Grund eines stärkeren Donor-Akzeptor-Systems der Pinzetten sein, was die Absorption von **1** und **2** in Richtung des biooptischen Fensters schieben würde.



Abbildung 90: Retrosynthetische Analyse von molekularen Pinzetten mit unterschiedlichen Bindungsstellen. Diese werden vor der Kondensation an die HTI-Vorläufer 12 und 11 gekoppelt.

Neben der Variation der elektronendonierenden Gruppen an 1 und 2 wären auch zwei verschiedene Bindungsstellen denkbar. Um dies zu bewerkstelligen müsste lediglich die Anbringung der Bindungsstellen an den HTI zu einem früheren Zeitpunkt in der mehrstufigen Synthese erfolgen (Abbildung 90a). Erste Versuche zur *Suzuki*-Kreuzkupplung von 4 an 12 und anschließender Kondensation mit 11 waren vielversprechend. Unterschiedliche Bindungsstellen könnten somit zu maßgeschneiderten Pinzetten für verschiedene Gäste, mit hoher Selektivität führen.

Da die ersten Versuche zur Unterscheidung von chiralen Gästen (Kapitel 3.9) bisher leider keine positiven Ergebnisse hervorbrachten, ist eine Fortführung dieser Forschungsrichtung sehr zu empfehlen. Durch die chirale Sulfoxidgruppe von **50**, welche direkt in die Bindungstasche hineinragt, ist die molekulare Erkennung und Unterscheidung von Gästen ein vielversprechendes Forschungsprojekt. Begründet durch die niedrigen Bindungskonstanten von

50 mit (R_a)-**51** und (S_a)-**51** wäre ein chiraler Gast auf Basis von **49** ein möglicherweise besser geeigneter Kandidat.



Abbildung 91: Mögliches Paar von Gast und Wirt zur stereoselektiven Erkennung eines chiralen Gastes durch die chirale Pinzette Z-50.

So wäre es denkbar Gast **88** (Abbildung 91) aus dem entsprechenden Säurechlorid¹⁸⁸⁻¹⁸⁹ zu synthetisieren und somit über das verwendete Amin bei der Amidkupplung die Stereoinformation in den Gast einzubringen. Neben der Etablierung einer Stereoinformation kann so auch ein Wasserstoffbrückendonor eingeführt werden, der direkt mit dem chiralen Sulfoxid, einem Wasserstoffbrückenakzeptor wechselwirken kann und direkt zur Stärke der Komplexbildung bzw. chiralen Erkennung beiträgt.

Die wasserlösliche Pinzette 64 ist in der Lage Lysin in einer wässrigen Lösung zu binden, dabei konnte jedoch nicht geklärt werden, ob dies exklusiv für das Z-Isomer erfolgt. Dies gilt es in Zukunft zu untersuchen. Daneben ist eine Verbesserung der Isomerenausbeuten von 64 nach Bestrahlung mit Licht bestimmter Wellenlängen in den jeweiligen PSS notwendig, wenn eine effektive Modulation von 64 mit Lysin erreicht werden soll. Dies wäre z.B. möglich, wenn es gelingt die Photochromie der Isomere weiter zu erhöhen und die Absorptionen der Isomere spektral zu trennen. Zusätzlich wäre es möglich auch 73 zu phosphorylieren und somit wasserlöslich zu machen. Die Isomerenausbeuten in den jeweiligen PSS könnten sich hier erheblich zu 64 unterscheiden, wie bereits die stark unterschiedlichen analogen Isomerenausbeuten von 1 und 2 gezeigt haben. Interessant wäre außerdem, ob auch andere Aminosäuren gebunden werden können und ob eine Selektivität unter den verschiedenen

Aminosäuren erkennbar ist. Des Weiteren bleibt auch zu klären ob es möglich ist Lysin auch innerhalb eines Polypeptides zu binden, da dies großes Potential für die Anwendung in einem medizinischen Umfeld mit sich bringen würde.

6 Experimenteller Teil

6.1 Materialien

Chemikalien: Alle Chemikalien wurden von *Sigma-Aldrich, ABCR, TCI* oder *ChemPur* in den Qualitätsstufen *puriss, p.a.* oder *purum* bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die für die Säulenchromatographie verwendeten technischen Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung an einem *Vacuubrand CVC 3000* Rotationsverdampfer destilliert. Reaktionen wurde mittels Dünnschichtchromatogdrahpie (DC) kontrolliert und mit UV-Licht (254 nm oder 366 nm), KMnO₄-Lösung, Ninhydrin-Lösung oder Cer Ammoniummolybdat (Hanessian's Stain) sichtbar gemacht.

Säulenchromatographie: Für säulenchromatographische Reinigung wurde Kieselgel 60 (*Merk*, Partikelgröße 0,063 - 0,2 mm) oder Kieselgel 100 C₁₈-Umkehrphase (*Sigma-Aldrich*) verwendet.

High performance Liquid Chromatography (HPLC): Normalphasen (NP) HPLC wurde auf einem HPLC-System der Firma *Shimadzu* durchgeführt. Dies bestand aus einer *LC-20AP* Pumpe, einem *CTO-20A* Säulenofen, einem *SPD-M20A* Photodiodenarray-Detektor und einem *CBM-20A* Systemcontroller. Die verwendeten HPLC-Säulen waren die präparative Kieselgel Säule *VP 250/21 NUCLEODUR*[®] *100-5* (*Machery-Nagel*, 5 µm Partikelgröße) und die semipräparativen Säulen CHIRALPAK[®] IC (*Diacel*, 5 µm Partikelgröße) und CHIRALPAK[®] ID (Diacel, 5 µm Partikelgröße). Umkehrphasen (UP) HPLC wurde auf ein *Merk-Hitachi LaChrom Series* HPLC System durchgeführt. Dies bestand aus einer *L-7150* Pumpe, einem *L-7350* Säulenofen, einem *L7420* UV-Vis Detektor, einem *L-7455* Photodiodenarray-Detektor und einem *D-7000* interface. Die verwendete HPLC Säule war eine *VP 250/21 NUCLEODUR*[®] *Sphinx RP* (*Machery-Nagel*, 5 µm Partikelgröße). Die Verwendeten Laufmittel (EtOAc, *n*-Heptan, *i*-Prop und MeCN) wurden von *Sigma-Aldrich*, *Roth* und *VWR* bezogen und besaßen die Qualität HPLC grade.

NMR Spektroskopie: ¹H-, ¹³C- und ³¹P-NMR Spektren wurden auf *Varian Mercury 200* (200 MHz), *Varian VNMRS 400* (400 MHz), *JEOL ECX 400* (400 MHz), *Varian VNMERS 600* (600 MHz) oder *Bruker AVANCE III HD 800* (800 MHz) NMR-Spektrometern aufgenommen. Chemische Verschiebungen (δ) sind in der Einheit ppm (parts per million) auf der δ -Skala

angegeben und beziehen sich auf das Tetramethylsilan-Signal als externer Standard. Als interne Referenz bei den ¹H- und ¹³C-NMR Spektren wurden folgende Lösungsmittelsignale verwendet: CD_2Cl_2 ($\delta_H = 5,320$ ppm; $\delta_C = 54,000$ ppm),

 $CDCl_3 (\delta_H = 7,260 \text{ ppm}; \delta_C = 77,160 \text{ ppm}), MeOD (\delta_H = 4,870 \text{ ppm}; \delta_C = 49,000 \text{ ppm}), D_2O (\delta_H = 4,790 \text{ ppm}), CD_3CN (\delta_H = 1,940 \text{ ppm}; \delta_C = 118,260 \text{ ppm}).$ Die Multiplizitäten sind als s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett) und m (Multiplett) angegeben. Breite Signal haben den Zusatz br (broad). Kopplungskonstanten (*J*) sind in Hertz (*Hz*) angegeben. Die Nummerierung bei der Zuordnung der Signale ist willkürlich gewählt.

Massenspektrometrie: Elektronenstoßionisationsspektren (EI) wurden auf einem *Finnigan MAT95Q* oder einem *Finnigan MAT90* gemessen. Elektrospray-Ionisationsspektren (ESI) wurden auf einem *ThermoFinnigan LTQ-FT* gemessen. Alle Messungen wurden durch die Zentrale Analytik Abteilung der Fakultät für Chemie und Pharmazie der LMU durchgeführt. Die Signale werden in *m/z* angegeben.

UV-Vis Spektroskopie: UV-Vis Spektren wurden an einem *Varian Cary 5000* UV-Vis-Spektrometer aufgenommen. Die Spektren wurden in Quarzküvetten der Dicke 1 mm, 1 cm und 10 cm aufgenommen. Die verwendeten Lösungsmittel besaßen die Qualität *spectral grade* und wurden von *VWR* und *Sigma-Aldrich* bezogen. Die Wellenlängen (λ) der Absorptionen sind in nm angegeben. Molare Extinktionskoeffizienten (ε) sind in L·mol⁻¹·cm⁻¹ angegeben. Absorptionsschultern werden mit *sh* angegeben. Einwaagen für die UV/Vis Spektroskopie wurden auf einer *Sartorius Cubis*® *MSE2.7S* Ultramikrowaage abgewogen.

Fluoreszenzspektroskopie: Fluoreszenzspektren wurden bei verschiedenen Anregungswellenlängen an einem *Varian Cary Eclipse* Spektrometer gemessen. Die Messungen erfolgten in Quarz-Küvetten (d = 1 cm). Als Lösungsmittel wurden spektroskopisch reine Lösungsmittel von *VWR*, *Merck* und *Sigma-Aldrich* verwendet. Anregungs- und Detektionsspalt wurden der Fluoreszenz entsprechend gewählt. Nach der Messung wurden die Spektren mit den vorhandenen Korrekturspektren korrigiert.

Elementaranalysen: Elementaranalysen wurden auf einem *Elementar Vario El*, durch die Zentrale Analytik Abteilung der Fakultät für Chemie und Pharmazie der LMU durchgeführt.

Schmelzpunkt: Schmelzpunkte wurden auf einem *Büchi B-540 melting point* Schmelzpunktmessgerät in offenen Kapillaren gemessen.

Infrarotspektroskopie: Infrarotspektren (IR) wurden auf einem *Perkin Elmer Spectrum BX-FT-IR* mit einer *Smith DuraSampleIR II* ATR-Zelle gemessen. Die Lage der Signale ist in Wellenzahlen (cm⁻¹) angegeben. Die relativen Intensitäten der Signale sind in very strong vs, strong s, medium m und weak w angegeben.

Electronic circular dichroism (ECD) Spektroskopie: ECD Spektren wurden auf einem *Jasco J-810-Spectropolarimeter* in Quarzküvetten der Dicke 1 cm gemessen.

Bestrahlungsexperimente: Zur Untersuchung des Isomerisierungsverhaltens von photoschaltbaren Molekülen unter Bestrahlung mit Licht bestimmter Wellenlänge wurden LEDs verwendet. Die verwendeten LEDs, zur Untersuchung mittels UV-Vis Spektroskopie wurden von der Firma *Roithner Lasertechnik GmbH* (365 nm, 405 nm, 420 nm, 435 nm, 470 nm und 530 nm) bezogen. Zur Bestrahlung im NMR-Spektrometer wurden entweder eine *Mightex FCS-0470-200 LED* (470 nm) oder ein *Prizmatix UHP-T-520-DI* LED (520 nm) verwendet, die in einen Lichtleiter (*Thorlabs FT1500UMT, 0.39 NA, 1500 µm, one SMA, one blank end*) eingekoppelt wurden.

6.2 Messung des Photostationären Zustandes

Zur Messung des photostationären Zustandes (PSS) von photoschaltbaren Molekülen wurden Lösungen mit definierter Konzentration hergestellt. Diese wurden dann in einem NMR Rohr mit einer LED bestimmter Wellenlänge bestrahlt. Nach definierten Bestrahlungsintervallen wurden ¹H-NMR Spektren aufgenommen und die Isomerenverhältnisse (Z-Isomer/E-Isomer) mittels Integration zusammengehöriger Signale bestimmt. Dies wurde so lange wiederholt, bis sich ein stabiles Verhältnis einstellte.

6.3 Job Plot Analyse

Zur direkten Bestimmung der Bindungsstöchiometrie zwischen Rezeptor und Gastmolekül wurde eine Job Plot Analyse durchgeführt. Hierfür wurden zwei Lösungen (Lösung A = Rezeptor, Lösung B = Gastmolekül) mit gleicher Konzentration hergestellt. Die Lösungen wurden in bestimmten Verhältnissen miteinander vermischt, sodass die Gesamtkonzentration der Mischung gleichblieb, die Stöchiometrie Rezeptor : Gast jedoch variiert wurde. Von jedem der Mischungsverhältnisse wurde entweder ein ¹H-NMR oder ein Fluoreszenzspektrum aufgenommen und die Verschiebung aussagekräftiger Signale, beziehungsweise die Fluoreszenzintensität bei einer bestimmten Wellenlänge bestimmt.¹⁹⁰

6.4 Messung von Extinktionskoeffizienten der Reinsubtanzen

Für die Messung der Extinktionskoeffizenten der einzelnen Isomere von photoisomerisierbaren Molekülen wurden zwei verschiedene Methoden angewendet. Bei Methode 1 wurde das Isomerengemisch zunächst mittels HPLC in seine Isomere aufgetrennt und ein UV/Vis Spektrum mit unbekannter Konzentration gemessen. In einer zweiten Messung, mit bekannter Konzentration aber unbekannten Isomerenverhältnis wurden, durch Bestrahlung mit Licht bestimmter Wellenlänge die isosbestischen Punkte des Isomerengemischs bestimmt. Die gemessenen Spektren der ersten Messung können nun so skaliert werden, dass sie in den isosbestischen Punkten mit Messung 2 übereinstimmen. Auf Grundlage des *Lambert-Beerschen*-Gesetzes (6) wurden dann die Extinktionskoeffizienten berechnet.

$$E_{\lambda} = \varepsilon_{\lambda} \cdot c \cdot d \tag{6}$$

mit

 E_{λ} = Extinktion bei einer bestimmten Wellenlänge

- ε_{λ} = molarer Extinktionskoeffizent bei der gleichen Wellenlänge
- c = Konzentration des Analyten
- d = Schichtdicke der Lösung

Methode 2 wurde bei Isomerengemischen angewendet, die entweder nicht mittels Chromatographie trennbar waren oder deren energetische Barriere für die thermische *E/Z*-Isomerisierung zu gering war, so dass eine Vermessung der reinen Isomere nicht möglich war. Dazu wurde eine Lösung mit genau definierter Konzentration, jedoch unbekanntem Isomerenverhältnis hergestellt und in einem UV/Vis Spektrometer vermessen. Diese Lösung wurde dann mit Licht einer bestimmten Wellenlänge bestrahlt und erneut vermessen, um ein anderes Isomerenverhältnis zu erzeugen und somit die isosbestischen Punkte des Isomerengemischs zu bestimmen. Eine zweite Lösung mit unbekannter Konzentration wurde hergestellt und deren Isomerenverhältnis mittels ¹H-NMR Spektroskopie bestimmt. Ein UV/Vis Spektrum dieser Lösung mit bekanntem Isomerenverhältnis wurde gemessen. Nach Bestrahlung der NMR-Probe mit Licht einer bestimmten Wellenlänge wurde das Isomerenverhältnis erneut mittels ¹H-NMR Spektroskopie bestimmt und ein UV/Vis Spektrum gemessen. Aus diesen zwei Messungen mit bekannten Isomerenverhältnissen können die Spektren der reinen Isomere nun berechnet werden. Um die Extinktionskoeffizenten zu bestimmen, werden diese erhaltenen Spektren nun soweit skaliert, dass die hier auftretenden isosbestischen Punkte denjenigen aus der ersten Messung mit bekannter Konzentration entsprechen.

Die Berechnung der Reinspektren der Isomere beruht auf Gleichung (7):

$$E_{gesamt} = \sum_{i=1}^{n} E_i = d \cdot \sum_{i=1}^{n} \varepsilon_i \cdot c_i$$
⁽⁷⁾

Für ein System mit zwei Komponenten ergibt sich Gleichung (8),

$$E_{gesamt} = d \cdot \varepsilon_1 \cdot c_1 + d \cdot \varepsilon_2 \cdot c_2 \tag{8}$$

und somit für die zwei Messungen ein lösbares lineares Gleichungssystem.

6.4.1 Bestimmung der Extinktionskoeffizenten von 50

Für die Bestimmung der Extinktionskoeffizenten von 50 wurde Methode 1 angewendet. Dazu wurden eine genau abgewogene Menge an 50 mit unbekanntem E/Z-Isomerenverhältnis in einem Maßkolben in dem dementsprechenden Lösungsmittel gelöst (Tabelle 19).

Lösungsmittel	m [mg]	V [mL]	c [µmol · L ⁻¹]
CHCl ₃	0,6824	10	86
CH_2Cl_2	0,2705	5	69

Tabelle 19:Einwaagen und Volumina für die Bestimmung der Extinktionskoeffizenten von 50

6.4.2 Bestimmung der Extinktionskoeffizenten von 1 und 2

Für die Bestimmung der Extinktionskoeffizienten von 1 und 2 wurde Methode 2 verwendet. Das Lösungsmittel war CHCl₃ und es wurden 50 mL Maßkolben verwendet.

Tabelle 20:Einwaagen und Volumina für die Bestimmung der Extinktionskoeffizenten von 1 und 2

Verbindung	m [mg]	c [µmol · L ⁻¹]
1	2,287	59
2	2,707	70

6.4.3 Bestimmung der Extinktionskoeffizenten von 64

Für die Bestimmung der Extinktionskoeffizienten von **64** wurde Methode 2 verwendet. Die Lösungsmittel waren H_2O und ein 25 mM Phosphatpuffer in H_2O .

Tabelle 21:Einwaagen und Volumina für die Bestimmung der Extinktionskoeffizenten von 64 in
 H_2O und 25 mM Phosphatpuffer (pH = 7) in H_2O

Lösungsmittel	m [mg]	V [mL]	c [µmol · L ⁻¹]
H ₂ O	0,465	0,5	86
Phosphatpuffer	2,362	50	69

6.5 NMR Titration

6.5.1 Klassische Methode

Für die Bestimmung der Bindungskonstante K_a von Wirt/Gast-Systemen wurden NMR-Titrationen durchgeführt. Um die Auswertung zu vereinfachen, wurde dabei die Konzentration einer der Komponenten konstant gehalten. Zur Erklärung wird in folgender Ausführung die Konzentration des Gastes konstant gehalten. Es wurde eine Stammlösung A, die nur Gast enthält, hergestellt. Diese wurde dann verwendet, um Stammlösung B herzustellen, welche dann die gleiche Konzentration an Gast enthielt, zusätzlich jedoch auch eine bestimmte Konzentration an Wirt. Anschließend wurde ein Teil der Stammlösungen in je ein eigenes NMR-Rohr überführt und mit der jeweils anderen Lösung in definierten Volumenschritten titriert (Abbildung 92). Von jedem Titrationsschritt wurde ein ¹H-NMR Spektrum gemessen und die Lage indikativer Protonensignale verfolgt.



Abbildung 92: a) Schema für die Herstellung von Stammlösungen für ein NMR-Titrationsexperiment und anschließende Titration. b) Titrationsverlauf bei sukzessiver Zugabe der Stammlösungen zueinander.

Um mit Hilfe der Lage einzelner indikativer ¹H NMR Signale und deren Wirtkonzentrationsabhängigen Verschiebungen die Bindungskonstante K_a bestimmen zu können, muss ein Zusammenhang zwischen der Verschiebung auf der ppm-Skala und der Wirtkonzentration hergestellt werden. Der Auswertung und Bestimmung der Bindungskonstante K_a liegen daher zunächst das Massenwirkungsgesetz (9), und Gleichung (10) zugrunde.

$$K_a = \frac{[HG]}{[H] \cdot [G]} \tag{9}$$

mit

- [HG] = Konzentration des gebildeten Komplexes im Gleichgewicht
- [G] = Konzentration des ungebundenen Gastes im Gleichgewicht
- [H] = Konzentration des freien Wirts im Gleichgewicht

$$\Delta \delta = \delta_{\Delta HG} \left(\frac{[HG]}{[H_0]} \right) \tag{10}$$

mit $\Delta \delta = \delta_{HG} - \delta_{G_i}$ Differenz der chemischen Verschiebungen bei einer bestimmten zugegebenen Menge H $\delta_{\Delta HG} =$ maximale Differenz der chemischen Verschiebungen bei unendlichem Überschuss an H

Da sich die Konzentration des freien Wirts [H] und Gastes [G] während der Titration nur schwer bestimmen lässt, können diese als die Differenzen (11) und (12) ausgedrückt werden. Somit hängen [H] und [G] nur noch von ihren bekannten Anfangskonzentrationen [H₀], [G₀] und der Konzentration des gebildeten Komplexes [HG] ab. Daraus ergibt sich für K_a die Gleichung (13).

$$[H] = [H_0] - [HG] \tag{11}$$

$$[G] = [G_0] - [HG] \tag{12}$$

$$K_a = \frac{[HG]}{([H_0] - [HG]) \cdot ([G_0] - [HG])}$$
(13)

$$=\frac{[HG]}{[H]_0[G_0]-[HG]([H_0]+[G_0])+[HG]^2}$$

Nach dem Umstellen von (13) ergibt sich die quadratische Gleichung (14), die aufgelöst nach [HG] Gleichung (15) ergibt. Vereinigt man nun Gleichung (10) mit Gleichung (15) ergibt sich für $\Delta\delta$ Gleichung (16). Gleichung (16) beschreibt nun die Abhängigkeit der chemischen Verschiebung eines Protonensignals von seiner maximalen Verschiebungdifferenz δ_{AHG} und der Bindungskonstante K_a .

$$[HG]^{2} - [HG]\left([G]_{0} + [H]_{0} + \frac{1}{K_{a}}\right) + [H]_{0}[G]_{0} = 0$$
⁽¹⁴⁾

$$\rightarrow [HG] = \frac{\left([G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a}\right) - \sqrt{\left([G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a}\right)^2 - 4[H]_0[G]_0}}{2}$$
(15)

$$\Delta \delta = \delta_{\Delta HG} \left(\frac{0.5 \cdot \left\{ \left([G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\left([G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 - 4[H]_0 [G]_0} \right\}}{[H_0]} \right)$$
(16)

Da nun die Konzentration des gebildeten Komplexes [HG] nur noch von der Bindungskonstante K_a und von den Anfangskonzentrationen [H]₀ und[G]₀ abhängt, kann K_a mittels nichtlinearer Regression (Parameter sind K_a und $\delta_{\Delta HG}$) bestimmt werden. Dies erfolgte computergestützt mit Hilfe der *Bindfit Applikation* auf *supramolecular.org* ^{172, 186} oder *Microsoft Excel*.

6.5.1.1 Bestimmung der Bindungskonstante von 1 mit 49

Für die Bestimmung der Bindungskonstante von 1 mit 49 wurden Stammlösungen, wie in Kapitel 6.5.1 beschrieben hergestellt. Als Lösungsmittel wurde CDCl₃ verwendet. Die Stammlösung A besaß eine Gastkonzentration (49) von 0,26 mM und Stammlösung B eine Wirtskonzentration (1) von 5 mM. Die Stammlösung B wurde mit Licht der Wellenlänge 435 nm bestrahlt, so dass 71 % *E*-Isomer vorhanden waren. Nachdem das *Z*-Isomer von 1 keine Bindung zum Gast ausbildet, errechnet sich daraus eine bindungsaktive Wirtskonzentration von 3,5 mM in Stammlösung B. Für die Titration wurden je 700 µL der jeweiligen Stammlösungen in separate NMR-Röhrchen gegeben und mit der jeweils anderen Stammlösung in vier 75 µL Schritten titriert. Die Titration erfolgte bei -20 °C.

6.5.1.2 Bestimmung der Bindungskonstante von 2 mit 49

Für die Bestimmung der Bindungskonstante von 2 mit 49 wurden Stammlösungen, wie in Kapitel 6.5.1 beschrieben, hergestellt Als Lösungsmittel wurde CDCl₃ verwendet. Die Stammlösung A besaß eine Gastkonzentration (49) von 0,25 mM und Stammlösung B eine Wirtskonzentration (2) von 5 mM. Die Stammlösung B wurde mit Licht der Wellenlänge 530 nm bestrahlt, so dass 52 % *Z*-Isomer vorhanden waren. Nachdem das *E*-Isomer von 2 keine Bindung zum Gast ausbildet, errechnet sich daraus eine bindungsaktive Wirtskonzentration von 2,6 mM in Stammlösung B. Für die Titration wurden je 700 μ L der jeweiligen Stammlösungen in separate NMR-Röhrchen gegeben und mit der jeweils anderen Stammlösung in fünf 75 μ L Schritten titriert. Die Titration erfolgte bei -20 °C.

6.5.1.3 Bestimmung der Bindungskonstante von E-50 und Z-50 mit 52

Für die Bestimmung der Bindungskonstante von E-50 bzw. Z-50 mit 52 wurden Stammlösungen, wie in Kapitel 6.5.1 beschrieben, hergestellt. Als Lösungsmittel wurde CD_2Cl_2 verwendet. Für 50 wurden die reinen, mittels HPLC getrennten, Isomere verwendet. 52 wurde in 5 mL CD_2Cl_2 gelöst und für beide Titrationen verwendet. Für die Herstellung der Stammlösungen von **50** wurden 1,25 mL der Stammlösung von **52** verwendet. Die Zugaben Erfolgte in 75 μ L Schritten.

Tabelle 22:Einwaagen zur Herstellung der Stammlösungen für die NMR-Titration von E-50 bzw.Z-50 mit 52

Einwaage 52	Einwaage <i>E-</i> 50	Einwaage Z-50
0,438 mg	7,149 mg	7,084 mg

6.5.2 Phototitration

Bei der Titration mit Hilfe von Licht wird die Konzentration des Wirts nicht durch eine stetige Zugabe des Titranden verändert, sondern durch die Photoisomerisierung der Doppelbindung des Wirts. Voraussetzung dafür ist, dass nur eines der beiden Isomere bindungsaktiv ist. Die Auswertung und Bestimmung der Bindungskontante K_a erfolgt wie in Kapitel 6.5.1 beschrieben. Zur Bestimmung der Wirtskonzentration wird das Integral eines Wirtsignals mit dem, des über die gesamte Titration gleichbleibenden Integrals des Gastes verglichen und berechnet.



Abbildung 93: Beispiel für die Verschiebung der Signale des Gastes abhängig vom Verhältnis des bindenden und nichtbindenden Zustands des Wirts. Je größer der Anteil an bindenden Isomer desto ausgeprägter ist die Verschiebung des Gastsignals.

6.5.2.1 Bestimmung der Bindungskonstante von 50 mit 49

Für die Bestimmung der Bindungskonstante von **50** mit **49** wurden zwei Lösungen hergestellt. Hierzu wurde zunächst **49** (0,402 mg) in 4 mL CDCl₃ gelöst. Je 1,5 mL dieser Lösung wurde zu **50** (Lösung A: 0,684 mg; Lösung B: 5,177 mg) gegeben. Die Lösungen wurden in je ein NMR-Röhrchen gegeben. Die Röhrchen wurden mit Licht der Wellenlänge 365 nm und 470 nm für unterschiedlich lange Zeiten bestrahlt und nach jeder Bestrahlung wurde ein ¹H-NMR Spektrum aufgenommen. Dies wurde bei drei verschiedenen Temperaturen (20 °C, 0 °C und -20 °C) durchgeführt. 6.5.2.2 Bestimmung der Bindungskonstante von (R)-E-50 mit (R_a) -51 und (S_a) -51

Für die Bestimmung der Bindungskonstante von (R)-*E*-**50** mit den Enantiomeren (R_a) -**51** und (S_a) -**51** wurden je zwei Lösungen hergestellt. Hierzu wurde zunächst das jeweilige Enantiomer von **51** in 4 mL CDCl₃ gelöst. Je 1,5 mL dieser Lösung wurde zu (R)-*E*-**50** gegeben. Die Einwaagen sind Tabelle 23 zu entnehmen.

Tabelle 23:Einwaagen für die Bestimmung der Bindungskonstanten K_a von (R)-E-50 mit den
Enantiomeren (S_a) -X und (R_a) -X.

		m	m	m	m
m	m	(<i>R</i>)- <i>E</i> - 50			
(R_a) -51	(R_a) -51	Lösung A	Lösung B	Lösung A	Lösung B
		(Sa-51)	(Sa-51)	(<i>Ra</i> -51)	(<i>Ra</i> -51)
0,396 mg	0,415 mg	0,71 mg	4,559 mg	0,626 mg	4,282 mg

Die Lösungen wurden in je ein NMR-Röhrchen gegeben. Die Röhrchen wurden mit Licht der Wellenlänge 365 nm und 470 nm für unterschiedlich lange Zeiten bestrahlt und nach jeder Bestrahlung wurde ein ¹H-NMR Spektrum aufgenommen. Für (*S*_a)-**51** wurde *K*_a bei 20 °C, 0 °C, -20 °C und -50 °C, für (*R*_a)-**51** bei 20 °C und -20 °C bestimmt.

Tabelle 24: Chemische Verschiebung der Protonensignale a, b, c und d von (S_a).51 und (R_a)-51 im ¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃) Spektrum während der Titration mit 50. Angegeben sind die Verschiebungen bei definierten Konzentrationen von Z-50, ermittelt durch Integration und Vergleich mit den unveränderten Integralen von 51 mit bekannter Konzentration.

						R_a -5	51				
[50] in mol·L ⁻	$\begin{bmatrix} (S_q) \cdot 51 \end{bmatrix} \text{ in } \\ \text{mol} \cdot L^{-1}$	δ H _a in ppm	δ H _b in ppm	δ H _c in ppm	$\delta~{ m H_d}$ in ppm	[50] in mol·L ⁻	$[(R_a)$ -51] in mol·L ⁻¹	δ H _a in ppm	δ H _b in ppm	δ H _c in ppm	$\delta{ m H_d}$ in ppm
2,69E-04	0,00E+00	9,2489	9,0365	8,6941	8,657	2,81E-04	0,00E+00	9,2489	9,0365	8,6941	8,657
2,69E-04	2,04E-04	9,2495	9,0352	8,693	8,6563	2,81E-04	1,46E-04	9,2497	9,0335	8,6936	8,6562
2,69E-04	2,23E-04	9,2493	9,0348	8,6928	8,6561	2,81E-04	1,55E-04	9,2496	9,0354	8,6937	8,6563
2,69E-04	2,26E-04	9,2494	9,035	8,6928	8,6562	2,81E-04	1,69E-04	9,2495	9,0351	8,6936	8,6561
2,69E-04	2,42E-04	9,2494	9,0347	8,6927	8,6561	2,81E-04	1,86E-04	9,2496	9,035	8,6936	8,6561
2,69E-04	2,66E-04	9,2494	9,0346	8,6927	8,6562	2,81E-04	2,19E-04	9,2493	9,0344	8,6934	8,6558
2,69E-04	3,30E-04	9,249	9,0336	8,6921	8,6557	2,81E-04	2,59E-04	9,2494	9,0342	8,6934	8,6558
2,69E-04	3,36E-04	9,2492	9,0339	8,6924	8,6559	2,81E-04	3,88E-04	9,2491	9,0328	8,6931	8,6553
2,69E-04	5,64E-04	9,2487	9,0316	8,6911	8,6553	2,81E-04	4,39E-04	9,249	9,0323	8,693	8,6551
2,69E-04	6,77E-04	9,2485	9,0307	8,6906	8,6551	2,81E-04	5,18E-04	9,2487	9,0314	8,6928	8,6548
2,69E-04	6,82E-04	9,2485	9,0307	8,6906	8,6551	2,81E-04	5,26E-04	9,2487	9,0313	8,6928	8,6548
2,69E-04	1,20E-03	9,2467	9,0233	8,6864	8,6518	2,81E-04	9,90E-04	9,247	9,0246	8,6904	8,6515
2,69E-04	1,34E-03	9,2464	9,0224	8,686	8,6517	2,81E-04	1,11E-03	9,2467	9,0236	8,6902	8,6511
2,69E-04	2,33E-03	9,244	9,0115	8,6803	8,6487	2,81E-04	1,49E-03	9,2459	9,0196	8,6894	8,6497
2,69E-04	2,89E-03	9,2426	9,0063	8,6775	8,6473	2,81E-04	2,10E-03	9,2443	9,0127	8,6879	8,6472
2,69E-04	3,06E-03	9,2423	9,0045	8,6767	8,6469	2,81E-04	2,50E-03	9,2435	9,0084	8,6871	8,6458
2,69E-04	3,48E-03	9,2419	9,003	8,6759	8,6464	2,81E-04	2,63E-03	9,2431	9,0065	8,6867	8,6451
2,69E-04	3,55E-03	9,2416	9,0018	8,6752	8,6461	2,81E-04	2,73E-03	9,2429	9,006	8,6864	8,6448
2,69E-04	3,92E-03	9,2405	8,997	8,6727	8,6448	2,81E-04	3,38E-03	9,2414	8,9985	8,685	8,6422
2,69E-04	4,25E-03	9,2403	8,9957	8,672	8,6445	2,81E-04	3,64E-03	9,2408	8,9961	8,6845	8,6413
2,69E-04	4,60E-03	9,2397	8,9933	8,6708	8,6438	2,81E-04	3,73E-03	9,2407	8,9954	8,6844	8,6411

Tabelle 25:Chemische Verschiebung der Protonensignale a, b, c und d (siehe Abbildung 41) von
 (S_a) .51 und (R_a) -51 im ¹H-NMR (400 MHz, -20 °C, CDCl₃) Spektrum während der
Titration mit 50. Angegeben sind die Verschiebungen bei definierten Konzentrationen
von Z-50, ermittelt durch Integration und Vergleich mit den unveränderten Integralen
von 51 mit bekannter Konzentration.

S _{a-} 51						<i>R</i> _{<i>a</i>} -51					
[50] in mol·L ⁻¹	$\begin{matrix} [(S_a) \textbf{51}] & \text{in} \\ mol \cdot L^{-l} \end{matrix}$	δ H _a in ppm	δ H _b in ppm	δ H _c in ppm	δ H _d in ppm	[50] in mol·L ⁻¹	$[(R_a)-51] \qquad \text{in} \\ mol \cdot L^{-1}$	δ H _a in ppm	δ H _b in ppm	δ H _c in ppm	δ H _d in ppm
0,00026862	0	9,286	9,0774	8,7229	8,6868	0,0002813	0	9,286	9,0774	8,7229	8,6868
0,00026862	0,0002390	9,2858	9,07	8,7189	8,6847	0,0002813	0,0001688	9,2855	9,0689	8,7215	8,6833
0,00026862	0,0002525	9,2854	9,0683	8,7181	8,6841	0,0002813	0,0002447	9,285	9,0654	8,721	8,6821
0,00026862	0,0004136	9,2842	9,0629	8,7153	8,6827	0,0002813	0,0003854	9,2834	9,0587	8,7197	8,6794
0,00026862	0,0004566	9,2836	9,0598	8,7139	8,6774	0,0002813	0,0004079	9,2831	9,0562	8,7196	8,6785
0,00026862	0,0005023	9,2832	9,0579	8,7129	8,6857	0,0002813	0,0004389	9,283	9,0552	8,7194	8,6781
0,00026862	0,0006017	9,283	9,0565	8,7122	8,6808	0,0002813	0,0009848	9,2781	9,0242	8,7145	8,6632
0,00026862	0,0006366	9,2828	9,0547	8,7114	8,6805	0,0002813	0,0018204	9,273	8,9902	8,7102	8,6535
0,00026862	0,0015741	9,2771	9,0254	8,6966	8,6714	0,0002813	0,0020708	9,2721	8,9841	8,7096	8,6556
0,00026862	0,0021624	9,2725	8,997	8,6841	8,6649	0,0002813	0,0025886	9,2688	8,9653	8,7069	8,6438
0,00026862	0,0022241	9,2731	9,0029	8,6858	8,6664	0,0002813	0,0027236	9,2667	8,9488	8,705	8,6387
0,00026862	0,0030273	9,269	8,9805	8,6752	8,6612	0,0002813	0,003655	9,2633	8,9258	8,7023	8,6309
0,00026862	0,0036237	9,2642	8,9564	8,6635	8,6533						
0,00026862	0,0048271	9,2611	8,9386	8,6547	8,6492						

Tabelle 26:Chemische Verschiebung der Protonensignale a, b, c und d (siehe Abbildung 41) von
 (S_a) -51 im ¹H-NMR (400 MHz, 0 °C und -50 °C, CDCl₃) Spektrum während der
Titration mit 50. Angegeben sind die Verschiebungen bei definierten Konzentrationen
von Z-50, ermittelt durch Integration und Vergleich mit den unveränderten Integralen
von (S_a) -51 mit bekannter Konzentration.

0 °C						-50 °C					
[50] in mol·L ⁻¹	$[(S_a).51]$ in mol·L ⁻¹	$\delta \mathrm{H_a}$ in ppm	$\delta\mathrm{H_b}\mathrm{in}$ ppm	$\delta \mathrm{H_c}$ in ppm	$\delta \ \mathrm{H_d}$ in ppm	[50] in mol·L ⁻¹	$[(S_a).51]$ in mol·L ⁻¹	$\delta \mathrm{H_a}$ in ppm	$\delta\mathrm{H_b}\mathrm{in}$ ppm	$\delta\mathrm{H_c}$ in ppm	$\delta \mathrm{H_d}$ in ppm
0,00026862	0	9,2664	9,056	8,7076	8,671	0,00026862	0	9,3185	9,1121	8,7488	8,7129
0,00026862	0,00016386	9,2666	9,0535	8,7058	8,67	0,00026862	0,00014237	9,3176	9,0943	8,7409	8,7062
0,00026862	0,00024445	9,2662	9,051	8,7047	8,6693	0,00026862	0,00023639	9,3162	9,0892	8,7365	8,7069
0,00026862	0,00028742	9,2661	9,0508	8,7046	8,6693	0,00026862	0,00028474	9,3153	9,0804	8,7338	8,7049
0,00026862	0,00056679	9,2647	9,045	8,7015	8,6676	0,00026862	0,00036532	9,3141	9,0749	8,7305	8,703
0,00026862	0,00065275	9,2649	9,0449	8,7016	8,6677	0,00026862	0,00042174	9,313	9,0676	8,7295	8,6985
0,00026862	0,00088376	9,2626	9,0354	8,6963	8,6638	0,00026862	0,00052918	9,3111	9,0595	8,7165	8,7041
0,00026862	0,00226179	9,2584	9,0136	8,6855	8,6584	0,00026862	0,00095092	9,3057	9,021	8,7033	8,6883
0,00026862	0,00298707	9,2563	9,0041	8,6807	8,6558	0,00026862	0,00182662	9,2975	8,9719	8,6804	8,6747
0,00026862	0,00347596	9,2537	8,9913	8,6743	8,6524	0,00026862	0,00208719	9,2922	8,9393	8,663	8,6661
0,00026862	0,0037204	9,2526	8,986	8,6717	8,6511	0,00026862	0,00316704	9,2839	8,8878	8,6412	8,6529
0,00026862	0,00455313	9,2511	8,9791	8,6682	8,64925	0,00026862	0,00365593	9,2779	8,855	8,6274	8,6442
						0,00026862	0,00408573	9,2742	8,8296	8,6128	8,6375

6.5.3 Gastaustausch von 49 zwischen 1 und 2

Für den Nachweis, dass **49** zwischen den Pinzetten **1** und **2** ausgetauscht werden kann, wurde ein Lösung (Lösungsmittel CDCl₃) hergestellt, deren Konzentration von **1** und **2** je 2,2 mM und von **49** 1,3 mM betrug. Diese Lösung wurde mit Licht der Wellenläng 435 nm und 530 nm abwechselnd so lange bestrahlt, bis sich die Pinzetten in deren jeweiligen PSS befanden. Nach jeder Bestrahlung wurden ¹H-NMR Spektren aufgenommen und die chemische Verschiebung indikativer Protonensignale der Wirte über mehrere Bestrahlungszyklen verfolgt.

6.6 Fluoreszenztitration

Die Bindungskonstante von **64** mit **81** wurde durch eine Fluoreszenztitration bestimmt. Dabei wurde genauso wie in Kapitel 6.5.1 vorgegangen. Als Lösungsmittel wurde ein 25 mM Phosphatpuffer (pH = 7) verwendet. Für die Stammlösung von **64** wurden 0,937 mg in 20 mL Phosphatpuffer gelöst. Die Stammlösung wurde aus 8 mL dieser Lösung mit 1,003 mg **81** hegestellt. Die Zugabe der Titrationslösungen zueinander erfolgte in 100 μ L Schritten. Die Auswertung erfolgte mittels *Bindfit* auf *supramolecular.org*.^{172, 186}

Äquiv. 81	Fluoreszenzintensität 561 nm in a.u.	Äquiv. 81	Fluoreszenzintensität 561 nm in a.u.
0,0	227,4	6,3	333,0
0,7	244,0	6,5	338,3
1,2	249,7	6,8	336,4
1,7	259,2	7,1	342,3
2,2	263,1	7,5	344,7
2,6	271,4	7,8	345,0
3,0	277,0	8,3	349,2
3,3	284,3	8,7	347,2
3,6	287,3	9,2	357,5
3,9	299,2	9,8	363,0
4,2	298,0	10,5	375,8
4,4	298,5	19,1	432,1
4,6	300,6	25,8	465,7
4,9	310,2	31,9	493,7
5,0	307,2	39,4	515,3
5,2	309,4	44,7	525,9
5,6	326,6	51,5	535,9
5,8	325,9	55,8	555,6
6,0	330,3	67,0	568,3

Tabelle 27:Änderung der Fluorenszenzintensität von 64 bei 561 nm nach Zugabe von definierten
Äquivalenten an 81. Die Anregungswellenlänge lag bei 350 nm.

6.7 Van't Hoff Analysis

Durch die Bestimmung von Bindungskonstanten K_a bei verschiedenen Temperaturen, können sowohl die Bindungsenthalpie ΔH als auch Bindungsentropie ΔS des Bindungsvorganges bestimmt werden. Grundlage hierfür ist die *Gibbs-Helmholtz*-Gleichung (17).

$$\Delta \mathbf{G} = \Delta H - T \Delta S \tag{17}$$

Zusammen mit der Formel für die isotherme freie Gibbs Energie (18)

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln K_a \tag{18}$$

ergibt sich für lnK_a ein linearer Zusammenhang mit ΔH und ΔS (Gleichung (19)):

$$lnK_a = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} \tag{19}$$



Abbildung 94: Exemplarische Darstellung eines *van't Hoff*-Plots, zur Bestimmung von ΔH und ΔS .

Bei der Auftragung der gemessenen Bindungskonstanten K_a gegen $\frac{1}{T}$ lässt sich somit ΔH mit Formel (2) und ΔS mit Formel (3) bestimmten.
$$\Delta H = -R \cdot Steigung \tag{2}$$

$$\Delta S = R \cdot Schnittpunkt (Y - Achse)$$
(3)

6.8 Bestimmung der thermischen Stabilität

Zur kinetischen Messung der thermischen Rückisomerisierung des thermodynamisch metastabilen Isomers in das thermodynamisch stabile Isomer wurden Lösungen der entsprechenden Moleküle hergestellt. Diese wurden bis zum Erreichen des PSS mit einer bestimmten Wellenlänge bestrahlt und dann bei definierter Temperatur unter Lichtausschluss gelagert. In definierten Zeitabständen wurde ein ¹H-NMR Spektrum aufgenommen und die Isomerenverhältnisse durch Integration zusammengehöriger Signale bestimmt. Dies wurde so lange wiederholt, bis sich ein stabiles Isomerenverhältnis eingestellt hatte. Die Bestimmung von ΔG^* und ΔG der thermischen E/Z-Isomerisierung erfolgte über die Auswertung der Isomerisierungskinetiken des *E*-Isomers bei genau definierter Temperatur. Da die thermischen Isomerisierungen nicht zu 100 % erfolgten und in einem konstanten Isomerengleichgewicht endeten, wurde angenommen, dass nicht nur eine E/Z-Isomerisierung, sondern parallel auch die Z/E-Isomerisierung stattfand. Dies muss bei der Beschreibung der Geschwindigkeitskonstanten (20) berücksichtigt werden.

$$\ln\left(\frac{c(E_0) - c(E_{eq})}{c(E_t) - c(E_{eq})}\right) = \left(k(E \to Z) + k(Z \to E)\right) \cdot t \tag{20}$$

Mit $c(E_0) =$ Konzentration des *E*-Isomers zu Beginn der Messung $c(E_{eq}) =$ Konzentration des *E*-Isomers am Gleichgewichtspunkt $c(E_t) =$ Konzentration der *E*-Isomers zum Zeitpunkt *t* $k(E \rightarrow Z) =$ Geschwindigkeitskonstante der *E*/*Z*-Isomerisierung $k(Z \rightarrow E) =$ Geschwindigkeitskonstante der *Z*/*E*-Isomerisierung t = Zeit in s

Bei der Auftragung der Werte kann durch die Steigung *m* der Ausgleichsgeraden ein Wert, der beide Geschwindigkeitskonstanten enthält, bestimmt werden. Über Gleichung (21) kann daraus der Wert für die Geschwindigkeitskonstante $k(E \rightarrow Z)$ berechnet werden.

$$k(E \to Z) = \frac{m}{1 + \frac{c(E_{eq})}{c(Z_{eq})}}$$
(21)

Mit $k(E \rightarrow Z)$ kann dann über die Eyring Gleichung (22) der Wert für ΔG^* berechnet werden.

$$k(E \to Z) = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{-\Delta G^*}{RT}}$$
(22)

Mit k_B = Boltzmannkonstante h = Planksches Wirkungsquantum T = Temperatur in K

Der freie Enthalpieunterschied ΔG zwischen dem *E*- und dem *Z*-Isomer kann über das *E*/*Z*-Isomerenverhältnis am Gleichgewichtspunkt über Gleichung (23) bestimmt werden.

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot lnK \tag{23}$$

Mit R = ideale Gaskonstante

T = Temperatur in K

K = Gleichgewichtskonstante

6.9 Messung des Reaktionsverlaufs aus Kapitel 3.10

Für die Experimente zur Messung des Einflusses von **50** auf die Aktivität von **52** als Katalysator in der Acetalisierung von **56** durch **53**, wurden **56** und **53** in CD₂Cl₂ gelöst. Unmittelbar vor dem Start der Reaktion wurde diese Lösung zu **50** und **52** zugegeben und in ein NMR-Rohr transferiert. Dann wurde das NMR-Rohr in das NMR-Spektrometer eingeführt und bei 25 °C der Reaktionsverlauf verfolgt. Dies erfolgte durch die Aufnahme von ¹H-NMR Spektren in bestimmten Zeitintervallen

Experiment	56	53	52	50	
	(1 Äquiv.)	(2 Äquiv.)	(0.0022 Äquiv.)	(0.0027Äquiv)	CD_2Cl_2
ohne 50	166 mg	331 µL	0,409 mg	-	1.6 mL
ohne 52	83 mg	166 µL	-	-	0,6 mL
PSS <i>E</i> -50	166 mg	331 µL	0,426 mg	2,197 mg	1,2 mL
PSS Z-50	166 mg	331 µL	0,404 mg	2,217 mg	1,2 mL
schalten 50	166 mg	311 µL	0,400 mg	2,216 mg	1.2 mL

Tabelle 28:Einwaagen für die Experimente zur Messung des Einflusses von 50 auf die Aktivität
von 52 als Katalysator in der Acetalisierung von 56 durch 53

6.10 Theoretische Berechnungen

Alle DFT- und TD-DFT-Rechnungen wurden mit dem Gaussian16 Revision A.03¹⁹¹ Programmpaket durchgeführt. Die Visualisierung der berechneten ESPs und ECD Spektren erfolgte durch GaussView 5.0.8.¹⁹²

Alle DFT-Rechnungen wurden mit dem jeweils im Text angegebenen Basissatz und Funktional berechnet. Die Zwei-Elektronen-Integrale wurden dabei auf *ultrafine* gesetzt. Bei Berechnungen mit Lösungsmitteleinfluss wurde das entsprechende ISFPCM Modell benutzt. Die ECD Spektren wurde durch TD-DFT Rechnungen der vorher optimierten Strukturen berechnet. Bei der Darstellung der ECD Spektren von **50** wurde eine Halbwertsbreite von 0,05 eV angenommen. Bei der Darstellung der ECD Spektren von **51** wurde eine Halbwertsbreite von 0,2 eV angenommen. Für die Berechungen von NMR Spektren wurde die GIAO Methode verwendet und die berechneten Verschiebungen von TMS als Referenz verwendet.

Für die Konformerenanalyse des Z-50·49 Komplexes wurde das MacroModel Paket des Schrödinger Softwarepakets benutzt.¹⁷⁵

6.11 Synthesevorschriften

6.11.1 Synthese von 4-(3',5'-Dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(6-(3',5'dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)benzo[b]thiophen-3(2H)-on (1)



E-Isomer

Z-Isomer

Die Reaktion wurde unter N₂ als Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Die Verbindungen **5** (1,0 Äquiv., 100 mg, 0,22 mmol), **4** (4,0 Äquiv., 254 mg, 0,880 mmol) und K₃PO₄ (6,0 Äquiv., 282 mg, 1,34 mmol) wurden in einem Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre gesetzt ($3 \times$ Vakuum/N₂). Es wurde Toluol (0,6 mL), EtOH (0,6 mL) und H₂O (0,2 mL) zugegeben. Die Lösung wurde entgast (drei Gefrier-Pump-Tau Zyklen). Nach der Zugabe von sSPhosPdG2 (0,08 Äquiv., 15 mg, 17,8 nmol) wurde bei 80 °C für 18 h gerührt. Es wurde Gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (20 mL) zugegeben, nachdem die Reaktionsmischung auf 20 °C abgekühlt war. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 9:1) und NP-HPLC (SiO₂, *n*-Heptan/*i*-Prop 99:1, t_R (*Z*-Isomer) = 10,6 min, t_R (*E*-Isomer) = 11,5 min) aufgereinigt. Das Produkt **1** (110 mg, 64 %) wurde als gelber Feststoff erhalten.

 $R_{\rm f}$ = 0,61 (*i*-Hex/EtOAc 8:2); Smp.: 122 °C;

Z-Isomer:

¹H-NMR (800 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.88$ (d, ⁴J(H,H)=1.2 Hz, 1H; H-C(14)), 7.51 (dd, ³J(H,H)=7.9, 7.2 Hz, 1H; C-H(3)), 7.38 (dd, ${}^{3}J(H,H)=7.9$ Hz, ${}^{4}J(H,H)=1.0$ Hz, 1H; H-C(4)), 7.36 (s, 2H; H-C(20), H-C(22)), 7,34 (d, ³*J*(H,H)=8,0 Hz, 1H; H-C(17)), 7,33 (s, 2H; H-C(32), H-C(34)), 7,19 (dd, ${}^{3}J(H,H)=7,5$ Hz, ${}^{4}J(H,H)=1,4$ Hz, 1H; H-C(16)), 6,91 (dd, ${}^{3}J(H,H)=7,2$ Hz, ${}^{4}J(H,H)=1,0$ Hz, 1H; H-C(2)), 6,83 (d, ${}^{4}J(H,H)=2,3$ Hz, 2H; H-C(37), H-C(41)), 6,79 (d, ${}^{4}J(H,H)=2,2$ Hz, 2H; H-C(29), H-C(45)), 6,48 (t, ${}^{4}J(H,H)=2,2$ Hz, 1H; H-C(27)), 6,45 (t, ⁴*J*(H,H)=2,2 Hz, 1H; H-C(39)), 3,87 (s, 12H; H-C(25), H-C(44), H-C(48), H-C(49)), 3,06 (s, 2H; H-C(11)), 2,17 (s, 6H; H₃-C(46), H₃-C(47)), 2,00 (s, 6H; H₃-C(42), H₃-C(43)), 1,53 (s, 6H; H₃-C(50), H₃-C(51)) ppm; ¹³C-NMR (201 MHz, CDCl₃) δ = 187,5 (C(7)), 162,2 (C(9)), 161,3 (C(26,28)), 161,2 (C(38,40)), 148,1 (C(12)), 145,7 (C(4 oder 6)), 143,8 (C(36)), 143,6 (C(24)), 142,0 (C(4 oder 6)), 141,1 (C(18)), 140,7 (C(8)), 140,4 (C(21)), 139,9 (C(13)), 139,7 (C(33)), 138,6 (C(30)), 137,0 (C(19), C(23)), 135,8 (C(31), C(35)), 133,8 (C(3)), 132,1 (C(16)), 129,1 (C(6)), 128,6 (C(14)), 127,6 (C(2)), 126,5 (C(20), C(22)), 126,2 (C(32), C(34)), 125,5 (C(15)), 122,5 (C(4)), 105,6 (C(37), C(41)), 105,6 (C(29), C(45)), 99,6 (C(27), C(39)), 55,7 (C(25), C(44), C(48) C(49)), 51,2 (C(18)), 48,9 (C(26)), 25,9 (C(50), C(51)), 21,4 (C(46), C(47)), 20,9 ppm (C(42), C(43)); IR: $\tilde{\nu} = 2949$ w, 2836w, 2360w, 2337w, 1666m, 1593vs, 1563s, 1527m, 1456s, 1427m, 1387m, 1353m, 1297w, 1266m, 1229m, 1202s, 1173m, 1151vs, 1063s, 1054s, 1013w, 975w, 940w, 927w, 900w, 876w, 827m, 804m, 782m, 748w, 738w, 729w, 709w, 694w, 683w, 668w cm⁻¹; MS (70 eV): *m/z* (%):773 (100) [*M*], 758 (15), 532 (15), 368 (30); HR-EI-MS ber. [C₅₁H₄₈O₅S]: 772.3222, gef.: 772.3220; Elementaranalyse ber. (%) für C₅₁H₄₈O₅S: C 79,24, H 6,26, S 4,15, gef.: C 78,9, H 6,68, S 4,34; UV-Vis (CHCl₃): λ_{max} (ε) = 268 (53300), 329 (15200), 347*sh* (11800), 452 nm (15400 $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$).

E-Isomer:

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,12$ (d, ⁴J(H,H)=1,4, 1H; H-C(14)), 7,54 (t, ³J(H,H)=7,6 Hz, 1H; H-C(3)), 7,44 (dd, ${}^{3}J(H,H)=7,9$ Hz, ${}^{4}J(H,H)=0,9$ Hz, 1H; H-C(4)), 7,22 (dd, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, ⁴*J*(H,H)=0,8 Hz, 1H; H-C(17)), 7,20 (d, ⁴*J*(H,H)=0,7 Hz, 2H; H-C(32), H-C(34)), 7,17 (d, ${}^{4}J(H,H)=0,6$ Hz, 2H; H-C(20), H-C(22)), 7,07 (dd, ${}^{3}J(H,H)=7,7$ Hz, ${}^{4}J(H,H)=1,5$ Hz, 1H; H-C(16)), 6,96 (dd, ${}^{3}J(H,H)=7,3$ Hz, ${}^{4}J(H,H)=0,9$ Hz, 1H; H-C(2)), 6,75 (d, ${}^{3}J(H,H)=2,3$ Hz, 2H; H-C(37), H-C(41)), 6,70 (d, ${}^{3}J(H,H)=2,3$ Hz, 2H; H-C(29), H-C(45)), 6,45 (t, ³*J*(H,H)=2,3 Hz, 1H; H-C(27)), 6,43 (t, ³*J*(H,H)=2,3 Hz, 1H; H-C(39)), 3,84 (s, 6H; H₃-C(48), H₃-C(49)), 3,75 (s, 6H; H₃-C(25), H₃-C(44)), 2,97 (s, 2H; H-C(11)), 2,02 (s, 6H; H₃-C(46), H₃-C(47)), 1,93 (s, 6H; H₃-C(42), H₃-C(43)) 1,51 ppm (s, 6H; H₃-C(50), H₃-C(51)); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 186,7 (C(7)), 162,2 (C(9)), 161,2(C(26), C(28)) oder C(38), C(40)), 161,2 (C(26), C(28) oder C(38), C(40)), 146,5 (C(12)), 145,3 (C(5) oder C(1)), 144,1 (C(36)), 143,7 (C(24)), 142,6 (C(5) oder C(1)), 140,9 (C(18)), 140,1 (C(21) oder C(33)), 139,8 (C(21) oder C(33)), 138,1 (C(30)), 138,0 (C(13)), 137,8 (C(8) oder C(15)), 137,1 (C(19), C(23)), 135,9 (C(31), C(35)), 134,1 (C(3)), 133,0 (C(16)), 129,9 (C(14)), 129,1 (C(6)), 126,9 (C(2)), 126,4 (C(20), C(22)), 126,0 (C(32), C(34)), 125,8 (C(8) oder C(15)), 124,5 (C(17)), 122,5 (C(4)), 105,6 (C(37), C(41) oder (C(29), C(45)), 105,5 (C(37), C(41) oder (C(29), C(45)), 99,5 (C(27) oder C(39)), 99,4 (C(27) oder C(39)), 55,6 (C(25), C(44) oder C(48), C(49)), 55,5 (C(25), C(44) oder C(48), C(49)), 49,5 (C(11)), 49,2 (C(10)), 26,7 (C(50), C(51)), 21,2 (C(46), C(47)), 21,0 ppm (C(42), C(43)); UV-Vis (CHCl₃): λ_{max} (ε) = 268 (55500), 467 nm (8200 L·mol⁻¹·cm⁻¹).

6.11.2 Synthese von 7-(3',5'-Dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(6-(3',5'-dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1ylidene)benzo[b]thiophen-3(2H)-on (2)



Die Reaktion wurde unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. Die Verbindungen **2** (1,0 Äquiv., 175 mg, 0,23 mmol), **4** (5,0 Äquiv., 333 mg, 1,16 mmol) und K₃PO₄ (1,7 Äquiv., 333 mg, 0,39 mmol) wurden in einem Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre gesetzt (3 × Vakuum/N₂). Es wurde Toluol (1,5 mL), EtOH (1,5 mL) und H₂O (0,5 mL) zugegeben. Die Lösung wurde entgast (drei Gefrier-Pump-Tau Zyklen). Nach der Zugabe von sSPhos (0,35 Äquiv., 40 mg, 7,8 nmol) und Pd(OAc)₂ (0,12 Äquiv., 9 mg, 4,0 nmol) wurde bei 80 °C für 18 h gerührt. Es wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung (20 mL) zugegeben, nachdem die Reaktionsmischung auf 20 °C abgekühlt war. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 9:1) und NP-HPLC (SiO₂, *n*-Heptan/*i*-Prop 98,5:1,5, $t_R = 5,5$ min) aufgereinigt. Das Produkt **2** (231 mg, 77 %) wurde als gelber Feststoff erhalten.

 $R_{\rm f} = 0,43$ (*i*-Hex/EtOAc 8:2); Smp,: 129°C;

Z-Isomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,87 (dd, ³J(H,H)=7,5 Hz, ⁴J(H,H)=1,5 Hz, 1H; H-C(1)), 7,73 $(dd, {}^{4}J(H,H)=1,4 Hz, {}^{5}J(H,H)=0,6 Hz, 1H; H-C(14)), 7,35 (t, {}^{3}J(H,H)=7,4 Hz, 1H; H-C(2)),$ 7,33–7,29 (m, 4H; H-C(3), H-C(17), H-C(32), H-C(34)), 7,14 (dd, ${}^{3}J(H,H)=7,6$ Hz, ⁴*J*(H,H)=1,4, 1H; H-C(16)), 7,24 (s, 2H; H-C(20), H-C(22)), 6,73 (d, ⁴*J*(H,H)=2,3 Hz, 2H; H-C(37), H-C(41)), 6,67 (d, ⁴*J*(H,H)=2,3 Hz, 2H; H-C(25), H-C(29)), 6,45 (t, ⁴*J*(H,H)=2,3 Hz, 1H; H-C(27)), 6,43 (t, ³*J*(H,H)=2,2 Hz, 1H; H-C(39)), 3,82 (s, 6H; H₃-C(48), H₃-C(49)), 3,76 (s, 6H; H₃-C(44), H₃-C(45)), 3,11 (s, 2H; H₂-C(11)), 2,07 (s, 6H; H₃-C(42), H₃-C(43)), 2,05 (s, 6H; H₃-C(46), H₃-C(47)), 1.70 ppm (s, 6H; H₃-C(50), H₃-C(51)); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 188,5$ (C(7)), 164,2 (C(9)), 161,2 (C(26), C(28), C(38), C(40)), 148,5 (C(12)), 145,2 (C(5)), 143,5 (C(36)), 143,4 (C(24)), 141,2 (C(33)), 140,7 (C(18)), 140,5 (C(13)), 140,4 (C(21)), 139,3 (C(15)), 137,1*, 137,1*, 136,8 (C(30)), 136,3*, 135,0 (C(3)), 133,0 (C(16)), 132,7*, 128,7 (C(14)), 126,8 (C(32), C(34)), 126,6 (C(20), C(22)), 125,8 (C(2)), 125,4 (C(1)), 125,3 (C(17)), 105,6 (C(25), C(29)), 105,6 (C(37), C(41)), 99,7 (C(27), C(39)), 55,7 (C(48), C(49)), 55,6 (C(44), C(45)), 51,4 (C(11)), 49,3 (C(10)), 25,9 (C(50), C(51)), 21,3 (C(46), C(47)), 20,7 ppm (C(42), C(43)); IR: $\tilde{\nu}=2991w, 2931w, 2836w, 1663m, 1594s, 1572m, 1457m, 1428m, 1407m$,1388m, 1355m, 1294w, 1267m, 1203s, 1178w, 1153vs, 1119w, 1099w, 1065s, 980w, 941w, 927w, 900w, 829m, 757m, 725w, 693w, 658w cm⁻¹; UV-Vis (CHCl₃): λ_{max} (ε) = 266 (45,000), 334 (11,600), 457 nm (11,100 L·mol⁻¹·cm⁻¹); MS (70 eV): m/z (%):773 (100) [M], 758 (15), 368 (15), 258 (35); HR-EI-MS ber., [C₅₁H₄₈O₅S]: 772,3222, gef.: 772,3203; Elementaranalyse ber. (%) für C₅₁H₄₈O₅S: C 79,24, H 6,26, S 4,15, gef.: C 79,46, H 6,55, S 3,81.

E-Isomer:

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 8,80 (d, ⁴*J*(H,H)=1,4 Hz, 1H; H-C(14)), 7,86-7,81 (m, 1H; H-C(1)), 7,37 (s, 2H; H-C(32), H-C(34)), 7,32 (s, 2H; H-C(20), H-C(22)), 7,31-7,29 (m, 3H; H-C(2), H-C(3), H-C(17)), 7,17 (dd, ³*J*(H,H)=7,6 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,5 Hz, 1H; H-C(16)), 6,81 (d, ⁴*J*(H,H)=2,3 Hz, 2H; H-C(37), H-C(41)), 6,77 (d, ⁴*J*(H,H)=2,4 Hz, 2H; H-C(25), H-C(29)),

6,48 (t, ⁴*J*(H,H)=2,3 Hz, 1H; H-C(39)), 6,46 (t, ⁴*J*(H,H)=2,3 Hz, 1H; H-C(27)), 3,87 (s, 6H; H₃-C(44), H₃-C(45)), 3,86 (s, 6H; H₃-C(48), H₃-C(49)), 3,01 (s, 2H; H₂-C(11)), 2,19 (s, 6H; H₃-C(46), H₃-C(47)), 2,11 ppm (s, 6H; H₃-C(42), H₃-C(43)); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 188,1 (C(7)), 163,4 (C(9)), 161,2 (C(26), C(28), C(38), C(40)), 146,9 (C(12)), 144,0*, 143,8*, 141,4*, 141,0 (C(33)), 140,9*, 140,0 (C(21)), 138,6*, 138,5*, 137,2*, 136,7*, 136,8*, 135,8*, 135,0 (C(3)), 132,7 (C(16)), 132,7*, 129,5 (C(14)), 127,4*, 126,6 (C(32), C(34)), 126,4 (C(20), C(22)), 125,6 (C(2)), 125,4 (C(1)), 124,8 (C(17)), 105,5 (C(37), C(41), C(25), C(29)), 99,6 (C(27)), 99,4 (C(39)), 55,6 (C(44), C(45), C(48), C(49)), 49,4 (C(11)), 49,2 (C(10)), 26,9 (C(50), C(51)), 21,2 (C(46), C(47)), 20,7 ppm (C(42), C(43)); UV-Vis (CHCl₃): $\lambda_{max} (\varepsilon) = 265$ (42600), 336 (12700), 464 nm (7900 L·mol⁻¹·cm⁻¹).

* konnten nicht eindeutig zugeordnet werden

6.11.3 Synthese von (3',5'-Dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)boronsäure (4)



Methode 1: Die Reaktion wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. Verbindung 7 (1,0 Äquiv., 688 mg, 2,14 mmol) wurde in THF (7 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. *Sec*BuLi (1,4 M in *c*-Hex) (1,15 Äquiv., 1,97 mL, 2,46 mml) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei -78 °C für 30 min gerührt. Anschließend wurde B(OMe)₃ (1,2 Äquiv., 286 μ L, 2,57 mmol) tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung bei -78 °C für 15 min und dann bei 20 °C für 30 min. gerührt. HCl_{aq.} (1,0 M, 30 mL) wurde zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 × 100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt (539 mg, 88 %) wurde nicht weiter aufgereinigt und wurde als weißer Feststoff erhalten. Methode 2: Die Reaktion wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. Mg (3,0 Äquiv., 112 mg, 4,61 mmol) und LiCl (1,1 Äquiv., 72 mg, 1,69 mmol) wurde in einem Schlenkkolben mit Rückflusskühler ausgeheizt. 7 (1,0 Äquiv., 494 mg, 1,54 mmol) wurde in THF (9 mL) gelöst und zu den Feststoffen gegeben. Nach der Zugabe weniger Tropfen Dibromethan, wurde 30 min bei 23 °C gerührt. B(OMe)₃ (1,1 Äquiv., 0,19 mL, 1,69 mmol) wurde langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für 12 h bei 23 °C gerührt. Wässrige HCl (2,0 M, 30 mL) wurde zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt (433 mg, 98 %) wurde als weißer Feststoff erhalten und nicht weiter aufgereinigt.

Smp.: 169 °C; ¹H-NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆): $\delta = 7,22$ (s, 2H; H-C(3)), 6,78 (d, ³*J*(H,H)=2,3 *Hz*, 2H; H-C(6)), 6,47 (t, ³*J*(H,H)=2,2 Hz, 1H; H-C(8)), 3,84 (s, 6H; H₃-C(10)), 2,42 (s, 6H; H₃-C(9)) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-*d*₆): $\delta = 162,2$ (C(7)), 144,4 (C(5)), 141,2 (C(4)), 140,4 (C(2)), 138,9 (C(1)), 125,4 (C(3)), 105,8 (C(6)), 99,7 (C(8)), 55,7 (C(10)), 22,5 (C(9)) ppm; IR: $\tilde{\nu} = 3220m$, 3000w, 2940w, 2840w, 2361w, 2338w, 1700w, 1594vs, 1559m, 1456s, 1430s, 1387s, 1352vs, 1267m, 1203s, 1153vs, 1117w, 1064s, 992w, 939w, 925w, 882w, 832m, 755w, 732w, 694w cm⁻¹; HR-ESI-MS ber. [C₁₆H₁₈BO₄⁻]: 285.1304, gef.: 285.1305. 6.11.4 Synthese von 4-Bromo-2-(6-bromo-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1ylidene)benzo[b]thiophen-3(2H)-on (5)



Z - Isomer

E - Isomer

Die Reaktion wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. Die Verbindungen **10** (1,0 Äquiv., 163 mg, 71 mmol) und **12** (1,0 Äquiv., 170 mg, 71 mmol) wurden in je einem Schlenkfinger in CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. BCl₃ (1,0 M in CH₂Cl₂, 5,0 Äquiv., 3,56 mL, 3,56 mmol) wurde zur Lösung von **10** gegeben und sofort zur Lösung von **12** überführt. Es wurde für 30 min bei 20 °C gerührt. Es wurde H₂O (10 mL) langsam zugegeben und mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 95:5) aufgereinigt. Das Produkt **5** (240 mg, 75 %) wurde als gelb-orangener Feststoff erhalten.

Smp.: 189 °C;

Z-Isomer:

 $R_{\rm f} = 0,46$ (*i*-Hex/EtOAc 98:2); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,19$ (d, ⁴*J*(H,H)=1,7 Hz, 1H; H-C(11)), 7,49 (dd, ³*J*(H,H)=8,0, ⁴*J*(H,H)=1,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,0 Hz, 1H; H-C(1 oder 3)), 7,41 (dd, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,0 Hz, 1H; H-C(1 oder 3)), 7,33 (t, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, 1H; H-C(2)), 7,17 (d, ³*J*(H,H)=8,0 Hz, 1H; H-C(14)), 3,0 (s, 2H; H-C(16)), 1,62 (s, 6H; H-C(18)) ppm, ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 185,6$ (C(7)), 162,2 (C(9)), 148,58*, 147,72*, 142,3 (C(12)), 134,6 (C(2)), 134,1 (C(13)), 131,1 (C(1 oder 3)), 130,8 (C(11)), 127,9*, 126,9 (C(14)), 126,4*, 123,0*, 122,7 (C(1 oder 3)), 120,98*, 51,1 (C(16)), 49,4 (C(17)), 25,64 (C(18)) ppm; * konnten nicht eindeutig zugeordnet werden

E-Isomer:

 $R_{\rm f} = 0.32$ (*i*-Hex/EtOAc 98:2); ¹H-NMR (599 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.12$ (d, ⁴J(H,H)=1,6 Hz, 1H; H-C(11)), 7,46 (dd, ³*J*(H,H)=8,0 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,6, 1H; H-C(13)), 7,43 (dd, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, ${}^{4}J(H,H)=1,0$ Hz, 1H; H-C(1 oder 3)), 7,37 (dd, ${}^{3}J(H,H)=7,7$ Hz, ${}^{4}J(H,H)=1,0$ Hz, 1H; H-C(1 oder 3)), 7,32 (t, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, 1H; H-C(2)), 7,14 (d, ³*J*(H,H)=8,0 Hz, 1H; H-C(14)), 2,91 (s, 2H; H-C(16)), 1,48 (s, 6H; H-C(18))ppm; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 185,7 (C(7)), 161,3 (C(9)), 147,2 (C(4 oder 6)), 146,9 (C(15)), 139,9 (C(12)), 134,6 (C(2)), 134,5 (C(13)), 131,5 (C(11)), 130,8 (C(1 oder 3)), 128, (C(5)), 127,5 (C(8)), 126,3 (C(14)), 123,4 (C(4 oder 6)), 122,0 (C(1 oder 3)), 120,3 (C(10)), 49,5 (C(17)), 48,9 (C(16)), 26,7 (C(18)) ppm; IR: $\tilde{\nu} =$ 3322w, 3122w, 3053w, 3015w, 2953m, 2922m, 2852m, 2363w, 2336w, 1941w, 1926w, 1895w, 1772w, 1717w, 1700w, 1664vs, 1574vs, 1560s, 1514vs, 1458s, 1438vs, 1416m, 1405m, 1376m, 1307w, 1272m, 1231vs, 1198m, 1178s, 1159m, 1116m, 1096m, 1071s, 1045s, 1014m, 994m, 974s, 939m, 906m, 886w, 865m, 856m, 844w, 806m, 770vs, 724m, 702w, 678m, 655w cm⁻¹; Elementaranalyse ber. (%) für C₁₉H₁₄Br₂OS: C 50.69, H 3.13, S 7.12; gef.: C 50.80, H 3.24, S 7.15; MS (70 eV): *m/z* (%):450 (10) [*M*], 448 (50), 435 (50), 433 (30), 371 (40), 369 (30), 356 (40), 354 (40), 341 (30), 339 (20), 245 (20); HR-EI-MS ber. [C₁₉H₁₄⁸¹Br₂OS]: 449.9112; gef.: 449.9078; ber. [C₁₉H₁₄⁷⁹Br₂OS]: 447.9132, gef.: 447.9129.

6.11.5 Synthese von 7-Bromo-2-(6-bromo-2,2-dimethly-2,3-dihydro-1H-inden-1yliden)benzothiophen-3(2H)-on (6)



Z - Isomer

E - Isomer

Die Reaktion wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. Die Verbindungen **12** (1,0 Äquiv., 250 mg, 1,09 mmol) und **11** (1,1 Äquiv., 274 mg, 1,19 mmol) wurden in je einem Schlenkfinger in CH₂Cl₂ (1,5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. BCl₃ (1,0 M in CH₂Cl₂, 1,1 Äquiv., 1,2 mL, 1,2 mmol) wurde zur Lösung von **11** gegeben und sofort zur Lösung von **12** überführt. Es wurde für 30 min bei 20 °C gerührt. Es wurde H₂O (10 mL) langsam zugegeben und mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 99:1) aufgereinigt. **6** (314 mg, 66 %) wurde als gelb-orangener Feststoff erhalten.

 $R_{\rm f}$ = 0.45 (*i*-Hex /EtOAc 9:1); Smp.: 179 °C;

Z-Isomer:

¹H-NMR (800 MHz, CDCl₃) δ = 8,31 (d, ⁴*J*(H,H)= 1,7 Hz, 1H; H-C(11), 7,83 (dd, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,1 Hz, 1H; H-C(2)), 7,72 (dd, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,1 Hz, 1H; H-C(2)), 7,72 (dd, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,1 Hz, 1H; H-C(2)), 7,54 (dd, ³*J*(H,H)=8,0 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,7 Hz, 1H; H-C(13)), 7,20 (t, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, 1H; H-C(1)), 7,20 (d, ³*J*(H,H)=8,1 Hz 1H; H-C(14)), 7,16 (d, ³*J*(H,H)=8,0 Hz, 1H; H-C(14)), 3,04 (s, 2H; H-C(16)), 1,63 (s, 3H; H₃-C(18)) ppm; ¹³C-NMR (201 MHz, CDCl₃) δ = 187,4 (C(7)), 163,6 (C(9)), 148,8 (C(15)), 146,2 (C(4)), 142,0 (C(12)), 137,1 (C(2)), 134,4 (C(13)), 133,9 (C(5)), 131,0 (C(11)), 127,0 (C(8)),

126,9*, 126,7*, 126,4*, 126,3 (C(14)), 125,4 (C(6)), 121,1 (C(10)), 117,5* (C(3)), 117,3* (C(3)), 51,0 (C(16)), 49,3 (C(17)), 25,4 (C(18)) ppm;

E-Isomer:

¹H-NMR (800 MHz, CDCl₃) $\delta = 9,24$ (d, ⁴*J*(H,H)=1,7 Hz, 1H; H-C(11)), 7,89 (dd, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,1 Hz, 1H; H-C(2)), 7,50 (dd, ³*J*(H,H)=8,0 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,9 Hz, 1H; H-C(13)), 7,19 (t, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, 1H; H-C(1)), 7,16 (d, ³*J*(H,H)=8,1 Hz, 1H; H-C(14)), 7,16 (d, ³*J*(H,H)=8,0 Hz, 1H; H-C(14)), 7,16 (d, ³*J*(H,H)=8,0 Hz, 1H; H-C(14)), 2,97 (s, 2H; H-C(16)), 1,57 (s, 3H; H₃-C(18)) ppm; ¹³C-NMR (201 MHz, CDCl₃) $\delta = 187,5$ (C(7)), 163,0 (C(9)), 147,2 (C(15)), 145,6 (C(4)), 139,9 (C(12)), 137,2 (C(2)), 134,7 (C(13)), 134,1 (C(5)), 131,7 (C(11)), 128,1 (C(8)), 126,9*, 126,7*, 126,4*, 125,7 (C(6)), 120,2 (C(10)), 117,5* (C(3)), 117,3* (C(3)), 49,5 (C(17)), 49,0 (C(16)), 26,9 (C(18)) ppm.

* konnten nicht eindeutig zugeordnet werden

IR: $\tilde{v} = 3309$ w, 3125w, 3059w, 3027w, 2983w, 2951w, 2920w, 2858w, 2364w, 2337w, 1927w, 1871w, 1815w, 1660vs, 1580s, 1566m, 1519s, 1503s, 1460s, 1452s, 1436s, 1409s, 1375m, 1366m, 1358m, 1306m, 1272m, 1260s, 1220m, 1200w, 1179m, 1167m., 1133m, 1105s, 1079m, 1070m, 1053w, 1037s, 996m, 982m, 953w, 940w, 924w, 900m, 867m, 849m, 814w, 798s, 746vs, 722s, 702w, 683w, 654m cm⁻¹; MS (70 eV): *m/z* (%):450 (100) [*M*], 448 (40), 435 (40), 371 (20), 354 (30), 341 (20); HR-EI-MS ber. [C₁₉H₁₄⁷⁹Br₂O₁S]: 447.9132, gef.: 447.9141; ber. [C₁₉H₁₄⁸¹Br₂O₁S]: 449.9112, gef.: 449.9146.

6.11.6 Synthese von 4-Brom-3',5'-dimethoxy-3,5-dimethyl-1,1'-biphenyl (7)



Die Reaktion wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter N2 als Schutzatmosphäre 2,5-Dibromxylol (1,0 Äquiv., durchgeführt. 750 mg, 2,84 mmol), 3.5-Dimethoxyphenylboronsäure (1,1 Äquiv., 569 mg, 3,13 mmol) und K₂CO₃ (3,0 Äquiv., 1,18 g, 8,52 mmol) wurden in einem Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre gesetzt (3 × Vakuum-N₂). Es wurde 1,2-Dimethoxyethan (11,5 mL) und H₂O (11,5 mL) zugegeben und die Mischung wurde durch Durchblubbern von N2 für 30 min weiter entgast. Pd(PPh3)4 (0,05 Äquiv., 164 mg, 0,14 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 13 h bei 85 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 20 °C abgekühlt und gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (100 mL) wurde zugegeben. Es wurde mit EtOAc (3×250 mL) extrahiert und die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 99:1) aufgereinigt und 7 (751 mg, 82 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

*R*_f = 0.32 (*i*-Hex /EtOAc 99:1); Smp.: 92 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,28 (m, 2H; H-C(3)), 6,66 (d, ⁴*J*(H,H)=2,3 Hz, 2H; H-C(6)), 6,48 (t, ⁴*J*(H,H)=2,3 Hz, 1H; H-C(8)), 3,83 (s, 6H; H₃-C(10)), 2,45 ppm (s, 6H; H₃-C(9); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 161,3 (C(7)), 142,8 (C(5)), 139,9 (C(4)), 138,8 (C(2)), 127,1 (C(3)), 105,5 (C(6)), 99,6 (C(8)), 55,7 (C(10)), 24,2 (C(9)), C(1) nicht sichtbar; IR: $\tilde{\nu}$ = 2996w, 2966w, 2935w, 2843w, 2360w, 2335w, 2102w, 1653w, 1609s, 1588vs, 1573vs, 1453s, 1433s, 1406m, 1383m, 1378m, 1345vs, 1277s, 1246w, 1199vs, 1180m, 1159vs, 1064vs, 1055vs, 1031s, 1015s, 1000m, 991m, 943s, 883m, 849s, 838vs, 808s, 739w, 710w, 692s cm⁻¹; MS (70 eV): *m/z* (%): 322 (100), 320 (100) [*M*], 212 (50), 183 (10), 165 (10), 153 (10), 152 (10); HR-EI-MS ber. [C₁₆H₁₇⁷⁹BrO₂]: 320.0412, gef.:

320.0405; ber. [C₁₆H₁₇⁸¹BrO₂]: 322.0391, gef.: 322.0388; Elementaranalyse (%) für C₁₆H₁₇BrO₂: C 59.83, H 5.33, gef.: C 59.82, H 5.31

6.11.7 Synthese von 4-Bromobenzo[b]thiophen-3(2H)-on (10)



Die Reaktion wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. Die Verbindung **13** (1,0 Äquiv., 2,00 g, 8,1 mmol) wurde in SOCl₂ (9,0 Äquiv., 5,32 mL, 72,8 mmol) gelöst und unter Rückfluss bei 80 °C für 1 h gerührt. Überschüssiges SOCl₂ wurde *in vacuo* bei 50 °C entfernt. Es wurde 1,2-Dichlorethan (15 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. AlCl₃ (7,0 Äquiv., 7,56 g, 56,7 mmol) wurde portionsweise zugegeben und 30 min bei 0 °C und 2 h bei 20 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser geschüttet und mit CH₂Cl₂ (3 × 200 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Die Isomere **10** und **15** (1,67 g, 86 %, gemeinsame Ausbeute von **10** und **15**) konnten teilweise durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O 95:5) voneinander getrennt werden, um reines **10** zu erhalten.

10: $R_{\rm f}$ = 0,40 (*n*Pentan /Et₂O 95:5); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ =7,36–7,26 (m, 2H; H-C(1), H-C(2), H-C(3)), 3,82 (s, 2H; H₂-C(7)) ppm; HR-EI-MS ber. [C₈H₅⁷⁹BrOS]: 227.9244, gef.: 227.9245.

15: $R_f = 0,29$ (*n*Pentan/Et₂O 95:5); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,70-7,49$ (m, 2H; H-C(1), H-C(6)), 7,47-7,17 (m, 1H; H-C(3)), 3,77 (s, 2H; H₂-C(7)) ppm.

6.11.8 7-Brombenzo[b]thiophen-3(2H)-on (11)



Die Reaktion wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. Die Verbindung **14** (1,0 Äquiv., 2,00 g, 8,1 mmol) wurde in SOCl₂ (9,0 Äquiv., 5,32 mL, 72,8 mmol) gelöst und unter Rückfluss bei 80 °C für 1 h gerührt. Überschüssiges SOCl₂ wurde *in vacuo* bei 50 °C entfernt. Es wurde 1,2-Dichlorethan (15 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. AlCl₃ (7,0 Äquiv., 7,56 g, 56,7 mmol) wurde portionsweise zugegeben und 30 min bei 0 °C und 2 h bei 20 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser geschüttet und mit CH₂Cl₂ (3 × 200 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt **11** (1,65 g, 87 %) wurde als leicht orangener Feststoff erhalten.

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 7.77-7.33 (m, 2H; H-C(2), H-C(6)), 7.14 (t, ³*J*(H,H)=7,7 Hz, 1H, H-C(1)), 3.83 (s, 2H; H-C(7)) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 199.6 (C(8)), 164.3 (C(4)), 138.3 (C(2)), 133.2 (C(5)), 126.3 (C(6)), 125.4 (C(1)), 118.9 (C(3)), 34.2 (C(7)) ppm; HRMS (EI⁺) ber.: [C₈H₅BrOS]: 227.9245; gef.: 227.9240.

6.11.9 Synthese von 6-Bromo-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (12)



Die Reaktion wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. Zu einer auf 0 °C abgekühlten Suspension aus Natriumhydrid (4,0 Äquiv., 255 mg, 6,30 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (4,6 mL) wurde 6-Brom-1-indanon (1,0 Äquiv., 337 mg, 1,60 mmol) gegeben und die Mischung 2 h bei 0 °C gerührt. MeI (4,0 Äquiv., 400 μ L, 6,39 mmol) wurde tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C und 20 h bei 20 °C gerührt. H₂O (20 mL) wurde zugegeben und es wurde mit EtOAc extrahiert (3 × 150 mL). Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie aufgereinigt (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 85:15). Das Produkt **12** (336 mg, 88 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

 $R_f = 0.7$ (*i*-Hex/EtOAc 85:15); Smp.: 45 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,88$ (d, ⁴*J*(H,H) = 1,8 Hz, 1H; H-C(6)), 7,69 (dd, ³*J*(H,H) = 8,1 Hz, ⁴*J*(H,H) =1,9 Hz, 1H, H-C(2)), 7,31 (d, ³*J*(H,H) = 8,1 Hz, 1H, H-C(3)), 2,94 (s, 2H, H2-C(7)), 1,24 (s, 6H, H3-C(10), H₃-C(11)) ppm; ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 210,0$ (C(9)), 150,8 (C(4)), 137,7 (C(2)), 137,4 (C(5)), 128,4 (C(9)), 127,6 (C(2)), 121,7 (C(1)), 46,3 (C(8)), 42,6 (C(7)), 25,4 (C(10), C(11)) ppm; IR: $\tilde{\nu} = 3408w$, 3084w, 3060w, 3030w, 2956m, 2923m, 2898w, 2360w, 1931w, 1782w, 1772w, 1710vs, 1640w, 1596m, 1538w, 1466s, 1435s, 1414s, 1380m, 1361m, 1338w, 1288m, 1254s, 1220m, 1189s, 1172vs, 1116s, 1094m, 1052m, 1002m, 912w, 887s, 863m, 818vs, 768s, 727s, 676w, 664w, cm⁻¹; MS (70 eV): m/z (%):238 (40) [M], 223 (70), 141 (40), 129 (20), 116 (90), 102 (10), 89 (40), 75 (10); HR-EI-MS ber. [C₁₁H₁₁⁷⁹BrO]: 237,9993, gef.: 237,9995; ber. [C₁₁H₁₁⁸¹BrO]: 239,9973, gef.: 239,9977.





K₂CO₃ (3,0 Äquiv., 3,87 g, 51,8 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus Bromessigsäure (1,1 Äquiv., 2,64 g, 19 mmol) in Aceton (40 mL) gegeben und 15 min gerührt. 2-Bromthiophenol (1,0 Äquiv., 2,00 mL, 17,3 mmol) wurde zugegeben. Es wurde 20 min bei 0 °C und 3 h bei 20 °C gerührt. Nach dem Einstellen des pH-Wertes auf pH = 2 mittels wässriger HCl (2,0 M) wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 300 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂So₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt **13** (4,35 g, quant.) wurde als weißer Feststoff mit ausreichender Reinheit erhalten.

Smp. 101 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,60 (dd, ³*J*(H,H)=7,9 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,3 Hz, 1H; H-C(3)), 7,37 (ddd, ³*J*(H,H)=7,9, 7,3 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,3 Hz,1H; H-C(1)), 7,30 (dd, ³*J*(H,H)=8,0 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,7 Hz, 1H; H-C(6)), 7,10 (ddd, ³*J*(H,H)=7,9, 7,2 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,6 Hz, 1H; H-C(2)), 3,89 (s, 2H; H₂-C(7)) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 170,1 (C(8)), 137,2 (C(5)), 132,6 (C(3)), 128,3 (C(1)), 126,8 (C(6)), 126,7 (C(2)), 120,8 (C(4)), 34,2 (C(7)) ppm; IR: $\tilde{\nu}$ = 2988w, 2911w, 2688w, 2609w, 2577w, 2499w, 2359w, 1957w, 1917w, 1819w, 1699s, 1600m, 1569m, 1557m, 1449m, 1426vs, 1404m, 1384s, 1315s, 1260m, 1254m, 1230w, 1198vs, 1161m, 1120m, 1108m, 1039w, 1019s, 939w, 899s, 891vs, 851m, 809m, 749vs, 713s, 671m, 668m cm⁻¹; MS (70 eV): *m/z* (%):246 (60) [*M*], 203 (70) [C₇H₆BrS], 201 (70) [C₇H₆BrS], 167 (60) [C₈H₇O₂S], 122 (100), 120 (60), 108 (90); HR-EI-MS ber.. [C₈H₇BrO₂S]: 245.9350, gef.: 245.9347.





K₂CO₃ (3,0 Äquiv., 7,15 g, 51,8 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus Bromessigsäure (1,1 Äquiv., 2,64 g, 19 mmol) in Aceton (40 mL) gegeben und 15 min gerührt. 2-Bromthiophenol (1,0 Äquiv., 2,00 mL, 17,3 mmol) wurde zugegeben. Es wurde 20 min bei 0 °C und 3 h bei 20 °C gerührt. Nach dem Einstellen des pH-Wertes auf pH = 2 mittels wässriger HCl (2,0 M) wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 300 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂So₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. **14** (4,35 g, quant.) wurde als weißer Feststoff.

Smp.: 101 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,60 (dd, ³*J*(H,H)=7,9 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,3 Hz, 1H; H-C(3)), 7,37 (ddd, ³*J*(H,H)=7,9, 7,3 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,3 Hz, 1H; H-C(1)), 7,30 (dd, ³*J*(H,H)=8,0 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,7 Hz, 1H; H-C(6)), 7,10 (ddd, ³*J*(H,H)=7,9, 7,2 Hz, ⁴*J*(H,H)=1,6 Hz, 1H; H-C(2)), 3,89 (s, 2H; H₂-C(7)) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 170,1 (C(8)), 137,2 (C(5)), 132,6 (C(3)), 128,3 (C(1)), 126,8 (C(6)), 126,7 (C(2)), 120,8 (C(4)), 34,2 (C(7)) ppm; IR: $\tilde{\nu}$ = 2988w, 2911w, 2688w, 2609w, 2577w, 2499w, 2359w, 1957w, 1917w, 1819w, 1699s, 1600m, 1569m, 1557m, 1449m, 1426vs, 1404m, 1384s, 1315s, 1260m, 1254m, 1230w, 1198vs, 1161m, 1120m, 1108m, 1039w, 1019s, 939w, 899s, 891vs, 851m, 809m, 749vs, 713s, 671m, 668m cm⁻¹; MS (70 eV): *m/z* (%):246 (60) [*M*], 203 (70) [C₇H₆BrS], 201 (70) [C₇H₆BrS], 167 (60) [C₈H₇O₂S], 122 (100), 120 (60), 108 (90); HR-EI-MS ber. [C₈H₇BrO₂S]: 245.9350, gef. 245.9347.





Die Verbindung **26** (1,0 Äquiv., 500 mg, 1,34 mmol) wurde in SOCl₂ (11 Äquiv., 1,09 mL, 15 mmol) gelöst und für 1 h bei 80 °C unter Rückfluss erhitzt. Das SOCl₂ wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand in 1,2-Dichlorethan (3,75 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und AlCl₃ (9,0 Äquiv., 1,56 g, 11,7 mmol) portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 23 °C für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser geschüttet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×50 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Das Zwischenprodukt (1,0 Äquiv., 476 mg, 1,34 mmol) wurde in Benzol (10 mL) gelöst und zusammen mit **30** (1,0 Äquiv., 293 mg, 1,36 mmol) und wenigen Tropfen Piperidin bei 110 °C für 1 h unter Rückfluss erhitzt und 2 d bei 23 °C gerührt. Es wurde H₂O (90 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3×30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 98:2) aufgereinigt und aus *n*-Heptan kristallisiert. Das Produkt **24** (72 mg, 9,8 %) wurde als gelber Feststoff erhalten.

 R_f = 0,45 (*i*-Hex/EtOAc 95:5), Smp.:232 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8,34 (s, 1H, H-C(9)), 7,83 (d, ⁴J = 2,4 Hz, 1H, H-C(11)), 7,71 (d, ³J = 8,2 Hz, 1H, H-C(2)), 7,51 (dd, ³J = 8,9 Hz, ⁴J = 2,3 Hz, 1H, H-C(13)), 7,25 (d, ³J = 8,2 Hz, 1H, H-C(1)), 6,84 (d, ³J = 8,8 Hz, 1H, H-C(14)),3,91 (s, 3H, H-C(16)) ppm; ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 187,2 (C(8)), 158,3 (C(15)), 155,5 (C(4),143,9 (C(2)), 134,8 (C(13)), 132,7 (C(1)), 132,4 (C(11)), 132,2 (C(7)), 129,4 (C(5)), 128,9 (C(9)), 125,3 (C(10)), 123,6 (C(6)), 113,3 (C(12)),113,0 (C(14)), 89,9 (C(3)), 56,1 (C(16)) ppm; IR: $\tilde{\nu}$ = 2956w, 2918s, 2850m, 1869w, 1690s, 1580s,1549s, 1476vs,

1460m, 1432vs, 1403m, 1377w, 1336m, 1281m, 1258vs, 1228s, 1210s, 1194m, 1174m, 1129vs, 1106vs, 1089vs, 1050vs, 1016vs, 934s, 904w, 891w, 868w, 823s, 802vs, 793vs, 770s, 721w, 670w; HR-EI-MS ber. [C₁₆H₉⁷⁹Br₂IO₂S]: 549,7735, gef.: 549,7722.

6.11.13 Synthese von 4-Brom-2-(5-brom-2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzyliden)-7chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on (25)



Die Verbindung **27** (1,0 Äquiv., 640 mg, 2,27 mmol) wurde in SOCl₂ (9,0 Äquiv., 1,5 mL, 20,7 mmol) gelöst und für 1 h in bei 80 °C unter Rückfluss erhitzt. Das SOCl₂ wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand in CH₂Cl₂ (4 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und AlCl₃ (5,3 Äquiv., 1,61 g, 12,1 mmol) portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 23 °C für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser geschüttet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4 × 100 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Das Zwischenprodukt (1,0 Äquiv., 589 mg, 2,27 mmol) wurde in Benzol (25 mL) gelöst und zusammen mit **31** (1,0 Äquiv., 411 mg, 1,73 mmol) und wenigen Tropfen Piperidin bei 110 °C für 1 h unter Rückfluss erhitzt und 18 h bei 23 °C gerührt. Es wurde H₂O (30 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (4 × 120 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 95:5) aufgereinigt und aus *n*-Heptan kristallisiert. Das Produkt **25** (737 mg, 64 %) wurde als gelber Feststoff erhalten.

Z-Isomer:

Smp.: 186 °C zers.; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8,31 (s, 1H, H-C(9)), 7,86 (d, ⁴*J* = 2,3 Hz, 1H, H-C(11)), 7,52 (dd, ³*J* = 8,8 Hz, ⁴*J* = 2,4 Hz, 1H, H-C(13)), 7,45 (d, ³*J* = 8,3 Hz, 1H, H-C(1)), 7,40 (d, ³*J* = 8,3 Hz, 1H, H-C(2)), 7,00 (d, ³*J* = 8,8 Hz, 1H, H-C(14)), 4,80 (d, ⁴*J* = 2,4 Hz, 1H, H-C(14)), 4,80 (d, ⁴*J* = 2,80 (d, ⁴*J*

Hz, 2H, H-C(16)),2,56 (t, ${}^{4}J = 2,4$ Hz, 1H, H-C(18)) ppm; 13 C-NMR (150 MHz, CDCl₃, Z-Isomer): $\delta = 188,9, 186,0$ (C(8)), 183,8, 166,9, 156,1 (C(15)), 154,9, 148,5 (C(4)), 148,2, 145,8, 134,6 (C(2)), 134,5 (C(13)),134,3, 134,1, 133,5, 133,0, 132,6 (C(11)), 132,5, 132,2 (C(1)), 131,7, 131,4, 130,2,129,1 (C(5)), 128,8, 128,7 (C(9)), 128,2 (C(3)), 126,0 (C(10)), 125,1, 121,5 (C(6)),41 121,2, 114,7 (C(14)), 114,4 (C(12)), 113,9, 113,6, 99,4, 89,0, 77,5 (C(17)),76,8 (C(18)), 57,9, 56,7 (C(16)), 38,9, 34,9, 28,5 ppm; IR: $\tilde{\nu} = 3362$ w, 3309w, 3064w, 3034w, 2927w,2360w, 2338w, 2124w, 1889w, 1858w, 1805w, 1760w, 1731w, 1690s, 1582m, 1557m, 1549m, 1472m, 1441s, 1402w, 1350w,1322w, 1289m, 1278w, 1266m, 1254m, 1234w, 1209s, 1186m, 1174m, 1134s, 1090m, 1056s, 1010s, 940m, 927m, 904m, 870w, 855w, 818s, 803vs, 770s, 744w, 720w, 684m, 667s; HR-EI-MS ber. [C1₈H9⁷⁹Br₂ClO₂S]: 481,8379, gef.: 487,8368, ber. [C1₈H9⁷⁹Br⁸¹BrClO₂S]: 483,8359, gef.: 483,8338, ber. [C1₈H9⁸¹Br₂ClO₂S]: 485,8338, gef.: 485,8322.

6.11.14 Synthese von 5-Brom-2-iodphenylmercaptoessigsäure (26)



Eine Lösung aus Ethyl-2-mercaptoacetat (1,2 Äquiv., 2,2 mL, 20 mmol) und K₃PO₄ (1,2 Äquiv., 4,22 g, 19,9 mmol) in DMF (30 mL) wurde bei 23 °C für 10 min gerührt. Es wurde **28** (1,0 Äquiv., 5 g, 16,6 mmol) zugegeben und für 18 h bei 23 °C gerührt. Nach der Zugabe von wässriger NaOH Lösung (60 mL, 2 M) wurde für 2 h bei 23 °C gerührt. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde mit konz. wässriger HCl auf pH = 1 eingestellt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 300 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässriger NaOH Lösung (3 × 150 mL, 2,0 M) extrahiert und mit konz. wässriger HCl augesäuert (pH = 1). Das Produkt wurde abfiltriert und *in vacuo* getrocknet. Die Verbindung **26** (1,79 g, 29 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

Smp.: 230-235 °C zers., ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,66 (d, ³*J*=8,4 Hz, 1H C-H(2)), 7,46 (d, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(5)), 7,05 (dd, ³*J*=8,4 Hz, ⁴*J*=2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 3,72 (s, 1H, C-H(5)), 7,05 (s, 1H, C-H(5)), 7

H(7)) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 173,3$ (C(8)), 141,9 (C(4)), 141,0 (C(2)), 131,2 (C(5)), 131,0 (C(1)), 123,3 (C(6)), 97,8 (C(3)), 36,2 (C(7)) ppm, IR: $\tilde{\nu} = 3445$ w, 3092w, 3047w, 2915w, 2850w, 2678w, 2545w, 1873w, 1683s, 1604w, 1573m, 1552s, 1540s, 1433vs, 1407m, 1383s, 1366s, 1356s, 1311vs, 1266m, 1250m,1213m, 1196s, 1133m, 1109w, 1097m, 1090m, 1070m, 1001vs, 948w, 919m, 908m, 888m, 860w, 847m, 838m,799s, 764s, 720w, 675w, 657w; HR-ESI-MS ber. [C₈H₆⁷⁹BrIO2S⁺]: 370,8244, gef.:370,8259, ber. [C₈H₆⁸¹BrIO2S⁺]: 372,8223, gef.:372,8238.

6.11.15 Synthese von 5-Brom-2-chlorphenylmercaptoessigsäure (27)



Eine Lösung aus Ethyl-2-mercaptoacetat (1,2 Äquiv., 2,43 g, 11,5 mmol) und K_3PO_4 (1,2 Äquiv., 2,43 g, 11,5 mmol) in DMF (10 mL) wurde bei 23 °C für 10 min gerührt. Es wurde **29** (1,0 Äquiv., 2,00 g, 9,6 mmol) zugegeben und für 18 h bei 23 °C gerührt. Nach der Zugabe von wässriger NaOH Lösung (100 mL, 2 M) wurde für 2 h bei 23 °C gerührt. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde mit konz. wässriger HCl auf pH = 1 eingestellt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 200 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässriger NaOH Lösung (3 × 150 mL, 2,0 M) extrahiert und mit konz. wässriger HCl auf pH = 1. Die Verbindung 27 (1,23 g, 46,4 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

Smp.: 126 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7,51 (d, ⁴*J* = 2,1 Hz, 1H, H-C(5)),7,30 (dd, ³*J* = 8,5 Hz, ⁴*J* = 2,0 Hz, 1H, H-C(1)), 7,25 (d, ³*J* = 8,4 Hz, 1H, H-C(2)), 3,74 (s, 2H, H-C(7)) ppm; ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 174,2 (C(8)), 136,1 (C(4)), 133,1 (C(3)),132,0 (C(5)), 131,2 (C(2)), 130,9 (C(1)), 121,0 (C(6)), 34,9 (C(7)) ppm; IR: $\tilde{\nu}$ = 3095w, 2994w, 2954w, 2902w, 2713w, 2682w, 2571w, 2486w, 2108w, 1885w, 1825w, 1703vs, 1568m, 1546w,

1480w, 1445s, 1418s, 1384m, 1368m, 1300s, 1268m, 1252m, 1238w, 1195vs, 1147m, 1125m, 1114m, 1092m, 1070w, 946w, 913w, 900s, 884s, 840s, 800vs, 780s, 682s, 662m; HR-EI-MS ber. [C₈H₆⁷⁹BrClO₂S]: 279,8960, gef.: 279,8972, ber. [C₈H₆⁸¹BrClO₂S]: 281,8940, gef.: 281,8967.

6.11.16 Synthese von 5-Brom-2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzaldehyd (31)



5-Brom-2-hydroxybenzaldehyd (1,0 Äquiv., 1,00 g, 4,97 mmol) und K₂CO₃ (1,2 Äquiv., 824 mg, 5,96 mmol) wurden in DMF (10 mL) gelöst. Es wurde 15 min bei 23 °C gerührt und dann 3-Brompropin (1,1 Äquiv., 650 mg, 5,46 mmol) zugegeben. Es wurde 23 h bei 23 °C gerührt. Nach der Zugabe von H₂O (30 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O (3×50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Das Produkt **31** (1,01 g, 84 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

 $R_f = 0,5$ (*i*-Hex/EtOAc 9:1), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 10,38$ (s, 1H, C-H(7)), 7,94 (d, ⁴J = 2,6 Hz, 1H, C-H(2)), 7,64 (dd, ³ $J = 8,9, ^4J = 2,6$ Hz, 1H, C-H(4)), 7,03 (d, ³J = 8,9 Hz, 1H, C-H(5)), 4,82 (d, ⁴J = 2,4 Hz, 2H, C-H(8)), 2,59 (t, ⁴J = 2,4 Hz, 1H, C-H(10)) ppm; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 188,2$ (C(7)), 158,73 (C(3)), 138,2 (C(4)), 131,3 (C(3)), 126,9 (C(1)), 115,5 (C(5)), 114,7 (C(6)), 77,23(C(9)), 77,1 (C(8)), 56,8 (C(10)) ppm; HR-EI-MS ber. [C₁₀H₇⁷⁹BrO₂]: 237,9629; gef.: 237,9627. 6.11.17 Synthese von 4-bromo-2-(6-bromo-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1ylidene)-7-methylbenzo[b]thiophen-3(2H)-on (32)



Die Reaktion wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. 4-Bromo-7-methylbenzo[b]thiophen-3(2H)-on (1,0 Äquiv., 300 mg, 1,23 mmol) und **12** (1,1 Äquiv., 324 mg, 1,36 mmol) wurden in je einem Schlenkfinger in CH₂Cl₂ (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. BCl₃ (1,0 M in CH₂Cl₂, 1,1 Äquiv., 1,36 mL, 1,36 mmol) wurde zur Lösung von 4-Bromo-7-methylbenzo[b]thiophen-3(2H)-on gegeben und sofort zur Lösung von **12** überführt. Es wurde für 30 min bei 20 °C gerührt. Es wurde H₂O (10 mL) langsam zugegeben und mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 95:5) aufgereinigt. **32** (60 mg, 10 %) wurde als gelb-orangener Feststoff erhalten.

 R_f = 0,42 (*i*-Hex/EtOAc 95:5); ¹H-NMR (599 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8,28 (d, ⁴J = 1,7 Hz, 1H, C-H(11)), 7,54 (dd, ³J = 8,0, ⁴J = 1,7 Hz, 1H, C-H(13)), 7,39 (d, ³J = 7,9 Hz, 1H, C-H(1)), 7,24 (d, ³J = 7,9, 1H, C-H(1)), 7,21 (dd, ³J = 7,9, ⁴J = 0,9 Hz, 1H, C-H(2)), 3,04 (s, 2H, C-H(16)), 2,38 (s, 3H, C-H(19)), 1,62 ppm (s, 6H, C-H(18)); ¹³C-NMR (151 MHz, CD₂Cl₂) δ = 186,5 (C(7)), 162,6 (C(9)), 149,1*, 147,8 (C(4)), 142,8*, 135,4 (C(2)), 134,4 (C(13)), 132,7 (C(5)), 131,4 (C(1)), 130,9 (C(11)), 127,9 (C(6)), 127,4 (C(14)), 121,1*, 119,7 (C(3)), 51,3 (C(16)), 49,6 (C(17)), 25,7 (C(18)), 18,6 ppm (C(19)); IR: $\tilde{\nu}$ = 3019w, 2946w, 2920w, 2853w, 2360w, 1884w, 1669vs, 1589w, 1562s, 1511s, 1454vs, 1434s, 1405m, 1380m, 1292m,

1270m, 1249m, 1220s, 1171m, 1146w, 1070s, 981m, 915m, 893s, 844m, 796s, 783s, 750w, 726w; HR-EI-MS ber. $[C_{20}H_{16}^{79}Br^{81}BrO^{32}S]$: 463,9268; gef.: 463,9262, ber. $[C_{20}H_{16}^{79}Br_2O^{32}S]$: 461,9289; gef.: 461,9280.

6.11.18 Synthese von O-(5-bromo-2-methylphenyl) dimethylcarbamothioat (34)



Die Verbindungen **33** (1,0 Äquiv., 500 mg, 2,67 mmol), Dimethylthiocarbamoylchlorid (1,25 Äquiv., 409 mg, 3,34 mmol), NEt₃ (2,0 Äquiv., 0,56 mL, 5,35 mmol) und 4-DMAP (1,0 Äquiv., 327 mg, 2,67 mmol) wurden in 1,4-Dioxan (11 mL) gelöst und 18 h bei 95°C gerührt. Es wurde wässrige gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Das Produkt **34** (649 mg, 89 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

 $R_f = 0,38$ (SiO2, *i*-Hex/EtOAc 9:1), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,29$ (dd, ³J = 8,1 Hz, ${}^4J = 2,0$ Hz, 1H, C-H(1)), 7,16 (d, ${}^4J = 2,0$ Hz, 1H, C-H(5)), 7,10 (dd, ${}^3J = 8,2$ Hz, 1H, C-H(2)), 3,46 (s, 3H, C-H(9 oder 10)), 3,35 (s, 3H, C-H(9 oder 10)), 2,15 (s, 3H, C-H(7)) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 186,7$ (C(8)), 152,9 (C(4)), 132,13 (C(2)), 130,3 (C(3)), 129,2 (C(1)), 126,5 (C(5)), 119,0 (C(6)), 43,5 (C(9 oder 10)), 38,8 (C(9 oder 10)), 16,2 (C(7)) ppm; HR-EI-MS ber. [C₁₀H₁₂⁷⁹BrNO³²S]: 272,9823; gef.: 272,9818 6.11.19 Synthese von S-(5-bromo-2-methylphenyl) dimethylcarbamothioate (35)



Die Verbindung **34** (1,0 Äquiv., 2 g, 7,28 mmol) wurde in Tetradecan (20 mL) gelöst und für 30 h bei 300 °C unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Das Produkt **35** (1,978 g, 99 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0,38 (SiO2, *i*-Hex/EtOAc 9:1), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,63 (d, ⁴J = 2,1 Hz, 1H, C-H(5)), 7,42 (dd, ³J = 8,2 Hz, ⁴J = 2,2 Hz, 1H, C-H(1)), 7,16 (dd, ³J = 8,2 Hz, 1H, C-H(2)), 3,11 (s, 3H, C-H(10)), 3,02 (s, 3H, C-H(9)), 2,35 (s, 3H, C-H(8)) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 165,8 (C(8)), 142,2 (C(3)), 139,3 (C(5)), 132,9 (C(1)), 131,9 (C(2)), 130,3 (C(4)), 119,2 (C(6)), 37,2 (C(9,10)), 20,7 (C(8)) ppm; IR: $\tilde{\nu}$ = 3755w, 3482m, 3449m, 2924m, 2854m, 2374w, 1577w, 1458s, 1452s, 1438m, 1420m, 1395m, 1376m, 1317s, 1282s, 1211vs, 1187vs, 1113vs, 1012s, 995m, 919m, 874vs, 802vs, 745w, 721 cm⁻¹(w); HR-EI-MS ber. [C₁₀H₁₂⁷⁹BrNO³²S]: 272,9823; gef.: 272,9813.





Die Verbindungen **35** (1,0 Äquiv., 1,97 g, 7,19 mmol) und KOH (8,0 Äquiv., 3,23 g, 57,5 mmol) wurden in MeOH (177 mL) gelöst und unter N₂-Atmosphäre für 2 h bei 80 °C unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 20 °C abgekühlt und Bromessigsäure (1,1 Äquiv., 1,098 g, 7,9 mmol) zugegeben. Es wurde für 3 h gerührt. Es wurde mit wässriger HCl (2,0 M) angesäuert und die wässrige Phase mit EtOAc (3×150 mL) extrahiert. Das Produkt **36** (1,84 g, 98%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,46$ (d, ⁴J = 2,0 Hz, 1H, C-H(5)), 7,26 (dd, ³J = 8,3 Hz, ⁴J = 1,7 Hz, 1H, C-H(1)), 7,05 (d, ³J = 8,0 Hz, 1H, C-H(2)), 3,68 (s, 2H, C-H(8)), 2,35 (s, 3H, C-H(7)) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 175,1$ (C(9)), 137,09 (C(3)), 136,10 (C(4)), 131,84 (C(2)), 131,40 (C(5)), 130,03 (C(1)), 120,03 (C(6)), 35,66 (C(10)), 19,97 (C(7)) ppm; IR: $\tilde{\nu} = 2927m$, 2682m, 2579m, 2374m, 1702vs, 1580m, 1413s, 1375m, 1303vs, 1283s, 1662m, 1207m, 1189vs, 1092m, 1060s, 1038m, 990m, 897s, 839m, 809s, 797vs, 703m, 690w, 662 cm⁻¹(m); HR-EI-MS ber. [C₂₀H₁₆⁷⁹Br⁸¹BrO³²S]: 463,9268; gef.: 463,9262, ber. [C₉H₉⁷⁹BrO₂³²S]: 259,9507; gef.: 259,9491.

6.11.21 Synthese von 7,7'-((Ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(1Hisochromeno[6,5,4-def]isoquinolin-1,3,6,8(7H)-tetraon (37)



Die Verbindung **38** (2,0 Äquiv., 500.4 mg, 1.86 mmol) wurde in einer wässrigen KOH-Lösung (9,0 M, 100 mL) suspendiert und für 1 h gerührt. Die Lösung wurde mit H₃PO₄ (1,0 M) auf pH = 6 eingestellt. Es wurde **39** (1,0 Äquiv., 137.9 mg, 0.93 mmol) in H₂O (5 mL) gelöst und über 2 h hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bei 100 °C, 15 Std. bei 90 °C und 8 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 20 °C wurde mit Essigsäure (2.5 mL) angesäuert und für 30 min gerührt. Der Suspension wurde Essigsäureanhydrid (70 mL) hinzugefügt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde für weitere 15 h bei 110 °C gerührt und erneut für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt und abfiltriert. Der Filterrückstand wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) gewaschen und für 12 h bei 50 °C *in vacuo* getrocknet. Das Rohprodukt **38** (338,9 mg, 0,523 mmol, 56%) wurde als graugrünlicher Feststoff erhalten und nicht weiter aufgereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,90 - 8,76$ (m, 8H, C-H(4,5)), 4,56 - 4,40 (m, 4H, C-H(10)), 4,03 - 3,92 (m, 4H, C-H(9)), 3,89 ppm (s, 4H, C-H(11)), ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta =$ 163,58 (C(8)), 161,71 (C(1)), 159,88 (C(5)), 133,87 (C(2)), 132,12 (C(4)), 128,95 (C(6)), 127,41 (C(7)), 122,92 (C(3)), 69,65 (C(11)), 68,03 (C(10)), 39,65 ppm (C(9)), IR: $\tilde{\nu} = 3082$ w, 2869w, 2361w, 1788m, 1768m, 1708m, 1669s, 1580m, 1516w, 1448w, 1368w, 1329m, 1282m, 1238s, 1189m, 1145m, 1126m, 1107m, 1054w, 1031s, 952w, 880m, 808w, 781vs, 705m, HRMS (EI⁺) ber. [C₃₄H₂₀N₂O₁₂⁺]: 648,1016; gef.: 648,1036,

6.11.22 Synthese von substituierten 3-(R-oxy)anilinen (40) (41) (42)



Die Verbindungen 44, 45 oder 46 wurden in TFA (5 mL) gelöst und für 12 h gerührt. Es wurde wässrige gesättigte K_2CO_3 (25 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O (2 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂) aufgereinigt.

Tabelle 29: Laufmittelgemische für die Säulenchromatographie und erhaltene Ausbeuten in den Synthesen von 40, 41 und 42.

	40	41	42
Laufmittelgemisch	<i>i</i> -Hex/EtOAc (99:1)	<i>i</i> -Hex/EtOAc (99:1)	<i>i</i> -Hex/EtOAc (8:2)
Ausbeute	71 mg (68 %)	15 mg (26 %)	51 mg (78 %)

40: $R_f = 0,39$ (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 8:2); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,05$ (t, ³J = 8,0 Hz, 1H, C-H(5)), 6,32 (ddd, ³J = 16,2 Hz, ⁴J = 7,9 Hz, ⁴J = 2,3 Hz, 2H, C-H(6)), 6,27 (t, ³J = 2,2 Hz, 1H,C-H(4)), 6,05 (ddt, ³J = 17,2 Hz, ⁴J = 10,6 Hz, ⁴J = 5,3 Hz, 1H, C-H(4)), 5,40 (dt, ³J = 17,3 Hz, ⁴J = 1,6 Hz, 1H,C-H(9)), 5,27 (dd, ³J = 10,5 Hz, ³J = 1,4,1H, C-H(8)), 4,49 (dt, ³J = 5,3 Hz, ⁴J = 1,5 Hz, 1H, C-H(7)), 3,08 (s, 2H, NH₂) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 159,8$ (C(1)), 147,7 (C(3)), 133,5 (C(8)), 130,1 (C(5)), 117,5 (C(9)), 108,1 (C(4)), 104,8 (C(6)), 101,9 (C(2)), 68,7 (C(7)) ppm; IR: $\tilde{\nu} = 3455$ w(br), 3370 w(br), 3220w, 3023w, 2921w, 2867w, 2362w, 1597vs, 1493vs, 1459m, 1423m, 1363w, 1330m, 1286s, 1184vs, 1153vs, 1110m, 1024s, 992s, 924s, 831s, 760vs, 720m, 686vs; HR-EI-MS ber. [C₉H₁₁NO⁺]: 149,0841; gef.: 149.0832; **41**:R_f = 0.42 (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 99:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,20 (s, 1H, C-H(5)), 7,00 (s, 1H, C-H(2)), 6,73 (dd, ³*J* = 8,3 Hz, ⁴*J* = 2,4 Hz, 1H, C-H(4)), 6,68 (dd, ³*J* = 7,9 Hz, ⁴*J* = 1,4 Hz, 1H C-H(6)), 6,44-6,60 (m, 1H, N-H), 5,96 – 5,82 (m, 1H, C-H(9)), 5,21- 5,09 (m, 1H, C-H(10)), 5,08 (s, 1H, C-H(10)), 4,01 (t, ³*J* = 6,7 Hz, 2H, (C-H(7)), 2,54 (q, ³*J* = 7,0 Hz, 2H, C-H(8)) ppm; IR: $\tilde{\nu}$ = 3455w, 3374w, 3076w, 2924m, 2870w, 2361w, 1725w, 1600vs, 1496s, 1465m, 1387w, 1331w, 1289m, 1160vs, 1188vs, 1082 (s, br), 1038s, 991m, 916m, 832m, 803m, 761s, 687s. HR-EI-MS ber. [C₁₀H₁₃NO⁺]: 163.0997; gef.: 163.1007;

42:R_f = 0,51 (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 8:2);¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,07 (t, ³*J* = 8,0 Hz, 1H, C-H(5)), 6,41–6,36 (m, 2H, C-H(2,4)), 6,35 (t, ³*J* = 2,2 Hz, 1H, C-H(6)), 5,83 (ddt, ³*J* = 16,9 Hz, ³*J* = 10,2 Hz, ⁴*J* = 6,6 Hz, 1H, C-H(10)), 5,04 (ddd, ³*J* = 17,1 Hz, ⁴*J* = 3,4 Hz, ⁴*J* = 1,6 Hz, 1H, C-H(11)), 4,97 (ddd, ³*J* = 10,2 Hz, ⁴*J* = 2,8 Hz, ⁴*J* = 1,7 Hz, 1H, C-H(11)), 3,91 (t, ³*J* = 6,4 Hz, 2H, C-H(7)), 3,59 (br s, NH₂) 2,24–2,16 (m, 2H, C-H(9)), 1,88–1,77 (m, 2H, C-H(8)) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 160,3 (C(3)), 137,9 (C(10)),130,3 (C(5)), 130,2 (C(1)), 115,2 (C(11)), 108,9 (C(4)), 106,3 (C(2)), 102,6 (C(6)), 67,1 (C(7)), 32,2 (C(9))), 28,4 (C(8)) ppm; IR: $\tilde{\nu}$ = 3374w, 2925w, 2873w, 2616 (w, br), 2361w, 1674m, 1599vs, 1495vs, 1464m, 1391w, 1330w, 1286m, 1185vs, 1156vs, 1022m, 993m, 913m, 835s, 799m, 765s, 722s 685vs; HR-EI-MS ber. [C₁₁H₁₅NO⁺]: 177,1154; gef.: 173,01.

6.11.23 Synthese von substituierten N-Boc-3-(R-oxy)anilinen (44) (45) (46)



Die Verbindung 40, 41 und 42 Bromalken und K₂CO₃ wurden in MeCN (2,4 mL) für 6 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand in CH₂Cl₂ (80 mL) aufgenommen und mit H₂O (50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das substituierte *N*-Boc-3-(R-oxy)anilin erhalten. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung sofort weiterverwendet.

	44	45	46
N-Boc-3-Aminophenol	80 mg (1,0 Äquiv.)	80 mg (1,0 Äquiv.)	80 mg (1,0 Äquiv.)
Bromalken	87 mg (1,9 Äquiv.)	123 mg (2,5 Äquiv.)	109 mg (2,0 Äquiv.)
K ₂ CO ₃	258 mg (5,0 Äquiv.)	258 mg (5,0 Äquiv.)	258 mg (5,0 Äquiv.)
MeCN	2,4 mL	2,4 mL	2,4 mL
Ausbeute	176 mg (98%)	Nicht bestimmt	87 mg (87%)

Tabelle 30: Einwaagen und verwendete Äquivalente für die Synthese von 44, 45 und 46.

¹H-NMR (44) (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,16$ (t, ³*J*=8,2 Hz, 1H, C-H(5)), 7,12 (s, 1H, C-H(2)), 6,83 (dd, ³*J*=8,0 Hz, ⁴*J* = 1,4 Hz, 1H, C-H(4)), 6,60 (dd, ³*J* = 8,2 Hz, ⁴*J* = 2,3 Hz, 1H, C-H(6)), 6,45 (s, 1H, N-H), 6,05 (ddt, ³*J* = 17,1 Hz, ³*J* = 10,5 Hz, ³*J* = 5,3 Hz, 1H, C-H(8)), 5,41 (ddd, ³*J* = 17,3, ⁴*J* = 3,0, ⁴*J* = 1,4, 1H, C-H(9)), 5,27 (dd, ³*J* = 10,5 Hz, ⁴*J* = 1,3 Hz, 1H), 4,53 (dt, ³*J* = 5,3 Hz, ⁴*J* = 1,4 Hz, 2H, C-H(7)), 1,51 (s, 9H, Boc) ppm.

¹H-NMR (**45**) (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,15$ (t, ³J = 8,1 Hz, 1H, C-H(5)), 7,11 (s, 1H, C-H(2)), 6,80 (dd, ³J = 8,0 Hz, ⁴J = 1,4 Hz, 1H, C-H(4)), 6,58 (dd, ³J = 8,2 Hz, ⁴J = 2,4 Hz, 1H C-H(6)), 6,44 (s, 1H, N-H), 5,89 (ddt, ³J = 17,0 Hz, ³J = 10,3 Hz, ⁴J = 6,7 Hz, 1H, C-H(9)), 5,16 (dd, ³J = 17,2 Hz, ⁴J = 1,6 Hz, 1H Hz, C-H(10)), 5,09 (dd, ³J = 10,3 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, 1H, C-H(10)), 4,01 (t, ³J = 6,7 Hz, 2H, (C-H(7)), 2,52 (q, ³J = 6,7 Hz, 2H, C-H(8)), 1,51 (s, 9H, Boc) ppm.

¹H-NMR (**46**) (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,15$ (t, ³J = 8,1 Hz, 1H, C-H(5)), 7,11 (s, 1H, C-H(2))), 6,81 (dd, ³J = 8,0 Hz, ⁴J = 1,3 Hz, 1H, C-H(4)), 6,57 (ddd, ³J = 8,3 Hz, ⁴J = 2,4 Hz, ⁴J = 0,8 Hz, 1H, C-H(6)), 6,54 (s, 1H, NH), 5,85 (ddt, ³J = 16,9 Hz, ³J = 10,2 Hz, ⁴J = 6,6 Hz, 1H, C-H(10)), 5,06 (ddd, ³J = 17,1, ⁴J = 3,5, ⁴J = 1,6, 1H, C-H(11)), 4,99 (ddd, ³J = 10,2 Hz, ⁴J = 3,1 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, 1H, C-H(11)), 3,96 (t, ³J = 6,4 Hz, 2H, C-H(7)), 2,27 – 2,17 (m, 2H, C-H(9)), 1,91 – 1,81 (m, 2H, C-H(8)), 1,52 (s, 8H, Boc) ppm. 6.11.24Synthese von 7,7' ((ethan 1,2 diylbis(oxy))bis(ethan 2,1 diyl)) bis(2 (3(allyloxy)phenyl) benzo[Imn][3,8]phenan-throlin-1,3,6,8(2H,7H)tetraon) (47)



Die Verbindungen **40** (2,2 Äquiv., 11 mg, 0,062 mmol) und **37** (1,0 Äquiv., 18 mg, 0,028 mmol) wurden unter Schutzgas (N₂) in einen ausgeheizten Schlenkkolben in DMF (5 mL) gelöst. Die Suspension wurde für 8 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde auf 20 °C abgekühlt und abfiltriert. Der Filterrückstand wurde mit Et₂O (20 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde *in vacuo* entfernt. Es wurde ein brauner viskoser Rückstand erhalten. Dieser wurde in CHCl₃ gelöst und tropfenweise *n*-Heptan hinzugegeben, bis ein Feststoff beginnt auszufallen. Der Feststoff wurde mittels Spritzenfilter (Porengröße 0,2 µm) vom Lösungsmittel getrennt und dem Lösungsmittel wurde weiter *n*-Heptan hinzugetropft. Der nun entstandene Rückstand wurde mittels Spritzenfilter (Porengröße 0,2 µm) vom Lösungsmittel separiert und vom Filter mittels CHCl₃ eluiert. Das CHCl₃ wurde *in vacuo* entfernt, wobei **47** als eine braune, viskose Flüssigkeit (25 mg, 0,027 mmol, 56 %) erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,81 - 8,61$ (m, 8H, Ar-H (C(12, 14)), 7,10 - 7,03 (m, 2H, C(5)), 6,94 - 6,85 (m, 2H, C(9)),6,13 - 5,98 (m, 2H, C(7)), 5,30 (dt, ³*J* = 10,6 Hz, ⁴*J* = 2,1 Hz, 2H, C(2)), 4,58 (dd, ³*J* = 7,6, 3,6 Hz, 4H, C(3)), 4,43 - 4,30 (m, 8H, C(18, 19)), 3,67 (s, 4H, C(3)), 4,44 - 4,44

C(20)) ppm, HR-ESI-MS ber. $[C_{52}H_{38}N_4O_{12} + NH_4^+]$: 928.2829; gef.:928.2829; ber. $[C_{52}H_{38}N_4O_{12} + Na^+]$: 933.2378; gef.: 933.2384

6.11.25Synthese von 7,7' ((Ethan 1,2 diylbis(oxy))bis(ethan 2,1 diyl))bis(2 (3 (pent 4 en 1 yloxy)phenyl)benzo[Imn][3,8] phenan-throlin-1,3,6,8(2H,7H)tetraon) (48)



Die Verbindungen **42** (2,2 Äquiv., 11 mg, 0.062 mmol) und **37** (1,0 Äquiv., 18 mg, 0,028 mmol) wurden unter Schutzgas (N₂) in einen ausgeheizten Schlenkkolben in DMF (5 mL) gelöst. Die Suspension wurde für 8 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde auf 20 °C abgekühlt und abfiltriert. Der Filterrückstand wurde mit Et₂O (20 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde *in vacuo* entfernt. Es wurde ein brauner viskoser Rückstand erhalten. Dieser wurde in CHCl₃ gelöst und tropfenweise *n*-Heptan hinzugegeben, bis ein Feststoff beginnt auszufallen. Der Feststoff wurde mittels Spritzenfilter (Porosität 0,2 µm) vom Lösungsmittel getrennt und dem Lösungsmittel wurde weiter *n*-Heptan hinzugetropft. Der nun entstandene Rückstand wurde mittels Spritzenfilter (Porosität 0,2 µm) vom Lösungsmittel separiert und vom Filter mittels CHCl₃ eluiert. Das CHCl₃ wurde *in vacuo* entfernt, wobei **48** als eine braune, viskose Flüssigkeit (0,7 mg, 7 µmol, 3 %) erhalten wurde.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,82 - 8,67$ (m, 8H, C-H (C(15, 16)), 7,48 - 7,41 (m, 2H, C(10)), 7,04 (m, 2H, C(7)), 6,92 - 6,87 (m, 2H, C(11)), 6,81 (dd, ${}^{3}J = 5,4, {}^{4}J = 3,3$ Hz, 4H), 5,85 (m 2H, C(9)), 5,37 - 5,29 (m, 2H, C(2)), 4,39 (dt, ${}^{3}J = 19,8, {}^{4}J = 5,6$ Hz, 4H, C(5)), 4,00 (q, ${}^{3}J = 6,2$ Hz, 2H, C(3)), 3,68 (s, 4H, C(22), 2,29 - 2,19 (m, 4H, C(4)), 1,90 (m, 4H, C(20) ppm; HR-ESI-MS ber. [C₅₆H₄₆N₄O₁₂ + NH₄⁺]: 984,3450; gef.:984,3457.

6.11.26 7-(3',5'-dimethoxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(6-(3',5'-dimethoxy-3,5dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1ylidene)benzo[b]thiophen-3(2H)-one 1-oxide (50)



Verbindung 2 (1,0 Äquiv., 101 mg, 0,13 mmol) und NaBO₃ · 4 H₂O (1,1 Äquiv., 22 mg, 0,14 mmol) wurden in 1,2 mL Essigsäure gelöst und bei 20 °C für 22 h gerührt. Es wurde wässrige gesättigte NaHCO₃-Lösung (20 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels

Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 85:15 \rightarrow 50:50) und NP-HPLC (SiO₂, *n*-Heptan/EtOAc 80:20, t_R (*E*-Isomer) = 28,8 min, t_R (*Z*-Isomer) = 36,3 min) aufgereinigt. Das Produkt **2** (38 mg, 37 %) wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

 $R_f = 0.07$ (SiO₂, *i*-Hex:EtOAc 85:15); Smp,: 159 °C;

Z-Isomer:

¹H-NMR (599 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,19$ (d, ⁴J = 1,4 Hz, 1H, H-C(18)), 8,03 (dd, ³J = 7,7, ⁴J = 1,1) Hz, 1H, H-C(6)), 7,81 (t, ${}^{3}J$ = 7,5 Hz, 1H, H-C(1)), 7,54 (dd, ${}^{3}J$ = 7,4, ${}^{4}J$ = 1,2 Hz, 1H, H-C(2)), 7,38 (d, ${}^{3}J = 7,8$ Hz, 1H, H-C(21)), 7,34 (s, 1H, H-C(25 oder 27)), 7,33 (s, 1H, H-C(25 oder 27)), 7,28 (dd, ${}^{3}J = 7,6$, ${}^{4}J = 1,4$ Hz, 1H, H-C(20)), 7,24 (s, 1H, H-C(30 oder 32)), 7,20 (s, 1H, H-C(30 oder 32)), 6,77 (d, ${}^{4}J = 2,3$ Hz, 2H, H-C(40,44)), 6,69 (d, ${}^{4}J = 2,2$ Hz, 2H, H-C(45, 49)), 6,47 (t, ${}^{4}J = 2,2, 1,8$ Hz, 1H, H-C(47)), 6,46 (t, ${}^{4}J = 1,8$ Hz, 1H, H-C(42)), 3,84 (s, 6H, H-C(56,57), 3,79 (s, 6H, H-C(52,53)), 3,15 (d, ${}^{4}J$ = 1,6 Hz, 2H, H-C(14)), 2,11 (s, 3H, H-C(35)oder 36)), 2,06 (s, 3H, H-C(37 oder 38)), 2,04 (s, 3H, H-C(35 oder 36)), 2,03 (s, 3H, H-C(37 oder 38)), 1,74 (s, 3H, H-C(16 oder 17)), 1,64 (s, 3H, H-C(16 oder 17)) ppm; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 187,2$ (C(9)), 177,4 (C(10)), 161,1 (C(46,48)), 161,1 (C(41,43)), 149,5 (C(13)), 147, (C(4)), 143,5 (C(34)), 143,5 (C(39)), 141,6 (C(26)), 141,5 (C(5)), 140,4 (C(31)), 140,2 (C(19)), 140,1 (C(12)), 138,46 (C(24 oder 28)), 138,04 (C(23)), 137,32 (C(29 oder 33)), 136,73 (C(29 oder 33)), 136,46 (C(8)), 136,39 (C(2)), 136,20 (C3)), 135,88 (C(24 oder 28)), 135,34 (C(22)), 135,1 (C(20)), 133,4 (C(1)), 130,7 (C(18)), 126,9 (C(25 oder 27)), 126,7 (C(30 oder 32)), 126,5 (C(30 oder 32)), 126,3 (C(25 oder 27)), 125,4 (C(21)), 125,0 (C(6)), 105,5 (C(40, 44)), 1055 (C(45,49)), 99,7 (C(42)), 99,6 (C(47)), 55,6 (C(56,57)), 55,5 (C(52,53)), 50,8 (C(14)), 49,8 (C(15)), 26,7 (C(16 oder 17)), 26,4 (C(16 oder 17)), 21,6 (C(35 oder 36)), 21,4 (C(37 oder 38)), 21,3 (C(35 oder 36)), 21,1 (C(37 oder 38)) ppm;

E-Isomer

 C-H(52,53,57,56)), 3,29 (d, ${}^{4}J(H,H) = 15,3$ Hz, 1H, C-H₂(14)), 2.93 (d, ${}^{4}J(H,H) = 15,3$ Hz, 1H, C-H(14)), 2,35 (s, 3H, C-H(35)), 2,19 (s, 3H, C-H(36)), 2,09 (s, 3H, C-H(37 oder 38)), 2,07 (s, 3H, C-H(37 oder 38)), 1,89 (s, 3H, C-H(16 oder 17)), 1,52 (s, 3H, C-H₃(16 oder 17)) ppm.

IR: $\tilde{v} = 2927$ w, 1679m, 1595s, 1569m, 1533m, 1457m, 1428m, 1387w, 1354w, 1268m, 1203s, 1153vs, 1103w, 1066s, 983w, 941w, 927w, 875w, 828s, 763m, 717w, 693w; *E*-isomere $\tilde{v} = 2954$ w, 1676m, 1594s, 1569m, 1533m, 1457m, 1388w, 1347w, 1268s, 1203s, 1153vs, 1099w, 1058s, 927w, 875w, 829s, 768m, 747w, 693m, 658w; HR-EI-MS ber., [C₅₁H₄₈O₆S]: 788,3172, gef.: 788,3166.

6.11.27 Synthese von Natrium 2-(azidomethyl)-2-((sulfonatooxy)methyl)propane-1,3-diyl bis(sulfat) (60)



Die Reaktion wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. Verbindung **62** (1,0 Äquiv., 115 mg, 0,71 mmol) wurde in Pyridin (22 mL) gelöst und Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (6,0 Äquiv., 681 mg, 4,28 mmol) wurde zugegeben. Es wurde 24 h bei 90 °C gerührt. Es wurde Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (6,0 Äquiv., 681 mg, 4,28 mmol) zugegeben und 24 h bei 90 °C gerührt. Es wurde wässrige gesättigte NaHCO₃-Lösung (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 50 mL) gewaschen. H₂O wurde *in vacuo* entfernt. Es wurde keine Ausbeute bestimmt.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ = 4,09 (s, 6H, C-H(2)), 3,59 (s, 2H, C-H(3)); ¹³C-NMR (101 MHz, D₂O) δ = 66,21 (C(2)), 50,21 (C(3)), 43,07 (C(1)) ppm; HR-ESI-MS ber. [M-2Na⁺]⁻: 443,9071, gef.: 443,90718, ber. [M-Na⁺-H⁺]⁻: 421,9252, gef.: 421,9525.

6.11.28 Synthese von 2-(Azidomethyl)-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (62)



2-(Brommethyl)-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (1,0 Äquiv., 1 g, 5,02 mmol) und NaN₃ (1,3 Äquiv., 451 mg, 6,94 mmol) wurden in DMF (5 mL) gelöst und für 4 d bei 80°C gerührt. Es wurde H₂O (50 mL) zugegeben und mit EtOAc (3×50 mL) und Ch₂Cl₂ (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Produkt **62** (778 mg, 96 %) wurde als farblose viskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 3,55$ (s, 3H), 3,45 (s, 1H) ppm; IR: $\tilde{\nu} = 3348$ m, 2933m, 2878m, 2099vs, 1659s, 1446m, 1386m, 1277m, 1121w, 1034vs, 1010s, 927w, 881w, 802w, 739w, 663w; HR-ESI-MS ber. [C₅H₁₀N₃O₃⁻]: 160,0728, gef.: 160,0727.

6.11.29 Synthese von 4-Brom-2-(5-brom-2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzyliden)benzo[b] thiophen-3(2H)-on (63)



Verbindung **10** (1,0 Äquiv., 53 mg, 0,23 mmol) und Verbindung **31** (1,0 Äquiv., 55 mg, 0,23 mmol) wurden in Benzol (5 mL) gelöst. Nach der Zugabe von wenigen Tropfen Piperidin wurde die Lösung 1 h unter Rückfluss und 18 h bei 23 °C gerührt. Es wurde H₂O (30 mL)

zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc ($4 \times 60 \text{ mL}$) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 95:5) aufgereinigt und aus Heptan kristallisiert. Produkt **63** (51 mg, 49 %) wurde als gelber Feststoff erhalten.

 $R_f = 0.3$ (*i*-Hex/EtOAc 93:7), Smp.: 154 °C zers., ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, Z-Isomer): $\delta = 8,28$ (s, 1 H, H-C(9)),7,83 (dd, ${}^{4}J = 2,3$ Hz, 1H, H-C(11)), 7,49 (dd, ${}^{3}J = 8,9$ Hz, ${}^{4}J = 2,3$ 1,3 Hz, 1H, H-C(3)), 7,36 (dd, ${}^{3}J = 7,8$ Hz, ${}^{3}J = 7,2$ Hz, 1H, H-C(2)),6,99 (d, ${}^{3}J = 8,9$ Hz, 1H, H-C(14)), 4,79 (d, ${}^{4}J = 2,4$ Hz, 2H, H-C(16)),2,55 (t, ${}^{4}J = 2,4$ Hz, 1H, H-C(18)) ppm, ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, Z-Isomer): $\delta = 186,2$ C(8), 184,2, 174,2,156,0 C(15), 154,7, 149,1, 148,8 C(4), 135,3, 135,0 C(2), 134,1, 134,1, 133,7, 132,4 C(11), 131,7, 131,4 C(13), 131,2, 130,9 C(1), 128,7 C(5), 127,3 C(9), 126,3 C(10),125,4, 123,5 C(6), 123,2, 122,9 C(3), 115,5, 114,6 C(14), 114,3 C(12), 113,8, 113,6, 106,6, 77,6 C(17), 76,8 C(18), 56,7 C(16) ppm, IR: $\tilde{\nu} = 3255$ w, 2926w, 2851w, 2350w, 2119w, 1682m, 1585m, 1571m, 1553m, 1471s, 1444s, 1405w, 1359w, 1348w, 1332w, 1308w, 1287m, 1270w, 1260m, 1220vs, 1176m, 1130s, 1094s, 1064s, 1050s, 1042s, 1022vs, 930m, 880w,862w, 847w, 800s, 778vs, 736m, 688w, 678m, ber. $[C_{18}H_{10}^{79}Br_2O_2S]$: HR-EI-MS 447,8786, 670m. 654w; gef.: 447,7865, ber. [C₁₈H9⁷⁹Br⁸¹BrO₂S]: 449,8748, gef.: 449,8740, ber. [C₁₈H9⁸¹Br₂O₂S]: 451,8727, gef.: 451,8766.

6.11.30 Synthese von 4'-(2-(6-(3,5-dimethyl-4'-(phosphonooxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-3-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-7yl)-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl dihydrogenphosphat (64)



Verbindung **65** (1,0 Äquiv., 110 mg, 0,16 mmol) wurde in trockenem THF (8 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. NEt₃ (2,5 Äquiv., 56 µL, 0,40 mmol) wurde zugetropft und für 15 min. bei 0 °C gerührt. POCl₃ (4,0 Äquiv., 79 µL, 0,64 mmol) wurde bei 0 °C zugetropft und für 15 min bei 0 °C und 30 min bei 23 °C gerührt. HCl (20 mL, 2M) wurde zugegeben und die Lösung für 15 min. bei 23 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Verbindung **65** wurde durch Säulenchromatographie (C18-Silica, MeOH/H₂O 1:1→9:1) aufgereinigt. Verbindung **65** wurde dann in MeOH (1 mL) gelöst und eine Natriummethanolat-Lösung (25 wt % in MeOH, 16 µL) zugegeben und bei 23 °C für 30 min. gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das deprotonierte Natriumsalz durch Säulenchromatographie (C18-Silica, MeOH/H₂O 5:95→1:3) aufgereinigt.

 $R_f = 0,2$ (C18-SiO₂, H₂O/MeOH, 1:2),¹H-NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 7,86$ (dd, ³*J*=6,1, ⁴*J*=2,8 Hz, 1H, C-H(18)), 7,72 (s, 1H, C-H(16)), 7,61 (m, 4H, C-H(39,41,44,46)), 7,52 - 7,30 (m, 14H)*, 7,16 (s, 1H, C-H(23,25 oder 28,30)), 3,18 (s, 2H, C-H(12)), 2,07 (s, 6H, C-H(35,36)),

2,01 (s, 6H, C-H(33,34)), 1,71 (s, 6H, C-H(14,15)) ppm; IR: $\tilde{\nu}$ = 2919w, 2853w, 1712w, 1662m, 1604w, 1574w, 1512m, 1469m, 1407w, 1378w, 1218s, 1169s, 1013s, 959vs, 834vs, 756m, 725m, 690w; HR-ESI-MS ber. [C₄₇H₄₁O₉P₂S⁻]: 843,1952, gef.: 843,19459. Eine Auswertung des ¹³C-NMR Spektrum war auf Grund der nichtabtrennbaren Verschmutzungen nicht möglich.

6.11.31 Synthese von-(4'-hydroxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(6-(4'-hydroxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1ylidene)benzo[b]thiophen-3(2H)-on (65)



Verbindung **6** (1,0 Äquiv., 90 mg, 0,2 mmol), Verbindung **76** (3,0 Äquiv., 220 mg, 0,6 mmol) und K₃PO₄ (3,0 Äquiv., 127 mg, 0,6 mmol) wurde in einem Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre gesetzt ($3 \times$ Vakuum/N₂). Nach der Zugaben von 1,4-Dioxan (2,25 mL) und H₂O (2,25 mL) wurde die Reaktionsmischung auf 80 °C erhitzt und sSPhosPdG2 (0,1 Äquiv., 17 mg, 0,02 mmol) zugegeben. Es wurde für 12 h bei 80 °C gerührt. Nach der Zugabe von wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung (10 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (9 mL) aufgenommen und K₂CO₃ (4,9 Äquiv., 135 mg, 0,97 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 20 °C gerührt. Nach der Zugabe von HCl (1 M, 20 mL) wurde die wässrige Phase mit

EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 7:3) aufgereinigt und Verbindung **65** (110 mg, 80 %) wurde als gelber Feststoff erhalten.

 R_f = 0,31 (*E*-Isomer) 0,24 (*Z*-Isomer) (*i*-Hex:EtOAc, 7:3), Smp.: 232 °C zers. ¹H-NMR (400 MHz, THF-*d*₄) δ = 7,85 (dd, ³*J* = 5,4, ³*J* = 3,5 Hz, 1H, H-C(1)), 7,70 (s, 1H, H-C(16)), 7,51 (m, 2H, H-C(38,42)), 7,46 (m, 2H, H-C(2,6)), 7,41 (d, ³*J* = 7,6 Hz, 1H, H-C(19)), 7,33 (s, 2H, H-C(23,25), 7,28 (m, 2H, H-C(43,45)), 7,24 (dd, ³*J* = 7,6, ⁴*J* = 1,2 Hz, H-C(18)), 7,11 (s, 2H, H-C(28,30)), 6,89 (m, 2H, H-C(39,41)), 6,86 (m, 2H, H-C(44,46)), 3,16 (s, 2H, H-C(12)), 2,05 (s, 6H, H-C(33,34)), 1,98 (s, 6H, H-C(35,36)), 1,69 (s, 6H, H-C(14,15)) ppm, ¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD) δ = 189,7 (C(8)), 165,7*, 158,6(C(40)), 158,3(C(45)), 149,6(C(17)), 146,7*, 142,6*, 141,3*, 141,3*, 140,8*, 140,0 (C(21)), 137,9(C()), 137,7(C()), 137,3(C()), 136,4(C(20)), 135,9(C(2,6)), 134,1(C(18)), 133,5(C(32)), 133,32(C(37))), 130,63(C(16)), 129,13(C(42,38)), 128,93(C(43,47)), 127,49*, 127,03*, 126,8(C(23,25)), 126,6(C(28,30)), 126,2(C(19)), 125,8(C(1)), 116,8*, 116,8*, 51,9(C(12)), 25,9(C(14,15)), 21,3(C(35,36)), 20,5(C(33,34)) ppm, IR: $\tilde{\nu}$ =3327w, 2918m, 2853w, 1699w, 1660w, 1635w, 1610m, 1591m, 1574m, 1515vs, 1466m, 1406m, 1376m, 1256s, 1217m, 1203m, 1170s, 1096m, 1066m, 1042m, 979m, 907w, 890w, 874w, 827vs, 757m, 739m. HR-ESI-MS ber. [C₄₇H₄₀O₃S+H⁺]: 685.2776, gef.: 685.27811; ber. [C₄₇H₄₀O₃S+FA-H]: 729.268001, gef.: 729.26692;

* : Signale konnten nicht eindeutig zugordnet werden.

6.11.32 4-(4'-hydroxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(6-(4'-hydroxy-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1ylidene)benzo[b]thiophen-3(2H)-on (73)



Verbindung **5** (1,0 Äquiv., 117 mg, 0,26 mmol), Verbindung **76** (3,0 Äquiv., 286 mg, 0,78 mmol) und K₃PO₄ (3,0 Äquiv., 165 mg, 0,78 mmol) wurden in einem Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre gesetzt ($3 \times Vakuum/N_2$).Nach der Zugaben von 1,4-Dioxan (2 mL) und H₂O (2 mL) wurde die Reaktionsmischung auf 80 °C erhitzt und sSPhosPdG2 (0,1 Äquiv., 122 mg, 0,02 mmol) zugegeben. Es wurde für 12 h bei 80 °C gerührt. Nach der Zugabe von wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung (10 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (9 mL) aufgenommen und K₂CO₃ (4,9 Äquiv., 175 mg, 1,26 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 20 °C gerührt. Nach der Zugabe von HCl (1 M, 20 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die Organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Sen Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 7:3) aufgereinigt und Produkt **73** (74 mg, 41 %) wurde als gelber Feststoff erhalten.

 $R_f = 0,3$ (Z-Isomer) 0,2 (*E*-Isomer) (*i*-Hex:EtOAc, 7:3), Smp.: 188 °C; ¹H-NMR (599 MHz, MeOD, *E*-Isomer) $\delta = 8,00$ (d, ⁴*J* = 1,5 Hz, 1H, C-H(11)), 7,64 (dd, ³*J* = 7,3, ${}^{3}J = 7,3$ Hz, 1H, C-H(2)), 7,55 (dd, ${}^{3}J = 7,9$, ${}^{4}J = 0,8$ Hz, 1H, C-H(3)), 7,47 – 7,44 (m, 2H, C-H(32)), 7,35 – 7,32 (m, 2H, C-H(23)), 7,31 (d, ${}^{3}J = 7,8$ Hz, 1H, C-H(14)), 7,14 (s, 2H, C-H(29)), 7,10 (dd, ${}^{3}J = 7.6$, ${}^{4}J = 1.5$ Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, ${}^{3}J = 1.5$ Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 6,99 (dd, {}^{3}J = 1.5 Hz, 1H, C-H(13)), 7,07 (s, 2H, C-H(20)), 7,07 (s, 7,3, ${}^{4}J = 0.9$ Hz, 1H, C-H(1)), 6,91 – 6,89 (m, 2H, C-H(24)), 6,86 – 6,83 (m, 2H, C-H(33)), 3,01 (s, 2H, C-H(16)), 1,96 (s, 6H, C-H(26)), 1,89 (s, 6H, C-H(35)), 1,53 (s, 6H, C-H(17)) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, MeOD, *E*-Isomer) $\delta = 189.2$ (C(7)), 163.31 (C(9)), 157.97 (C(34)), 157,92 (C(25)), 147,52 (C(15)), 146,31 (C(4 oder 6)), 143,6 (C(4 oder 6)), 141,3 (C(30)), 140,7 (C(21)), 140,6 (C(18)), 139,4 (C(12)), 138,9 (C(10)), 137,9 (C(27)), 137,6*, 136,4*, 135,5 (C(2)), 134,4 (C(31)), 133,8 (C(13)), 133,7 (C(22)), 130,4 (C(11)), 130,2 (C(5)), 129,1 (C(32)), 128,9 (C(23)), 128,1 (C(1)), 126,7*, 126,4 (C(20)), 126,3 (C(29)), 125,6 (C(14)), 123,6 (C(3)), 116,6 (C(24)), 116,6 (C(33)), 49,9 (C(16)), 26,75(C(17)), 21,3 (C(26)), 20,91(C(35)) ppm; IR: $\tilde{\nu} = 3361$ w, 2918w, 1666w, 1611m, 1591w, 1560m, 1516vs, 1458m, 1376m, 1258m, 1228s, 1201s, 1171s, 1102m, 1075m, 1055w, 1027w, 975w, 902w, 874m, 826vs, 803s, 780s, 739w, 710w, 682w, 654w; HR-EI-MS ber. [C₄₇H₄₀O₃S]: 684.2698, gef.: 684,2769.

* : Signale konnten nicht eindeutig zugordnet werden.

6.11.33 Synthese von 4'-Brom-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl acetat (74)



Die Reaktion wurde unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. Verbindung **75** (1,0 Äquiv., 370 mg, 1,16 mmol) wurde in Pyridin (1,8 mL) gelöst. Essigsäureanhydrid (1,7 Äquiv., 0,19 mL, 1,97 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 6 h bei 20 °C

gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde in EtOAc (50 mL) aufgenommen und mit wässriger gesättigter NaCl-Lösung gewaschen.Produkt **74** (378 mg, 89 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

 R_f = 0,33 (*i*-Hex:EtOAc, 95:5), Smp.:110 °C, ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.60 − 7.56 (m, 2H, H-C(7,11)), 7.31 (s, 2H, H-C(2,4)), 7.17 − 7.13 (m, 2H, H-C(8,10)), 2.48 (s, 6H, H-C(14,15)), 2.30 (s, 3H, H-C(17)) ppm . ¹³C-NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 169,9 (C(16)), 150,9 (C(9)), 139,2 (C(6)), 138,4 (C(12)), 130,5 (C(1,5)), 128,4 (C(7,11)), 127,3 (C(2,4)), 127,3 (C(3)), 122,6 (C(8,10)), 24,3 (C(14,15)), 21,5 (C(17)) ppm. IR: $\tilde{\nu}$ =2917w, 2851w, 1745vs, 1589w, 1573w, 1504m, 1464m, 1364s, 1277w, 1212vs, 1200vs, 1168s, 1108m, 1092m, 1044m, 1025m, 1007s, 915s, 893m, m, 839vs, 797m, 676m. HR-EI-MS ber. [C₁₆H₁₅⁷⁹BrO₂]: 318,0255, gef.: 318.0256.

6.11.34 Synthese von 4'-Brom-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-ol (75)



Die Reaktion wurde unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. 2,5-Dibrom*m*-Xylol (1,0 Äquiv., 630 mg, 2,39 mmol), ((4-TBDPS)phenyl)boronsäure (1,0 Äquiv., 600 mg, 2,39 mmol) und K₂CO₃ (3,0 Äquiv., 942 mg, 7,17 mmol) wurden als Feststoffe in einem Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre gesetzt (3 × Vakuum/N₂). 1,2-Dimethoxyethan (10 mL) und H₂O (10 mL) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung wurde auf 60 °C erhitzt. Nach der Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (0,05 Äquiv., 160 mg, 0,138 mmol) wurde für 12 h bei 60 °C gerührt. Nach der Zugabe von wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wurde

mittels Säulenchromatographie (SiO_{2.} *i*-Hex/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Produkt **75** (533 mg, 81 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

 R_f = 0,2 (*i*-Hex:EtOAc, 9:1), Smp.:112 °C, ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7,51 − 7,42 (m, 2H, H-C(8,10)), 7,27 (q, ³*J*=0,7 Hz, 2H, H-C(2,4)), 6,94 − 6,85 (m, 2H, H-C(7,11)), 2,46 (d, ³*J*=0,7 Hz, 6H, H-C(14,15)) ppm, ¹³C-NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 155,9 (C(9)), 139,7 (C(3)), 139,1 (C(6)), 133,4 (C(12)), 128,7 (C(8,10)), 126,9 (C(2,4)), 126,4 (C(1,5)), 116,2 (C(7,4)), 24,3 (C(14,15)) ppm. IR: $\tilde{\nu}$ = 3221m, 3031w, 2976w, 2918w, 1882w, 1746w,1704w, 1611m, 1596m, 1577w, 1513s, 1460s, 1442s, 1410w, 1391w, 1369m, 1318w, 1296w, 1250s, 1228w, 1211vs, 1178s, 1111m, 1091w, 1044m, 1025s, 1011s, 876w, 824vs, 700w. HR-EI-MS ber. [C₁₄H₁₃⁷⁹BrO₁]: 276.0150, gef.: 276.0144.

6.11.35 Synthese von 3',5'-Dimethyl-4'-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl acetat (76)



Die Reaktion wurde unter Feuchtigkeitsausschluss und N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. **74** (1,0 Äquiv., 977 mg, 2,67 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1,7 Äquiv., 1165 mg, 4,59 mmol) und KOAc (5,7 Äquiv., 1502 mg, 15,3 mmol) wurden in einem Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre gesetzt ($3 \times Vakuum/N_2$). Es wurde 1,4-Dioxan (15 mL) zugegeben und die resultierende Lösung noch einmal ein Gasaustausch erwirkt (Durchleiten mit N₂ für 15 min). Es wurde Pd(dppf)Cl₂ (0,05 Äquiv., 111 mg, 0,15 mmol) zugegeben und bei 80 °C für 12 h. gerührt. Nach der Zugabe von wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3×100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 95:5) aufgereinigt und Produkt **76** (815 mg, 73 %) wurde als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

 R_f = 0,25 (*i*-Hex/EtOAc, 95:5), Smp.: 155°C, ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7,66 − 7,57 (m, 2H, H-C(8,10)), 7,21 (s, 2H, H-C(2,4)), 7,20 − 7,11 (m, 2H, H-C(7,11)), 2,47 (s, 6H, H-C(14,15)), 2,30 (s, 3H, H-C(17)), 1,40 (s, 12H, H-C(20,21,22,23)) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 169,9 (C(16)), 150,8 (C(12)), 143,2 (C(6)), 141,3 (C(9)), 139,4 (C(3)), 128,4 (C(8,10)), 125,7 (C(2,4)), 122,4 (C(7,11)), 84,2 (C(18,19)), 25,3 (C(20,21,22,23)), 22,7 (C(14,15)), 21,4 (C(17)) ppm. IR: $\tilde{\nu}$ =2976w, 2925w, 1750s, 1604w, 1550w, 1508m, 1438w, 1364s, 1335vs, 1301vs, 1273w, 1216s, 1194vs, 1168vs, 1141s, 1108m, 1098s, 1056s, 1015m, 1004m, 960m, 913s, 877w, 848vs, 831m, 806w, 788w, 700w, 683m, 668m.

6.11.36 Synthese von 4'-(2-(6-(4'-((diethoxyphosphoryl)oxy)-3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-3-oxo-2,3dihydrobenzo[b]thio

phen-7-yl)-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl diethylphosphat (77)



Verbindung **65** (1,0 Äquiv., 170 mg, 0,25 mmol) wurde in MeCN (10 mL) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. NEt₃ (4,0 Äquiv., 0,13 mL, 0,98 mmol) und CCl₄ (8,0 Äquiv., 0,19 mL, 1,97 mmol) wurden zugegeben. HPO(OEt)₂ wurde bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 12 h gerührt, wobei die Temperatur sich auf 23 °C erhöhte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaOH (2,0 M, 10 mL) beendet und mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Produkt 77 (164 mg, 0,17, 69 %) wurde nach durch Säulenchromatographie aufreinigt (SiO₂, *i*-Hex/EtOAc 6:4→EtOAc) und als gelber Feststoff erhalten.

 $R_f = 0,08$ (*i*-Hex:EtOAc, 6:4), Smp.: 123 °C, Z-Isomer: ¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) $\delta = 7,87$ (dd, ³J = 7,6, ⁴J = 1,3 Hz, 1H, C-H(6)), 7,72 (d, ⁴J = 1,4 Hz, 1H, C-H(16)), 7,64 - 7,60 (m, 2H, C-H(38,42)), 7,53 - 7,49 (m, 2H, C_H(43,45)), 7,40 (t, ³J = 7,4 Hz, 1H, C-H(1)), 7,38 (d, ³J = 7,4 Hz, 1H, C-H(1)), 7,38 (d, ³J = 7,4 Hz, 1H, C-H(1)), 7,38 (d, ³J = 7,4 Hz, 1H, C-H(1)), 7,80 (d, ³J = 7,4

7,7 Hz, 1H, C-H(19)), 7,35 (dd, ${}^{3}J = 7,3$, ${}^{4}J = 1,2$ Hz, 1H, C-H(2)), 7,34 (s, 2H, C-H(23,25)) 7,28 (m, 2H, C-H(44,46)), 7,27 (m, 2H, C-H(39,41)), 7,22 (s, 2H, C-H(28,30)), 7,18 (dd, ${}^{3}J =$ 7,6, ${}^{3}J = 1,4$ Hz, 1H, C-H(18)), 4,27 – 4,19 (m, 8H, C-H(50,52,54,56)), 3,14 (s, 2H, C-H(12)), 2,08 (s, 6H, C-H(33,34)), 2,04 (s, 6H, C-H(35,36)), 1,70 (s, 6H, C-H(14,15)), 1,37 (m, 14H, C-H(51,53,55,57)) ppm; ¹³C-NMR (151 MHz, CD₂Cl₂) δ = 188,58 (C(8)), 164,25 (C(9)), 150,93 (d, ${}^{3}J = 6.8$ Hz, C(40)), 150.8 (d, ${}^{3}J = 6.8$ Hz, C(47)), 148.9 (C(11)), 145.3 (C(4)), 140.8 (C(21)), 140,7 (C(10)), 140,4 (C(24)), 139,7 (C(17)), 139,4 (C(29)), 138,3 (C(32)), 138,3 (C(37)), 137,6 (C(22,26)), 137,3 (C(27,31)), 137,0 (C(20)), 136,5 (C(5)), 135,4 (C(2)), 133,3 (C(18)), 133,0 (C(3)), 129,1 (C(16)), 128,8 (C(38,42)), 128,7 (C(43,45)), 126,7 (C(7)), 126,7 (C(23,25)), 126,6 (C(28,30)), 126,2 (C(1)), 125,7 (C(19)), 125,5 (C(6)), 120,9 (C(44,46)), 120,8 (C(39,41)), 65,2 (d, ${}^{2}J = 5,1$ Hz, C(54,56)), 65,2 (d, ${}^{2}J = 5,1$ Hz, C(50,52), 51,56 (C(21)), 49,4 (C(13)), 25,9 (C(14,15)), 21,4 (C(35,36)), 20,7 (C(33,34)), 16,5 (d, ${}^{3}J = 2,0$ Hz, C(51,53)), 16,5 (d, ${}^{3}J = 2,0$ Hz, C(55,57)) ppm; IR: $\tilde{\nu} = 2981$ w, 2915w, 1662m, 1605w, 1575w, 1512s, 1470m, 1442w, 1408w, 1392w, 1378w, 1270s, 1217s, 1165m, 1097m, 1054s, 1025vs, 952vs, 929vs, 892m, 877m, 836s, 776s, 758s, 742m, 723m, 689m; HR-EI-MS ber. [C₅₅H₅₈O₉P₂S]: 956,3277, gef.: 956,3267

6.11.37 Synthese von 4-bromo-7-methylbenzo[b]thiophen-3(2H)-on



Verbindung **36** (1,0 Äquiv., 1,0 g, 3,83 mmol) wurde in SOCl₂ (2,0 Äquiv., 0,56 mL, 7,66 mmol) und trockenem CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst. DMF (0,5 mL) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung bei 50 °C für 2 h unter Rückfluss gerührt. Lösungsmittel und übriges SOCl₂ wurden *in vacuo* entfernt und trockenes CH₂Cl₂ (10 mL) zugegeben. AlCl₃ (2,5 Äquiv., 1,28 g, 9,58 mmol) wurde bei 0 °C portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei 0 °C und 1 h bei 23 °C gerührt. Es wurde vorsichtig Eiswasser zuegegeben (100 mL) und mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) extrahiert. Das Lösungs wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde in *i*-Hex/EtOAc (9:1) aufgenommen und durch Silica (5cm) gefiltert. Das Produkt wurde ohne Charakterisierung weiterverwendet

6.11.38 Synthese von Methyl-acetyl-D-lysinat (78)



Die Reaktion wurde unter einer H₂-Atmosphäre durchgeführt. Verbindung **80** (1,0 Äquiv., 60 mg, 0,18 mmol) wurde in MeOH (5 mL) gelöst und eine Spatelspitze Pd/C (10 wt %) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 1 h bei 23 °C gerührt. Das Produkt wurde über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt.Produkt **78** wurde als farbloses, sehr viskoses Öl erhalten (20 mg, 55 %).

 $R_f = 0$ (EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6,20$ (d, ³J = 8,0 Hz, 1H, N-H(10)), 4,54 (td, ³ $J = 7,7, ^{3}J = 5,1$ Hz, 1H, C-H(5)), 3,68 (s, 3H, C-H(7)), 2,63 (t, ³J = 6,8 Hz, 2H, C-H(1)), 1,96 (s, 3H, C-H(9)), 1,78 (m, 2H, C-H(4)), 1,64 - 1,18 (m, 4H, C-H(2,3)) ppm.

6.11.39 Synthese von Methyl N²-acetyl-N⁶-Cbz-D-lysinat (80)



N²-acetyl-N⁶-Z-D-lysine (1,0 Äquiv. 400 mg, 1,24 mmol) wurde in DMF (6 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. TEA (2,0 Äquiv., 0,28 mL, 2,48 mmol) und MeI (1,2 Äquiv., 0,1 mL, 1,49 mL) wurden hinzugefügt und für 3 h gerührt (0 °C \rightarrow 23 °C). Es wurde gesättigte wässrige NaHCO₃ Lösung (25 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc) aufgereinigt.Produkt **80** wurde als farbloses Öl erhalten (120 mg, 29 %).

 R_f = 0.4 (EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.39 − 7.27 (m, 5H, H-C(10,11,13,14,15), 6.19 (s, 1H, N-H(19)), 5.08 (s, 2H, C-H(16)), 4.88 (s, 1H, C-H(18)), 4.57 (td, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, C-C(5)), 3.72 (s, 3H, C-H(7)), 3.2 − 3.15 (m, 2H, C-H(1)), 2.00 (s, 3H, C-H(9)), 1.91 − 1.75 (m, 1H, C-H(4)), 1.75 − 1.61 (m, 1H, C-H(4)), 1.55 − 1.48 (m, 2H, C-H(2)), 1.44 − 1.23 (m, 2H, C-H(3)) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD) δ = 173.1 (C(6)), 170.1 (C(8)), 156.7 (C(17)), 136.7 (C(12)), 128.6 *, 128.2*, 128.2*, 66.7 (C(16)), 52.5 (C(7)), 52.0 (C(5)), 40.5 (C(1)), 31.9 (C(4)), 29.5 (C(2)), 23.2 (C(9)), 22.3 (C(3)) ppm; HR-EI-MS ges. [C₁₇H₂₄N₂O₅]: 336.169, gef.: 336.1679.

*: Signale konnten nicht eindeutig zugordnet werden.

6.11.40 Synthese von N,N,3',5'-tetramethyl-4'-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2yl)-[1,1'-biphenyl]-4-amin (82)



Die Reaktion wurde unter N₂ als Schutzatmosphäre und wasserfrei durchgeführt. Verbindung **85** (1,0 Äquiv., 100 mg, 0,33 mmol), B₂pin₂ (1,5 Äquiv., 125 mg, 0,49 mmol) und KOAc (3,0 Äquiv., 0,99 mmol, 97 mmol) wurde als Feststoffe in einem Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre gesetzt (3 × Vakuum/N₂). Nach der Zugabe von 1,4-Dioxan (1 mL) wurde die Reaktionsmischung auf 80 °C erhitzt und Pd(Ph₃)₄ (0,1 Äquiv., 24 mg, 0,03 mmol) zugegeben. Es wurde 12 h bei 80 °C gerührt. Nach der Zugabe von wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung (10 mL)wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂*i*-Hex/EtOAc 95:5) aufgereinigt. Produkt **82** (73 mg, 63 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

 $R_f = 0,2$ (*i*-Hex/EtOAc 95:5); ¹H-NMR (599 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,50$ (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, C-H(6)), 7,16 (s, 2H, C-H(3)), 6,78 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, C-H(7)), 2,98 (s, 6H, C-H(9)), 2,46 (s, 6H, C-H(10)), 1,39 (s, 12H, C-H(12)) ppm; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 150,1$ (C(8)), 142,7 (C(2)), 142,0 (C(4)), 129,5 (C(5)), 127,8 (C(6)), 124,7 (C(3)), 112,9 (C(7)), 83,7 (C(11)), 40,8 (C(9)), 25,1 (C(12)), 22,6 (C(10)) ppm; HR-ESI-MS ber. [M+H]⁺: 352,2442, gef.: 352,24438.

6.11.41 Synthese von 3',5'-dimethyl-4'-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-amin (83)



Die Reaktion wurde unter N₂ als Schutzatmosphäre und wasserfrei durchgeführt. Verbindung **87** (1,0 Äquiv., 100 mg, 0,36 mmol), B₂pin₂ (1,5 Äquiv., 138 mg, 0,54 mmol) und KOAc (3,0 Äquiv., 106 mg, 1,09 mmol) wurde als Feststoffe in einem Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre gesetzt (3 × Vakuum/N₂). Nach der Zugabe von 1,4-Dioxan (1 mL) wurde die Reaktionsmischung auf 80 °C erhitzt und Pd(dppf)Cl₂ (0,1 Äquiv., 26 mg, 0,03 mmol) zugegeben. Es wurde 12 h bei 80 °C gerührt. Nach der Zugabe von wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung (10 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂*i*-Hex/EtOAc 95:5) aufgereinigt. Produkt **87** (50mg, 42 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

 $R_f = 0,25$ (*i*-Hex/EtOAc 8:2); ¹H-NMR (599 MHz, CDCl₃) δ 7,42 – 7,39 (m, 2H, C-H(6)), 7,13 (s, 2H, C-H(3)), 6,75 - 6,71 (m, 2H, C-H(7)), 3,70 (br s, 2H, N-H(9)), 2,45 (s, 6H, C-H(10)), 1,39 (s, 12H, C-H(12)) ppm; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 145,9 (C(8)), 142,7 (C(2)), 141,9 (C(4)), 131,8 (C(5)), 128,1 (C(6)), 124,8 (C(3)), 115,4 (C(7)), 83,7 (C(11)), 25,1 (C(12)), 22,6 (C(10)) ppm; HR-ESI-MS ber. [M+H]⁺: 324,2129, gef.: 324,21296 ber. [M+ACN+H]⁺: 365,239523, gef.: 365,23965.

6.11.42 Synthese von 4'-brom-N,N,3',5'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-4-amin (85)



Die Reaktion wurde unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. 2,5-Dibrom-*m*-Xylol (1,0 Äquiv., 200 mg, 0,84 mmol), (4-(dimethylamino)phenyl)boronsäure (1,0 Äquiv., 124 mg, 0,84 mmol) und K₂CO₃ (2,7 Äquiv., 312 mg, 2,25 mmol) wurden als Feststoffe in einem Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre gesetzt (3 × Vakuum/N₂). 1,2-Dimethoxyethan (4 mL) und H₂O (4 mL) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung wurde auf 80 °C erhitzt. Nach der Zugabe von Pd(Ph₃)₄ (0,1 Äquiv., 88 mg, 0,08 mmol) wurde für 12 h bei 80 °C gerührt. Nach der Zugabe von wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung(50 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂. *i*-Hex/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Produkt **85** (210 mg, 90 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

 $R_{f} = 0,33 \text{ (}i\text{-Hex/EtOAc 9:1); }^{1}\text{H-NMR (400 MHz, CD_{2}Cl_{2}) } \delta = 7,50 - 7,42 \text{ (m, 2H, C-H(7)),} \\7,28 \text{ (t, }^{4}J = 0,6 \text{ Hz, 2H, C-H(3)), } 6,82 - 6,73 \text{ (m, 2H, H-C(6)), } 2,98 \text{ (s, 6H, C-H(10)), } 2,45 \text{ (t, }^{4}J = 0,6 \text{ Hz, 6H, C-H(9)) ppm; }^{13}\text{C-NMR (101 MHz, CD_{2}Cl_{2}) } \delta = 150,2 \text{ (C(8)), } 139,5 \text{ (C(5)),} \\138,2 \text{ (C(2)), } 127,6 \text{ (C(4)), } 127,2 \text{ (C(7)), } 125,8 \text{ (C(3)), } 124,9 \text{ (C(1)), } 112,5 \text{ (C(6)),} \\40,2 \text{ (C(10)), } 23,6 \text{ (C(9)) ppm; HR-EI-MS ber. } [C_{16}H_{18}^{79}\text{BrN}]: 303,0623; \text{ gef.: } 303,0620.$

6.11.43 Synthese von 4'-bromo-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-amine (87)



Die Reaktion wurde unter N₂ als Schutzatmosphäre durchgeführt. 2,5-Dibrom-*m*-Xylol (1,0 Äquiv., 361 mg, 1,37 mmol), (4-Amino)phenyl)boronsäure (1,0 Äquiv., 300 mg, 1,37 mmol) und K₂CO₃ (2,7 Äquiv., 568 mg, 4,11 mmol) wurden als Feststoffe in einem Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre gesetzt (3 × Vakuum/N₂). DMF (7 mL) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde auf 90 °C erhitzt. Nach der Zugabe von Pd(dppf)Cl₂ (0,1 Äquiv., 100 mg, 0,13 mmol) wurde für 12 h bei 90 °C gerührt. Nach der Zugabe von wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂. *i*-Hex/EtOAc 99:1→9:1) aufgereinigt. Produkt **87** (173 mg, 46 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

 $R_f = 0,38$ (*i*-Hex/EtOAc 6:4); ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) $\delta = 7,40 - 7,35$ (m, 2H, C-H(6)), 7,25 (s, 2H, C-H(3)), 6,76 - 6,70 (m, 2H, C-H(7)), 3,79 (s, 2H, N-H(10)), 2,45 (s, 6H, C-H(9)) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) $\delta = 146,9$ (C(4)), 138,8 (C(1)), 130,4 (C(5)), 128,1 (C(7)), 126,4 (C(3)), 115,6 (C(6)), 24,1 (C(9)) ppm; HR-EI-MS ber. [C₁₆H₁₈⁷⁹BrN]: 275,0310; gef.: 275,0306.

6.12 Kristallstrukturdaten

Verbindung	E- 5	E- 73	Z-65
Summenformel	$C_{19}H_{14}Br_2OS$	$C_{47}H_{40}O_3S$	$C_{47}H_{40}O_3S$
$M_{\rm r}/{ m g}~{ m mol}^{-1}$	450.18	684,85	684.85
Kristallgröße/mm	$0.060 \times 0.050 \times 0.040$	$0.09 \times 0.070 \times 0.040$	$0.080\times0.050\times0.030$
T/K	293.(2)	296.(2)	103.(2)
Strahlungsart	ΜοΚα	ΜοΚα	ΜοΚα
Diffraktometer	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'
Kristallsystem	triclinic	triclinic	triclinic
Raumgruppe	'P -1'	'P -1'	'P -1'
a/Å	9.3672(5)	10.3614(5)	10.9499(4)
b/Å	10.0095(4)	13.0326(7)	11.4787(5)
c/Å	10.6908(5)	14.0284(7)	15.3025(6)
α/°	110.6760(10)	98.060(2)	77.519(2)
β/°	104.7190(10)	102.633(2)	86.5730(10)
γ/°	100.8020(10)	95.000(2)	82.9350(10)
$V/\text{\AA}^3$	863.46(7)	1816.56(16)	1862.57(13)
Ζ	2	2	2
Ber. Dichte/g cm ⁻³	1.732	1,252	1.221
μ/mm^{-1}	4.816	0,132	0.128
Absorptionskorrektur	Multi-Scan	Multi-Scan	Multi-Scan
Transmissionsfaktor Reichweite	0.6697–0.7454	0.96–0.99	0.93–1.00
Gemessene Reflexe	14321	31703	19513
$R_{ m int}$	0.0285	0,0543	0.0386
mittlere $\sigma(I)/I$	0.0265	0,04	0.0518
θ Bereich	3.326–25.344	3.172–25.349	3.222–26.371
Beobachte Reflexe	2572	5193	5649
<i>x, y</i> (Gewichtungsschema)	0.0286, 0.6870	0.0481, 0.7643	0.0428, 0.8178
Wasserstoffverfeinerung	constr	constr	H(C) constr, H(O) refall
Reflexe in Verfeinerung	3148	6643	7571
Parameter	210	472	474
Beschränktungen	0	0	0
$R(F_{obs})$	0.0299	0,0522	0.0465

$R_{\rm w}(F^2)$	0.0739	0,1257	0.1115
S	1.047	1,054	1.028
$Verschiebung/Fehler_{max}$	0.001	0,001	0.001
max. Elektronendicht/e Å $^{\!\!-\!\!3}$	0.640	0,199	0.252
Min. Elektronendicht /e ${\rm \AA}^{-3}$	-0.309	-0.296	-0.321

Verbindung	50	76
Summenformel	$C_{51}H_{48}O_6S$	C ₂₂ H ₂₇ BO ₄
$M_{\rm r}/{ m g}~{ m mol}^{-1}$	788.95	366.24
Kristallgröße/mm	$0.100\times0.030\times0.030$	$0.100\times0.080\times0.050$
T/K	102.(2)	106.(2)
Strahlungsart	ΜοΚα	ΜοΚα
Diffraktometer	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'
Kristallsystem	orthorhombic	monoclinic
Raumgruppe	'P 21 21 21'	'P 1 21/n 1'
a/Å	8.0941(8)	10.3824(5)
b/Å	17.5936(15)	18.8034(10)
c/Å	32.602(3)	11.6909(6)
α/°	90	90
β/°	90	115.301(2)
γ/°	90	90
$V/\text{\AA}^3$	4642.7(7)	2063.42(18)
Ζ	4	4
Ber. Dichte/g cm ⁻³	1.129	1.179
μ/mm^{-1}	0.116	0.079
Absorptionskorrektur	Multi-Scan	Multi-Scan
Transmissionsfaktor Reichweite	0.93–1.00	0.90–1.00
Gemessene Reflexe	55923	35948
$R_{ m int}$	0.0974	0.0344
mittlere $\sigma(I)/I$	0.0650	0.0193
θ Bereich	2.979–25.347	2.900–27.102
Beobachte Reflexe	6654	3786
x, y (Gewichtungsschema)	0.0676, 0.9140	0.0575, 1.0034
Wasserstoffverfeinerung	constr	constr
Reflexe in Verfeinerung	0.25(13)	4545
Parameter	8495	251
Beschränktungen	539	0
$R(F_{\rm obs})$	0	0.0437

$R_{ m w}(F^2)$	0.0526	0.1238
S	0.1335	1.043
Verschiebung/Fehler _{max}	1.058	0.001
max. Elektronendicht/e $Å^{-3}$	0.001	0.293
Min. Elektronendicht /e Å $^{-3}$	0.204	-0.263
	-0.431	

6.13 XYZ Koordinaten der berechneten Strukturen im Grundzustand

(S)-1	(S)-E- 50			(S)-Z- 50			
С	0.4497600	12.234.281	-10.491.191	С	-48.680.884	-0.5826710	0.3145010
С	-0.0255260	24.138.602	-0.5801240	С	-49.394.004	-17.759.931	-0.3455210
С	-0.3033910	0.0391680	-15.535.891	С	-59.508.794	0.1765740	0.9906431
С	0.8493471	36.283.903	-0.1586260	С	-62.315.165	-25.171.592	-0.7753591
S	22.547.112	0.8467011	-10.575.791	S	-32.888.122	0.3540860	0.3866960
С	0.5413420	-11.799.461	-14.604.591	С	-55.336.724	15.863.561	12.078.531
0	-14.389.971	0.0273560	-19.959.721	0	-70.288.525	-0.2635410	13.562.531
С	-0.1689030	48.038.803	-0.0968230	С	-57.339.494	-34.459.212	-19.289.011
С	19.879.811	40.095.463	-11.214.731	С	-73.652.635	-16.248.831	-13.074.731
С	14.098.331	33.658.112	12.604.341	С	-67.280.515	-33.813.042	0.4079200
С	-15.061.401	41.482.373	0.0196750	С	-42.530.133	-35.419.053	-17.414.791
С	18.602.591	-0.9290921	-11.028.731	С	-42.113.983	18.463.701	0.8679641
0	28.547.002	11.579.451	-24.242.862	0	-24.778.542	-0.0528920	16.152.101
С	0.1022780	-24.841.692	-16.708.321	С	-63.520.714	26.056.302	16.867.781
Н	-0.1169550	53.929.204	-10.192.831	Н	-59.642.024	-29.923.862	-28.991.852
Н	0.0462760	54.859.594	0.7298571	Н	-62.279.204	-44.209.413	-19.073.751
Н	23.583.932	50.002.214	-0.8414261	Н	-81.116.506	-22.617.242	-17.916.871
Н	16.346.761	40.586.993	-21.536.582	Н	-69.919.565	-0.9220081	-20.576.471
Н	28.356.592	33.280.222	-10.896.091	Н	-78.602.186	-10.677.341	-0.5172380
Н	20.937.101	25.157.882	12.609.251	Н	-70.139.635	-27.477.262	12.468.741
Н	19.607.981	42.454.243	16.043.141	Н	-76.005.785	-39.612.623	0.0936710
Н	0.6066730	31.647.922	19.739.261	Н	-59.555.574	-40.803.193	0.7391121
С	28.038.592	-19.430.021	-0.9460591	С	-36.388.863	31.120.152	0.9830481
				1			

С	10.161.501	-35.207.243	-15.046.881	С	-58.126.664	38.831.693	18.054.341
Н	-0.9281161	-26.686.662	-19.499.811	Н	-73.804.105	23.915.602	19.519.691
С	23.404.992	-32.528.362	-11.472.441	С	-44.816.653	41.294.473	14.579.351
Η	0.7028371	-45.475.663	-16.520.831	Н	-64.267.415	46.987.303	21.688.662
Н	30.365.502	-40.749.873	-10.234.361	Н	-40.807.133	51.320.664	15.562.741
С	-14.283.121	27.796.672	-0.2919120	С	-38.011.913	-25.705.292	-0.8322601
С	-25.876.672	19.904.861	-0.2003750	С	-24.433.542	-25.329.652	-0.4678190
Η	-25.583.502	0.9371371	-0.4247100	Н	-20.850.991	-18.640.891	0.3041810
С	-38.029.553	25.635.572	0.1707290	С	-15.400.571	-34.175.122	-10.590.391
С	-38.571.933	39.400.923	0.4502410	С	-20.098.941	-43.513.533	-19.979.981
Н	-48.061.433	43.868.913	0.7264321	Н	-13.051.511	-50.376.184	-24.550.152
С	-27.155.492	47.312.413	0.3813860	С	-33.600.342	-44.280.993	-23.304.652
Η	-27.681.722	57.894.434	0.6127460	Η	-37.070.083	-51.746.454	-30.364.282
С	42.317.123	-16.752.431	-0.5839510	С	-22.132.172	33.944.292	0.6231550
С	51.987.314	-15.450.701	-16.000.261	С	-12.128.781	33.210.062	16.121.501
С	46.056.013	-15.803.281	0.7705891	С	-18.832.531	37.546.233	-0.6978011
С	65.287.735	-13.251.481	-12.389.031	С	0.1046560	36.166.833	12.597.901
С	59.457.934	-13.572.491	10.881.571	С	-0.5532870	40.398.463	-10.083.231
С	69.264.665	-12.290.051	0.0986650	С	0.4584980	39.791.393	-0.0440750
Η	72.668.345	-12.017.051	-20.233.291	Н	0.8760031	35.345.053	20.170.421
Η	62.331.535	-13.076.411	21.324.042	Н	-0.3068240	43.384.413	-20.210.001
С	-50.394.404	17.216.021	0.2576330	С	-0.0892020	-33.882.112	-0.6852841
С	-55.129.184	12.851.461	15.105.271	С	0.4136470	-42.988.963	0.2641480
С	-57.292.844	13.631.791	-0.9176391	С	0.7736501	-24.519.902	-12.876.031
С	-66.658.835	0.5003470	15.677.221	С	17.699.431	-42.613.563	0.5909610
С	-68.817.025	0.5817920	-0.8185051	С	21.247.882	-24.485.812	-0.9373781
С	-73.695.126	0.1370730	0.4147090	С	26.469.232	-33.458.062	0.0000850
Η	-70.329.885	0.1820130	25.371.632	Н	21.530.762	-49.775.504	13.093.051
Η	-73.970.125	0.2953560	-17.285.871	Н	27.787.012	-17.116.021	-13.899.611
С	83.508.636	-0.9978171	0.4588140	С	18.698.371	42.888.643	-0.3964440
С	93.728.817	-16.125.051	-0.2722580	С	26.883.952	49.789.354	0.5038670
С	86.828.586	-0.1642090	15.320.271	С	23.934.102	38.918.603	-16.314.911
С	107.090.378	-13.944.501	0.0679150	С	40.134.403	52.653.404	0.1712650
				1			

Н	91.533.886	-22.828.552	-10.929.561	Η	23.115.012	53.226.774	14.582.331
С	100.208.607	0.0505430	18.670.331	С	37.192.133	41.811.413	-19.583.751
Η	79.204.076	0.3493990	21.029.202	Н	17.986.901	33.322.622	-23.415.082
С	110.489.638	-0.5613950	11.403.251	С	45.445.123	48.703.594	-10.621.711
Н	120.819.769	-0.3941090	14.010.351	Н	55.690.324	50.914.944	-13.160.181
С	-85.974.576	-0.6981381	0.4967340	С	40.903.683	-33.274.562	0.3582590
С	-96.803.597	-0.4489090	-0.3533190	С	50.590.224	-30.792.732	-0.6204400
С	-86.824.876	-17.426.771	14.236.721	С	44.955.423	-35.597.113	16.770.871
С	-108.307.628	-12.356.641	-0.2758660	С	64.128.665	-30.635.482	-0.2817780
Н	-96.610.037	0.3659480	-10.651.921	Н	47.853.653	-29.193.712	-16.551.781
С	-98.358.147	-25.255.502	14.969.691	С	58.511.014	-35.440.013	20.093.801
Н	-78.555.715	-19.820.551	20.794.771	Н	37.741.663	-37.272.743	24.661.532
С	-109.227.548	-22.823.332	0.6491010	С	68.255.085	-32.959.272	10.354.331
Н	-118.125.369	-28.888.862	0.7068121	Н	78.722.466	-32.838.652	12.945.041
С	48.158.333	-16.109.591	-30.596.242	С	-15.389.751	28.965.402	30.241.412
Н	41.040.583	-0.8176741	-33.058.852	Η	-19.361.041	18.771.611	30.299.792
Н	43.446.303	-25.658.692	-33.101.902	Η	-22.908.572	35.479.213	34.789.872
Н	56.957.584	-14.927.161	-36.938.743	Н	-0.6458530	29.219.042	36.503.443
С	35.882.243	-17.245.021	18.791.051	С	-29.376.792	38.390.103	-17.775.531
Н	30.658.832	-26.838.702	18.259.191	Н	-37.420.323	45.283.483	-15.064.611
Н	28.238.382	-0.9435231	18.251.291	Н	-34.010.332	28.642.952	-19.588.181
Н	40.688.603	-16.547.541	28.559.092	Н	-25.013.352	41.805.443	-27.172.572
С	-47.948.543	16.452.981	27.917.112	С	-0.4868340	-53.103.184	0.9365071
Н	-48.262.903	27.215.512	29.851.302	Н	-0.9129631	-60.151.925	0.2166110
Н	-37.393.533	13.625.321	27.511.282	Н	-13.274.641	-48.236.993	14.388.271
Н	-52.500.364	11.390.341	36.444.973	Η	0.0664290	-58.845.444	16.813.531
С	-52.441.524	18.047.751	-22.800.092	С	0.2637490	-14.507.361	-22.993.882
Н	-42.701.033	13.701.351	-25.206.772	Η	-0.4616430	-0.7637631	-18.543.641
Н	-51.268.614	28.909.732	-23.300.742	Η	-0.2388750	-19.459.191	-31.352.072
Н	-59.492.184	15.030.331	-30.562.502	Н	10.855.111	-0.8558621	-27.010.172
0	-98.124.947	-35.224.743	24.280.052	0	61.379.734	-37.746.443	33.230.652
0	-118.302.168	-0.9043501	-11.431.651	0	72.750.305	-28.202.872	-13.113.901
0	102.362.857	0.8868821	29.228.052	0	41.328.473	37.425.613	-31.820.542
				I			

0	116.262.319	-20.476.691	-0.7016280	0	47.226.493	59.491.274	11.147.301
С	-130.414.919	-16.544.861	-11.160.631	С	86.743.376	-27.960.192	-10.448.241
Н	-128.653.679	-27.083.422	-13.547.241	Н	89.328.077	-20.049.741	-0.3333430
Н	-136.785.800	-12.147.861	-18.811.281	Н	91.538.677	-25.905.142	-20.000.741
Н	-135.384.980	-15.770.051	-0.1436100	Н	90.266.306	-37.602.323	-0.6640411
С	-109.486.338	-43.733.983	25.535.502	С	74.987.825	-37.538.493	37.445.053
Н	-107.017.818	-50.815.044	33.423.602	Н	74.798.465	-39.523.603	48.144.553
Н	-111.437.468	-49.202.334	16.253.561	Н	79.580.946	-27.760.462	35.666.323
Н	-118.417.408	-38.092.823	28.413.142	Н	80.855.496	-45.308.763	32.437.242
С	130.115.710	-18.819.781	-0.4113560	С	60.829.565	62.788.054	0.8476891
Н	133.199.859	-0.8367441	-0.5153200	Н	66.908.345	53.802.724	0.7005471
Н	135.414.060	-24.872.322	-11.444.541	Н	64.363.765	68.113.095	17.286.521
Н	132.549.820	-22.380.232	0.5949660	Н	61.728.224	69.296.825	-0.0281360
С	115.770.178	11.698.001	33.143.172	С	54.823.154	39.751.583	-35.761.823
Н	115.005.078	18.526.141	41.583.783	Н	55.810.984	35.344.173	-45.664.113
Н	121.358.529	16.541.541	25.070.522	Н	61.873.644	34.908.233	-28.930.072
Н	121.017.709	0.2624210	36.303.503	Н	57.042.754	50.457.674	-36.340.043
				L			

(<i>R</i>)-	(<i>R</i>)- <i>E</i> - 50				Z-50		
С	-0.4497598	12.234.280	-10.491.192	С	48.286.098	-0.3768042	0.3271715
С	0.0255263	24.138.602	-0.5801241	С	49.876.089	-15.614.106	-0.4123381
С	0.3033906	0.0391676	-15.535.889	С	58.017.675	0.3770515	10.777.160
С	-0.8493474	36.283.907	-0.1586265	С	63.468.996	-21.493.238	-0.8710822
S	-22.547.107	0.8467009	-10.575.791	S	32.309.169	0.5060812	0.2540328
С	-0.5413423	-11.799.461	-14.604.588	С	52.955.408	17.363.800	13.938.721
0	14.389.973	0.0273563	-19.959.722	0	69.512.770	0.0174798	14.286.020
С	0.1689025	48.038.801	-0.0968234	С	59.390.651	-31.169.271	-20.278.909
С	-19.879.809	40.095.457	-11.214.730	С	73.452.091	-11.066.745	-14.018.684
С	-14.098.330	33.658.110	12.604.342	С	69.901.525	-29.647.234	0.2735901
С	15.061.400	41.482.377	0.0196750	С	44.750.483	-33.785.407	-18.212.775
С	-18.602.591	-0.9290920	-11.028.725	С	39.882.257	19.826.987	0.9826329
0	-28.547.000	11.579.451	-24.242.858	0	22.349.855	0.0013875	13.181.873
С	-0.1022776	-24.841.697	-16.708.316	С	60.158.089	27.457.744	20.334.807

Η	0.1169545	53.929.208	-10.192.829	Н	60.977.978	-26.276.820	-29.972.128
Η	-0.0462760	54.859.591	0.7298569	Н	65.432.913	-40.293.750	-20.297.885
Η	-23.583.929	50.002.212	-0.8414267	Н	81.999.648	-16.172.599	-18.599.412
Η	-16.346.764	40.586.992	-21.536.581	Н	68.795.362	-0.4807711	-21.694.170
Η	-28.356.597	33.280.223	-10.896.092	Н	77.122.620	-0.4684331	-0.6003563
Η	-20.937.101	25.157.883	12.609.247	Н	72.139.204	-23.076.291	11.135.779
Η	-19.607.984	42.454.243	16.043.142	Н	79.196.928	-34.339.032	-0.0695654
Η	-0.6066728	31.647.918	19.739.266	Н	63.153.825	-37.578.774	0.6106374
С	-28.038.593	-19.430.022	-0.9460588	С	33.397.952	31.950.976	11.914.799
С	-10.161.502	-35.207.242	-15.046.879	С	53.992.517	39.773.834	22.465.639
Η	0.9281156	-26.686.666	-19.499.806	Н	70.344.547	25.521.969	23.483.377
С	-23.404.988	-32.528.363	-11.472.441	С	40.844.122	42.026.834	18.342.936
Η	-0.7028374	-45.475.666	-16.520.825	Н	59.450.719	47.762.640	27.372.282
Η	-30.365.505	-40.749.877	-10.234.355	Н	36.214.952	51.682.205	20.051.360
С	14.283.124	27.796.669	-0.2919123	С	39.456.681	-24.376.611	-0.9018550
С	25.876.673	19.904.865	-0.2003750	С	25.740.869	-25.232.789	-0.5713690
Η	25.583.505	0.9371372	-0.4247102	Η	21.448.834	-18.701.407	0.1780652
С	38.029.554	25.635.567	0.1707291	С	17.663.295	-34.923.268	-11.718.383
С	38.571.937	39.400.920	0.4502410	С	23.088.071	-43.975.529	-20.935.326
Η	48.061.436	43.868.912	0.7264322	Η	16.754.679	-51.508.630	-25.488.320
С	27.155.492	47.312.412	0.3813855	С	36.743.433	-43.398.521	-24.089.445
Η	27.681.727	57.894.432	0.6127463	Η	40.972.481	-50.505.805	-31.127.711
С	-42.317.121	-16.752.429	-0.5839512	С	19.292.079	34.601.262	0.7611629
С	-51.987.314	-15.450.698	-16.000.264	С	0.8676640	32.381.308	16.600.221
С	-46.056.015	-15.803.278	0.7705891	С	16.686.401	39.657.655	-0.5268713
С	-65.287.734	-13.251.484	-12.389.030	С	-0.4343051	35.434.044	12.599.167
С	-59.457.932	-13.572.486	10.881.571	С	0.3521592	42.529.495	-0.8920347
С	-69.264.663	-12.290.049	0.0986649	С	-0.7161882	40.550.364	-0.0112874
Η	-72.668.341	-12.017.050	-20.233.293	Η	-12.494.479	33.520.585	19.492.691
Η	-62.331.534	-13.076.406	21.324.043	Н	0.1615452	46.648.455	-18.769.506
С	50.394.403	17.216.026	0.2576329	С	0.3165262	-35.696.880	-0.7974084
С	55.129.185	12.851.463	15.105.269	С	-0.0879992	-43.712.738	0.2880533
С	57.292.841	13.631.791	-0.9176391	С	-0.6368393	-28.219.981	-15.157.851
				1			

С	66.658.833	0.5003470	15.677.221	С	-14.363.868	-44.027.248	0.6472817
С	68.817.020	0.5817916	-0.8185054	С	-19.789.188	-28.825.181	-11.362.200
С	73.695.122	0.1370735	0.4147086	С	-23.899.876	-36.619.024	-0.0533565
Н	70.329.891	0.1820127	25.371.636	Н	-17.419.015	-50.324.188	14.760.635
Н	73.970.126	0.2953560	-17.285.876	Н	-27.017.076	-22.785.879	-16.743.053
С	-83.508.641	-0.9978175	0.4588142	С	-21.094.556	43.835.339	-0.4154747
С	-93.728.819	-16.125.051	-0.2722585	С	-29.955.837	49.597.560	0.5016655
С	-86.828.584	-0.1642088	15.320.267	С	-25.482.094	41.290.827	-17.197.881
С	-107.090.379	-13.944.499	0.0679148	С	-42.982.654	52.794.158	0.1162336
Н	-91.533.889	-22.828.556	-10.929.564	Н	-26.841.744	51.958.851	15.108.739
С	-100.208.607	0.0505433	18.670.328	С	-38.518.987	44.513.230	-20.993.547
Η	-79.204.081	0.3493989	21.029.197	Н	-18.993.610	36.625.110	-24.495.007
С	-110.489.639	-0.5613947	11.403.250	С	-47.426.493	50.304.225	-11.877.355
Η	-120.819.771	-0.3941090	14.010.345	Н	-57.486.115	52.819.243	-14.839.664
С	85.974.580	-0.6981377	0.4967343	С	-38.153.455	-36.893.602	0.3578150
С	96.803.596	-0.4489090	-0.3533188	С	-48.462.409	-36.912.154	-0.5779170
С	86.824.876	-17.426.767	14.236.726	С	-41.807.021	-37.056.160	17.022.083
С	108.307.630	-12.356.642	-0.2758665	С	-62.260.850	-37.010.445	-0.1736528
Н	96.610.038	0.3659480	-10.651.921	Н	-46.485.112	-36.964.882	-16.402.668
С	98.358.144	-25.255.497	14.969.696	С	-55.608.848	-37.315.775	21.043.203
Н	78.555.718	-19.820.546	20.794.769	Н	-34.422.130	-36.812.513	24.906.359
С	109.227.551	-22.823.327	0.6491006	С	-65.928.444	-37.254.044	11.692.283
Η	118.125.364	-28.888.862	0.7068117	Н	-76.263.056	-37.373.877	14.712.244
С	-48.158.336	-16.109.598	-30.596.238	С	11.199.313	26.410.471	30.234.216
Η	-41.040.584	-0.8176740	-33.058.854	Н	15.734.449	16.511.475	29.137.656
Η	-43.446.307	-25.658.695	-33.101.902	Н	18.060.705	32.566.448	36.122.512
Η	-56.957.587	-14.927.162	-36.938.740	Н	0.1868717	25.418.032	35.816.572
С	-35.882.248	-17.245.020	18.791.050	С	27.861.946	42.010.573	-15.166.981
Η	-30.658.829	-26.838.700	18.259.190	Н	35.520.572	48.672.930	-11.107.496
Н	-28.238.385	-0.9435226	18.251.289	Н	32.867.671	32.631.845	-17.750.326
Н	-40.688.606	-16.547.538	28.559.089	Н	24.018.444	46.427.919	-24.376.828
С	47.948.542	16.452.986	27.917.112	С	0.9115990	-51.875.345	10.727.540
Н	48.262.910	27.215.511	29.851.305	Н	14.507.298	-58.846.073	0.4262892
				I			

Н	37.393.533	13.625.326	27.511.281	Н	16.636.579	-45.458.125	15.385.229
Н	52.500.368	11.390.341	36.444.973	Н	0.4158923	-57.601.932	18.586.249
С	52.441.523	18.047.746	-22.800.092	С	-0.2277335	-19.406.072	-26.719.188
Н	42.701.031	13.701.346	-25.206.775	Н	0.4700657	-11.650.103	-23.466.151
Н	51.268.617	28.909.731	-23.300.739	Н	0.2815181	-25.164.861	-34.489.816
Н	59.492.181	15.030.334	-30.562.504	Н	-10.968.993	-14.538.394	-31.176.423
0	98.124.949	-35.224.739	24.280.048	0	-57.224.645	-37.503.786	34.145.319
0	118.302.165	-0.9043500	-11.431.654	0	-70.686.602	-36.951.722	-11.911.277
0	-102.362.857	0.8868824	29.228.054	0	-41.799.534	41.551.527	-33.912.271
0	-116.262.319	-20.476.693	-0.7016282	0	-50.769.601	58.469.924	10.834.188
С	130.414.923	-16.544.858	-11.160.634	С	-84.936.280	-37.083.922	-0.9563620
Н	128.653.682	-27.083.418	-13.547.242	Н	-87.880.887	-28.183.976	-0.3987365
Н	136.785.796	-12.147.866	-18.811.285	Н	-89.434.405	-37.004.844	-19.438.638
Н	135.384.977	-15.770.047	-0.1436099	Н	-87.751.902	-46.150.360	-0.4191145
С	109.486.337	-43.733.984	25.535.500	С	-70.490.888	-37.604.373	39.853.684
Н	107.017.820	-50.815.042	33.423.599	Н	-68.951.122	-37.727.540	50.593.974
Н	111.437.470	-49.202.335	16.253.561	Н	-75.880.028	-28.594.070	36.901.554
Н	118.417.414	-38.092.821	28.413.140	Н	-75.844.940	-46.563.461	36.688.528
С	-130.115.706	-18.819.782	-0.4113560	С	-64.051.962	62.409.516	0.7529363
Н	-133.199.865	-0.8367437	-0.5153207	Н	-70.164.399	53.824.150	0.4553245
Н	-135.414.058	-24.872.319	-11.444.537	Н	-68.186.245	66.780.371	16.599.982
Н	-132.549.823	-22.380.230	0.5949658	Н	-64.137.928	69.900.292	-0.0455006
С	-115.770.184	11.698.001	33.143.172	С	-54.889.766	44.676.831	-38.572.555
Н	-115.005.079	18.526.150	41.583.779	Н	-55.148.440	41.540.926	-48.992.460
Н	-121.358.528	16.541.542	25.070.520	Н	-62.555.713	39.219.581	-32.969.098
Н	-121.017.711	0.2624214	36.303.497	Н	-56.895.021	55.424.247	-37.989.753

Z-50·49				49				
С	-46.846.616	26.360.237	-0.1602141	С	30.626.909	-12.530.992	0.0309204	
0	-79.273.829	15.532.867	-11.118.997	С	32.941.373	0.1100014	0.0517696	
С	-37.963.105	36.894.083	0.0304684	С	22.642.994	10.436.010	0.0197279	
С	-65.424.364	41.096.413	-0.5797260	С	0.9587866	0.5724276	-0.0263490	
С	-56.883.846	51.849.940	-0.3579572	С	0.6694120	-0.8203172	-0.0573014	

С	-43.370.914	49.775.159	-0.0624932	С	17.495.574	-17.059.175	-0.0436618
С	-60.256.813	28.216.683	-0.4641832	Н	38.852.479	-19.519.695	0.0647409
С	-67.797.283	15.641.524	-0.6933612	Н	25.140.352	20.926.656	0.0405126
С	-59.167.418	0.3867212	-0.4346846	С	-13.804.514	0.3114693	-0.0173287
С	-62.410.720	-0.9371037	-0.4001599	С	-27.615.774	0.4645960	0.0317423
С	-76.687.499	-15.262.896	-0.3954433	С	-35.366.888	-0.6892066	0.0713224
С	-39.411.707	-44.919.613	-0.2594923	С	-29.881.911	-19.649.426	0.0657210
С	-53.207.763	-44.759.550	-0.0880249	С	-16.043.372	-21.163.126	0.0094293
С	-59.967.809	-32.618.252	-0.1249487	С	-0.7970746	-0.9832518	-0.0357708
С	-74.565.501	-30.037.732	0.0556629	Н	-32.528.704	14.244.536	0.0467675
С	-39.134.019	-20.988.606	-0.5430071	Н	-36.397.933	-28.261.976	0.1016171
С	-32.237.341	-33.052.638	-0.4854193	Н	-11.850.810	-31.088.605	-0.0109273
С	-86.348.604	-0.8340025	0.5761109	С	-0.3131960	13.232.410	-0.0355801
С	-53.007.771	-20.627.714	-0.3473070	С	-0.4624923	26.829.497	-0.0691992
С	-82.151.327	-15.128.844	-18.395.199	С	0.6299066	36.016.670	-0.0956327
Η	-34.076.843	-54.344.749	-0.2354161	С	-17.333.283	33.332.455	-0.0905215
Η	-80.826.994	-36.956.563	-0.5122877	N	14.809.683	43.825.234	-0.1185688
Н	-77.259.026	-31.182.526	11.104.197	N	-27.380.894	39.028.802	-0.1085558
Н	-95.418.043	-14.394.132	0.6590873	N	-50.089.778	-0.5451850	0.1271938
Н	-81.886.934	-0.7574160	15.708.210	N	46.926.681	0.5900201	0.1110374
Н	-89.162.390	0.1576524	0.2356992	N	15.951.977	-31.741.757	-0.1284335
Н	-83.047.420	-0.4923569	-22.061.286	0	55.777.652	-0.2524562	0.1193440
Н	-75.586.920	-20.781.275	-25.063.222	0	48.710.607	17.981.562	0.1485481
Η	-92.032.906	-19.802.615	-18.554.073	0	23.686.894	-38.540.193	0.5250061
Η	-75.855.370	42.493.620	-0.8340880	0	0.7297068	-36.091.055	-0.8748341
Η	-60.660.216	61.977.782	-0.4281042	0	-56.771.825	-15.688.560	0.1582143
Η	-36.813.479	58.280.531	0.0820308	0	-54.678.676	0.5883508	0.1390780
S	-42.020.852	0.9084538	-0.0418569				
Н	-58.618.085	-54.011.710	0.0724007				
Η	-33.544.896	-12.054.502	-0.7698240				
С	-23.363.285	34.727.398	0.2464123				
С	-14.907.170	34.106.218	-0.8739880				

15.445.211

С

-18.090.946

33.660.650

С	-0.1198337	32.754.890	-0.6747262	
С	-0.4299666	32.387.789	17.008.531	
С	0.4394928	32.060.128	0.6046562	
Н	0.5197727	32.200.496	-15.454.118	
Н	-0.0320160	31.947.342	27.064.461	
С	-17.449.289	-33.085.819	-0.6582203	
С	-11.709.949	-28.789.246	-18.688.571	
С	-0.9116430	-37.009.226	0.4077975	
С	0.2165930	-28.221.586	-19.808.673	
С	0.4689221	-36.286.939	0.2538469	
С	10.674.558	-31.754.564	-0.9279398	
Н	0.6274544	-24.883.506	-29.237.440	
Н	10.796.544	-39.188.676	10.970.176	
С	25.420.659	-30.303.827	-10.443.055	
С	33.700.011	-32.696.890	0.0595541	
С	31.365.578	-26.028.246	-22.366.078	
С	47.473.470	-30.826.371	-0.0277949	
Н	29.806.087	-35.999.627	10.101.613	
С	45.128.379	-23.995.561	-23.129.416	
Н	25.622.994	-24.028.390	-31.283.226	
С	53.405.518	-26.355.249	-12.105.976	
Н	64.025.336	-24.609.834	-12.663.890	
С	19.103.933	31.221.689	0.7878147	
С	27.744.561	35.472.349	-0.2237869	
С	24.600.854	26.316.338	19.799.722	
С	41.578.742	34.839.016	-0.0512529	
Н	24.053.682	39.506.780	-11.555.001	
С	38.412.520	26.130.367	21.622.910	
Н	18.389.808	22.645.996	27.840.169	
С	47.096.660	30.320.250	11.499.710	
Η	57.773.472	29.820.880	12.867.878	
С	-20.490.409	34.680.407	-22.732.379	
Η	-26.486.426	43.678.651	-24.306.498	
			1	

Η	-12.472.459	34.561.754	-30.120.199	
Н	-26.954.091	26.087.007	-24.692.933	
С	-27.167.528	33.761.573	27.462.709	
Н	-33.482.113	42.684.384	27.648.048	
Н	-33.764.793	25.043.463	27.173.583	
Н	-21.384.780	33.455.648	36.704.974	
С	-20.139.180	-24.735.752	-30.545.157	
Н	-29.225.888	-30.723.827	-31.272.573	
Н	-23.132.440	-14.242.326	-29.847.244	
Н	-14.468.272	-25.866.600	-39.793.426	
С	-14.776.583	-41.652.643	17.282.874	
Н	-22.985.178	-35.284.484	20.622.714	
Н	-18.694.569	-51.837.787	16.624.456	
Н	-0.7030253	-41.630.175	24.964.138	
0	48.990.001	38.704.347	-11.238.452	
0	49.683.798	-19.211.933	-35.036.989	
0	54.397.419	-33.156.061	11.218.001	
0	42.736.075	21.095.920	33.523.530	
С	68.668.942	-33.603.736	10.594.056	
Η	72.826.093	-23.770.144	0.8270057	
Η	71.937.374	-36.628.130	20.517.006	
Η	71.990.003	-40.949.460	0.3204429	
С	56.140.853	23.916.633	37.666.545	
Н	56.903.950	20.133.038	47.834.589	
Н	63.444.771	18.808.905	31.355.933	
Н	58.005.906	34.688.183	37.556.718	
С	63.801.857	-18.640.277	-37.223.901	
Н	65.022.001	-15.244.948	-47.483.333	
Н	68.539.383	-11.462.373	-30.486.390	
Н	68.337.612	-28.516.342	-36.022.294	
С	63.215.423	39.068.251	-0.9920954	
Н	67.238.339	29.103.024	-0.7959985	
Н	66.946.549	42.597.772	-19.505.020	
			I	

Н	66.230.977	45.986.412	-0.2004810
0	-39.421.480	0.5905832	14.278.273
С	25.248.100	0.7823592	-27.197.300
С	37.897.639	0.8037577	-21.738.681
С	40.368.434	0.4199659	-0.8613054
С	29.554.868	0.0718062	-0.0736566
С	16.130.882	0.1251251	-0.5577508
С	14.419.079	0.4348898	-19.138.371
Н	23.747.073	10.175.986	-37.610.793
Н	50.510.792	0.3996120	-0.5051974
С	15.440.071	-0.6398530	16.567.990
С	0.9804481	-10.988.725	28.367.254
С	-0.4086612	-11.284.153	29.160.353
С	-12.306.906	-0.6839931	18.930.931
С	-0.6584146	-0.2436887	0.7018340
С	0.7232162	-0.2580683	0.5553812
Н	15.635.674	-14.223.725	36.829.124
Н	-23.050.086	-0.6467086	20.104.647
Н	-12.927.724	0.1224767	-0.0816844
С	29.521.709	-0.4219012	13.121.905
С	40.416.875	-0.6210514	21.153.621
С	39.565.704	-11.421.332	34.356.014
С	53.722.702	-0.3223131	17.172.577
N	39.279.445	-15.690.792	45.087.023
N	64.638.284	-0.0661049	14.365.490
N	49.230.476	11.885.404	-30.204.550
0	60.452.026	11.134.326	-25.279.507
0	46.912.115	15.585.225	-41.614.413
N	0.1566446	0.3577223	-26.295.934
0	0.2040144	0.1280715	-38.316.953
0	-0.8816232	0.5266388	-20.084.893
N	-10.251.633	-16.476.081	41.497.914
0	-22.469.113	-16.564.538	42.188.175
			I

O -0.2789184 -20.540.382 50.331.606

<i>R</i> _{<i>a</i>} -51			S _a -51					
С	-35.417.404	-0.0235352	-0.5851829	С	-35.424.930	0.0340553	-0.5819529	
С	-27.273.682	-0.2162824	-16.922.024	С	-27.293.225	0.2438856	-16.868.914	
С	-13.493.630	-0.2051706	-15.156.552	С	-13.511.521	0.2293657	-15.123.701	
С	-0.7777572	-0.0151234	-0.2538141	С	-0.7781783	0.0210104	-0.2540796	
С	-16.435.226	0.1782144	0.8325937	С	-16.424.946	-0.1911860	0.8298043	
С	-30.212.381	0.1744962	0.6827124	С	-30.204.543	-0.1855668	0.6817656	
Н	-31.669.673	-0.3680726	-26.676.298	Η	-31.701.500	0.4112240	-26.592.315	
Н	-0.7017339	-0.3455448	-23.713.491	Η	-0.7042113	0.3817336	-23.665.291	
Н	-36.664.184	0.3183908	15.356.722	Η	-36.644.257	-0.3452206	15.328.692	
С	0.7163277	0.0317910	-0.1812472	С	0.7157954	-0.0274949	-0.1829582	
С	15.231.704	-11.128.252	-0.0986211	С	15.237.939	11.154.665	-0.0875440	
С	13.851.545	12.562.019	-0.3392834	С	13.833.603	-12.508.053	-0.3538861	
С	29.072.778	-10.677.713	-0.1523935	С	29.077.658	10.692.955	-0.1404007	
С	27.702.238	13.416.690	-0.3829025	С	27.685.513	-13.372.537	-0.3978434	
С	35.069.220	0.1713023	-0.2867545	С	35.062.803	-0.1689051	-0.2882390	
Н	34.937.324	-19.714.116	-0.0886447	Η	34.950.447	19.715.589	-0.0655697	
Н	32.691.225	22.934.500	-0.4920874	Η	32.664.319	-22.882.955	-0.5177631	
Cl	0.4683957	27.370.714	-0.4737749	Cl	0.4657782	-27.297.450	-0.5061125	
Ν	-11.234.815	0.3667139	22.053.309	N	-11.206.502	-0.4035710	21.979.447	
0	0.0848839	0.2706665	23.742.236	0	0.0827091	-0.2676090	23.753.533	
0	-19.300.417	0.6064285	30.897.983	0	-19.208.971	-0.7014079	30.705.094	
Ν	0.9196975	-24.536.320	0.0879928	N	0.9215780	24.551.029	0.1126937	
0	15.819.213	-34.175.527	-0.2626505	0	15.890.256	34.222.737	-0.2187446	
0	-0.1923892	-25.126.596	0.5914433	0	-0.1946453	25.099.914	0.6071319	
Ν	49.848.946	0.2498428	-0.3336765	N	49.842.168	-0.2483928	-0.3351046	
0	54.856.786	13.576.416	-0.4549708	0	54.837.155	-13.544.482	-0.4759501	
0	56.064.575	-0.7982317	-0.2497763	0	56.069.057	0.7972300	-0.2317239	
Ν	-50.118.802	-0.0300150	-0.7559213	Ν	-50.127.023	0.0448951	-0.7506358	
0	-56.981.466	0.1469786	0.2395839	0	-56.979.547	-0.1456167	0.2430870	
0	-54.463.132	-0.2114205	-18.840.720	0	-54.484.498	0.2429895	-18.754.850	
Z-50·52					<i>E</i> -50·52-A			
---------	------------	-------------	-------------	---	-------------------	-------------	-------------	--
С	53.240.186	25.334.334	0.7757104	С	0.5289829	-22.782.485	-18.638.419	
0	29.925.870	0.6922949	-13.488.404	С	0.9920026	-10.278.460	-14.579.568	
С	58.831.889	37.598.883	11.256.586	С	23.140.233	-0.8666354	-10.663.709	
С	31.126.659	35.376.840	0.5222858	С	32.288.334	-19.154.894	-10.486.101	
С	36.963.767	47.671.133	0.8518986	С	27.424.550	-31.697.994	-14.357.950	
С	50.582.274	48.786.940	11.482.107	С	14.148.349	-33.496.278	-18.385.346	
С	39.695.782	24.404.539	0.4832377	S	27.474.135	0.8339905	-0.6431921	
S	34.352.559	0.7620697	0.1123018	С	10.003.286	13.403.327	-0.8901414	
С	51.637.320	0.1601489	0.2445304	С	0.1902054	0.2143792	-14.136.593	
С	54.715.195	-11.237.474	-0.0977051	С	0.6105092	26.205.590	-0.6276861	
С	68.897.969	-16.875.990	-0.3357708	0	-0.9637904	0.2670724	-18.242.710	
С	31.206.094	-45.390.233	-0.9613564	С	15.280.901	38.265.684	-0.3367864	
С	44.882.951	-44.798.810	-12.092.760	С	0.6387336	50.344.018	-0.7622796	
С	51.835.311	-33.144.336	-0.9069677	С	-0.7603879	45.289.850	-0.6043875	
С	66.302.193	-30.103.879	-11.204.956	С	-0.7644533	31.249.382	-0.5412825	
С	31.525.728	-23.047.450	-0.0553438	С	-19.647.206	24.440.190	-0.3229598	
С	24.425.761	-34.533.278	-0.3843514	С	-31.597.477	31.487.363	-0.2288972	
С	78.071.584	-0.7788700	-11.653.281	С	-31.435.495	45.487.779	-0.3299434	
С	45.215.498	-22.134.816	-0.3398854	С	-19.482.180	52.425.577	-0.5045623	
С	75.213.302	-20.274.287	10.319.888	0	30.667.937	0.9000338	0.8453534	
Н	25.634.299	-54.343.281	-12.115.786	С	46.532.413	-17.055.044	-0.6619082	
Н	72.863.988	-38.167.368	-0.7855583	С	-44.320.686	23.914.770	-0.0551099	
Н	68.248.376	-28.597.096	-21.869.400	С	17.621.502	38.920.873	11.925.296	
Н	86.955.821	-13.477.810	-14.524.666	С	28.676.291	38.778.310	-10.803.568	
Н	73.033.947	-0.4569763	-20.802.167	С	55.904.159	-13.547.792	-16.484.358	
Н	81.281.132	0.0968190	-0.6098778	С	69.183.629	-11.555.132	-12.744.280	
Н	76.444.672	-11.272.610	16.308.073	С	73.338.426	-12.950.693	0.0534497	
Н	68.998.538	-27.412.268	15.788.205	С	63.793.315	-16.390.813	10.159.580	
Н	85.026.907	-24.811.266	0.8716423	С	50.421.092	-18.422.170	0.6809331	
Н	30.651.021	56.470.039	0.8873655	С	-50.577.009	23.217.386	12.006.806	
Н	54.674.720	58.477.624	14.055.928	С	-62.145.166	15.564.228	13.421.692	
С	60.556.256	12.454.084	0.7151525	С	-67.713.530	0.8482836	0.2689007	
Н	50.026.149	-53.296.485	-16.424.246	С	-61.427.410	0.9582074	-0.9756243	

Н	26.238.520	-15.014.016	0.4329758	С	-49.861.504	17.131.983	-11.561.701
С	0.9676840	-34.809.349	-0.1672086	С	40.268.043	-21.591.165	17.476.414
С	0.4325968	-37.213.287	11.094.930	С	51.705.084	-11.682.379	-30.853.924
С	0.1144644	-32.084.381	-12.494.284	С	-43.403.216	17.828.248	-25.182.207
С	-0.9472137	-36.495.862	12.915.033	С	-44.829.451	30.454.658	23.926.563
С	-12.588.899	-31.452.990	-10.292.297	С	87.511.228	-10.743.255	0.4328061
С	-18.168.413	-33.364.367	0.2387377	С	-79.336.376	-0.0555676	0.4570324
Η	-13.437.672	-38.413.126	22.803.755	С	97.812.170	-14.734.517	-0.4238096
Η	-18.940.107	-28.843.214	-18.645.944	С	111.123.090	-12.592.986	-0.0649273
С	-32.622.745	-30.898.856	0.4695006	С	114.374.153	-0.6470808	11.502.736
С	-41.604.324	-30.301.323	-0.6007991	С	103.999.692	-0.2513525	20.014.382
С	-37.204.527	-27.562.981	17.481.075	С	90.666.347	-0.4613335	16.487.695
С	-54.739.987	-25.991.406	-0.4015566	С	-82.711.467	-0.5162608	17.346.824
Η	-38.679.205	-32.922.217	-16.071.628	С	-92.891.967	-14.568.778	19.060.239
С	-50.369.920	-23.353.157	19.444.652	С	-99.972.101	-19.568.348	0.8094382
Η	-30.625.189	-27.519.745	26.047.668	С	-96.688.173	-14.805.888	-0.4644964
С	-59.289.073	-22.394.832	0.8716696	С	-86.482.455	-0.5428440	-0.6407866
Η	-69.400.768	-18.998.446	10.230.606	0	- 102.940.108	-18.832.948	-15.999.862
С	13.347.125	-40.398.371	22.758.388	С	- 113.577.558	-28.305.775	-14.958.982
Η	19.974.281	-48.780.384	20.463.984	0	-95.055.622	-18.535.529	31.871.218
Η	19.765.622	-31.901.995	25.250.942	С	- 105.392.079	-28.058.165	34.419.879
Н	0.7508882	-42.945.387	31.610.284	0	106.039.676	0.3607948	32.011.705
С	0.6679419	-29.291.862	-26.244.700	С	119.438.678	0.6223678	36.120.918
Н	14.120.813	-21.289.910	-25.960.075	0	120.426.672	-16.895.793	-0.9623690
Н	11.664.924	-38.082.776	-30.411.002	С	134.220.678	-14.996.701	-0.6556919
Н	-0.1282688	-26.371.470	-33.101.651	Н	-0.4986438	-23.958.454	-21.841.048
0	-53.535.517	-19.884.461	32.194.756	Н	34.216.702	-40.140.713	-14.315.229
0	-62.431.468	-25.316.110	-15.197.553	Н	10.807.161	-43.349.322	-21.395.743
С	-75.812.953	-20.485.539	-13.996.038	Н	0.8352434	52.889.424	-18.092.091
Η	-75.963.925	-10.205.968	-10.242.384	Н	0.8487638	59.226.313	-0.1631291
Н	-79.950.216	-20.737.496	-24.049.348	Н	-19.743.484	13.723.354	-0.2368373
Н	-81.772.602	-26.896.230	-0.7441451	Н	-40.783.601	50.932.936	-0.2643816
С	-66.736.457	-15.166.951	34.915.739	Н	-19.476.421	63.249.075	-0.5576324
Н	-66.975.981	-13.070.160	45.582.970	Н	22.865.804	30.003.450	15.343.033

Η	-68.870.356	-0.5994930	29.351.399	Н	23.652.715	47.735.757	14.238.988
Η	-74.222.232	-22.769.184	32.517.431	Н	0.8138677	39.737.867	17.285.770
С	16.458.688	34.352.616	0.2703904	Н	36.197.737	32.223.998	-0.6438199
С	0.7737260	32.377.971	13.541.170	Н	27.512.431	36.283.490	-21.370.967
С	11.358.978	35.887.363	-10.290.776	Н	32.580.451	48.966.252	-10.133.745
С	-0.5986552	31.974.855	11.188.494	Н	76.368.060	-0.8618412	-20.304.670
С	13.037.934	30.523.451	27.538.062	Н	66.841.840	-17.641.252	20.481.811
С	-0.2448690	35.488.799	-12.208.581	Н	-66.850.826	15.203.855	23.160.149
С	20.629.701	37.658.226	-22.024.456	Н	-65.308.081	0.4150362	-18.267.468
С	-11.394.960	33.467.152	-0.1629697	Н	34.443.028	-30.506.449	15.017.034
Η	-12.456.918	30.103.974	19.644.581	Н	45.123.209	-23.202.387	27.109.025
Η	0.4898210	28.647.548	34.545.625	Н	33.299.317	-13.212.622	18.444.102
Η	20.013.545	22.116.225	28.074.409	Н	46.741.604	-20.595.344	-34.775.414
Η	18.493.433	39.366.422	30.933.184	Н	44.627.055	-0.3395264	-31.841.916
Η	-0.6153377	36.806.840	-22.285.242	Н	60.331.828	-0.9513005	-37.159.609
Н	15.001.146	39.264.745	-31.225.757	Н	-33.294.170	13.683.316	-25.080.020
Н	27.352.013	46.154.188	-20.574.720	Н	-42.504.800	28.189.033	-28.554.307
Η	26.810.332	28.713.604	-23.210.334	Н	-49.308.032	12.339.484	-32.528.012
С	-26.001.984	31.885.126	-0.3996274	Н	-34.241.903	28.089.427	25.249.409
С	-30.944.245	29.877.928	-16.928.132	Н	-50.151.004	27.752.317	33.053.986
С	-34.933.400	31.016.955	0.6727584	Н	-45.505.983	41.298.692	22.704.807
С	-44.389.589	26.736.381	-19.026.937	Н	95.723.063	-19.719.608	-13.608.008
Η	-24.545.194	30.122.701	-25.620.883	Н	124.664.330	-0.4837259	14.252.227
С	-48.350.351	27.778.968	0.4599255	Н	82.933.755	-0.1157703	23.215.245
Η	-31.806.983	32.572.141	16.944.385	Н	-77.469.355	-0.1855594	26.191.270
С	-53.271.932	25.579.562	-0.8301454	Н	- 107.803.758	-26.848.097	0.9422495
0	-47.899.273	24.424.179	-31.948.724	Н	-84.503.699	-0.2048975	-16.474.167
0	-55.943.117	26.672.343	15.812.008	Н	- 117.064.264	-29.947.658	-25.127.399
Η	-63.613.471	23.040.009	-0.9934589	Н	- 110.049.948	-37.762.047	-10.737.596
С	-61.291.289	20.309.498	-34.736.423	Н	- 121.774.130	-24.380.306	-0.8875134
С	-69.600.413	22.746.271	14.425.619	Н	- 105.331.388	-29.662.693	45.174.903
Η	-68.487.242	28.007.674	-31.816.092	Н	- 115.152.415	-24.193.075	31.355.816
Η	-61.737.046	18.827.959	-45.499.230	Н	- 103.400.473	-37.521.318	29.306.392

Η	-63.659.364	10.910.921	-29.650.600	Н	118.660.807	11.136.663	45.795.797
Η	-73.590.320	22.346.156	24.534.552	Н	125.151.088	-0.3047234	37.204.196
Η	-75.254.714	30.042.879	0.8563979	Н	124.533.271	12.863.192	29.069.667
Η	-70.395.414	12.865.007	0.9780854	Н	139.721.433	-19.122.225	-14.987.121
Η	69.370.092	38.200.743	13.662.212	Н	136.630.735	-0.4374852	-0.5492458
0	72.146.755	11.279.635	10.828.066	Н	137.037.358	-20.323.964	0.2577847
С	-12.062.030	-0.0560197	13.879.932	С	-62.060.933	-27.668.976	0.2038527
С	-0.1183814	0.0149034	0.5277406	С	-56.354.684	-26.382.581	-10.596.458
С	-0.1067840	0.1303027	-0.8621104	С	-44.731.042	-19.616.544	-14.233.035
С	-11.946.125	0.1331304	-17.262.062	С	-36.104.636	-12.132.854	-0.6250698
С	-25.534.947	0.0395015	-14.263.558	С	-37.104.978	-0.9494689	0.7392576
С	-31.638.583	-0.0222676	-0.1772490	С	-46.712.142	-13.954.006	16.419.732
С	-25.655.161	-0.0215656	10.783.836	С	-57.643.986	-22.316.632	14.117.537
Η	-0.9682072	-0.1110403	24.442.114	Н	-71.136.367	-33.570.914	0.2558507
Η	0.8545480	0.0193162	10.036.116	Н	-61.598.429	-31.407.261	-18.645.230
Η	0.8769253	0.2291573	-13.125.434	Н	-42.077.587	-20.153.060	-24.732.921
Η	-0.9548731	0.2145138	-27.807.350	Н	-27.564.887	-0.7764259	-11.332.167
Η	-32.237.348	0.0253126	-22.773.092	Н	-29.345.323	-0.3191136	11.579.665
Н	-42.450.873	-0.0506946	-0.1807327	Н	-45.415.723	-10.660.614	26.662.732
Η	-32.438.655	-0.0152749	19.215.094	Н	-63.552.366	-24.860.731	22.824.967

E-50·52-B

_			
С	-0.6770230	-24.859.200	-25.610.690
С	-0.2267650	-12.955.440	-19.947.870
С	10.956.090	-11.711.410	-15.930.340
С	20.230.510	-22.014.040	-17.194.200
С	15.501.460	-33.985.990	-22.689.710
С	0.2225800	-35.388.270	-26.865.020
S	15.057.060	0.4676490	-0.9648400
С	-0.2485850	0.9641010	-10.786.730
С	-10.492.070	-0.0837810	-17.662.510
С	-0.6616230	21.765.460	-0.6155900
0	-21.982.000	0.0224340	-21.624.300
С	0.2321660	33.518.260	-0.1689980

С	-0.6941520	45.813.710	-0.4130980
С	-20.760.680	40.201.870	-0.2933980
С	-20.479.050	26.207.370	-0.4254540
С	-32.239.950	18.798.030	-0.2625210
С	-44.279.340	25.355.650	-0.0199600
С	-44.433.530	39.377.020	0.0633490
С	-32.737.540	46.827.100	-0.0606350
0	18.827.960	0.3419640	0.5146830
С	34.459.680	-20.349.870	-13.073.680
С	-56.853.730	17.493.560	0.1389530
С	0.4896030	32.104.180	13.508.430
С	15.581.020	35.410.190	-0.9138040
С	43.864.000	-15.640.600	-22.380.390
С	57.140.140	-14.082.490	-18.394.650
С	61.333.430	-17.012.540	-0.5376480
С	51.729.010	-21.748.570	0.3642430
С	38.376.540	-23.436.050	0.0054220
С	-62.803.740	16.163.230	14.063.400
С	-74.508.270	0.8689990	15.323.560
С	-80.500.160	0.2518000	0.4301810
С	-74.411.430	0.3969000	-0.8201290
С	-62.672.390	11.315.940	-0.9836010
С	28.258.090	-27.864.320	10.285.200
С	39.741.470	-12.234.810	-36.479.990
С	-56.436.700	12.555.330	-23.533.010
С	-56.674.480	22.586.900	26.274.980
С	75.299.330	-14.485.520	-0.1003200
С	-92.967.350	-0.5378500	0.5836000
С	83.597.680	-0.5900920	-0.8313880
С	96.450.170	-0.2886050	-0.3802540
С	101.314.070	-0.8275880	0.8143840
С	93.039.510	-16.922.050	15.385.210
С	80.220.910	-20.064.730	10.839.560
С	-95.032.800	-13.153.220	17.270.870
С	-106.771.030	-20.557.650	18.682.760

С	-116.616.620	-20.354.970	0.8745730
С	-114.464.220	-12.557.290	-0.2668860
С	-102.757.430	-0.5114310	-0.4140690
0	-123.414.220	-11.577.620	-12.896.300
С	-135.625.860	-18.874.470	-11.961.010
0	-107.802.370	-27.867.030	30.137.500
С	-119.510.830	-35.749.820	32.140.120
0	96.647.500	-22.693.800	27.137.990
С	109.578.560	-19.829.950	32.477.600
0	103.465.090	0.5826140	-11.532.430
С	116.794.640	0.9188820	-0.7653290
Η	-17.075.100	-25.724.310	-28.817.020
Η	22.386.240	-42.281.330	-23.783.270
Η	-0.1023050	-44.791.850	-31.142.940
Η	-0.5267510	49.764.650	-14.208.260
Η	-0.4914720	53.876.720	0.2947410
Η	-32.127.940	0.8038100	-0.3188660
Η	-53.863.930	44.424.530	0.2384780
Η	-32.994.510	57.621.390	0.0323720
Η	10.349.650	22.901.180	15.579.000
Η	10.789.480	40.638.500	16.962.120
Η	-0.4512500	31.954.520	19.050.280
Η	23.286.490	28.469.050	-0.5814070
Η	14.326.800	34.419.480	-19.939.680
Η	19.283.050	45.484.010	-0.7063940
Η	64.286.200	-10.635.910	-25.752.610
Η	54.515.860	-23.887.150	13.873.170
Η	-79.133.950	0.7814570	25.085.770
Η	-78.780.540	-0.0897700	-16.843.630
Η	22.509.860	-36.479.070	0.6802080
Η	33.130.400	-30.547.160	19.666.460
Η	21.203.410	-19.726.920	12.200.250
Η	35.511.860	-20.913.740	-41.603.590
Η	32.058.140	-0.4451000	-36.563.430
Η	48.261.870	-0.8664100	-42.268.800

Н	-54.566.410	23.023.380	-26.075.970
Η	-63.004.140	0.8298050	-31.133.620
Η	-46.805.120	0.7420190	-24.060.010
Н	-46.012.700	20.304.970	27.018.450
Η	-61.595.820	19.076.980	35.355.070
Η	-57.565.260	33.482.760	25.973.310
Η	80.255.750	-0.1091850	-17.389.830
Η	111.197.930	-0.5848480	11.679.470
Η	74.378.610	-26.947.960	16.771.770
Η	-87.556.540	-13.787.080	25.062.640
Η	-125.673.830	-26.085.610	0.9859750
Н	-101.594.410	0.0988040	-12.995.760
Н	-141.136.460	-16.601.600	-21.061.480
Н	-133.789.880	-29.649.700	-11.420.230
Н	-141.489.650	-15.718.120	-0.3276540
Н	-118.156.480	-40.674.490	41.745.620
Н	-128.496.200	-29.512.090	32.492.130
Н	-120.605.650	-43.308.920	24.302.380
Н	110.273.230	-25.521.170	41.717.590
Н	117.485.770	-23.014.730	25.627.340
Н	110.668.300	-0.9165540	34.673.330
Н	120.445.490	16.022.220	-15.283.830
Н	116.950.830	14.184.880	0.2079850
Н	123.172.420	0.0311350	-0.7340300
С	48.421.250	0.8734750	12.002.450
С	55.652.820	15.834.300	0.2436310
С	69.007.980	19.721.690	0.2735920
С	78.548.240	17.473.630	12.672.330
С	77.104.800	10.520.330	24.617.940
С	65.668.420	0.4367500	29.737.790
С	52.922.230	0.3732610	24.218.700
Н	37.980.230	0.6797670	0.9572480
Н	50.130.170	18.644.810	-0.6461580
Н	72.511.560	25.249.130	-0.5908420
Н	88.392.070	21.556.530	10.733.980

Н	85.996.860	0.9805680	30.766.150
Н	66.905.620	-0.0522720	39.335.730
Н	45.500.310	-0.1552290	30.098.080

7 Literatur

- 1. Fritzsche, J., Comptes Rendus Acad. Sci. 1867, 69, 1035.
- 2. Hirschberg, Y., Compt. Rend. Acad. Sci. 1950, 231, 903.
- 3. Hartley, G. S., *Nature* **1937**, *140* (3537), 281-281.
- 4. Waldeck, D. H., Chem. Rev. 1991, 91 (3), 415-436.
- 5. Hirshberg, Y.; Fischer, E., J. Chem. Soc. 1952, 4522-4524.
- 6. Irie, M., Chem. Rev. 2000, 100 (5), 1685-1716.
- 7. Fukaminato, T.; Hirose, T.; Doi, T.; Hazama, M.; Matsuda, K.; Irie, M., *JACS* **2014**, *136* (49), 17145-17154.
- 8. Hoorens, M. W. H.; Medved', M.; Laurent, A. D.; Di Donato, M.; Fanetti, S.; Slappendel, L.; Hilbers, M.; Feringa, B. L.; Jan Buma, W.; Szymanski, W., *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 2390.
- Kennedy, A. D. W.; Sandler, I.; Andréasson, J.; Ho, J.; Beves, J. E., *Chem. Eur. J.* 2020, 26 (5), 1103-1110.
- 10. Helmy, S.; Leibfarth, F. A.; Oh, S.; Poelma, J. E.; Hawker, C. J.; Read de Alaniz, J., *JACS* **2014**, *136* (23), 8169-8172.
- 11. Siewertsen, R.; Neumann, H.; Buchheim-Stehn, B.; Herges, R.; Näther, C.; Renth, F.; Temps, F., *JACS* **2009**, *131* (43), 15594-15595.
- 12. Bléger, D.; Schwarz, J.; Brouwer, A. M.; Hecht, S., *JACS* **2012**, *134* (51), 20597-20600.
- 13. Huang, C.-Y.; Bonasera, A.; Hristov, L.; Garmshausen, Y.; Schmidt, B. M.; Jacquemin, D.; Hecht, S., *JACS* **2017**, *139* (42), 15205-15211.
- 14. Petermayer, C.; Thumser, S.; Kink, F.; Mayer, P.; Dube, H., *JACS* **2017**, *139* (42), 15060-15067.
- 15. Huber, L. A.; Mayer, P.; Dube, H., *ChemPhotoChem* **2018**, *2* (6), 452-452.
- 16. Wiedbrauk, S.; Dube, H., *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (29), 4266-4274.
- 17. Friedlaender, P., Liebigs Ann. Chem. 1907, 351 (1-3), 390-420.
- 18. Konieczny, W.; Konieczny, M. T., *Heterocycles* **2004**, *65* (2), 451-464.
- 19. Friedländer, P., Chem. Ber. 1906, 39, 1060-1066.
- 20. Guha, S. K. J., J. Indian Chem. Soc. 1939, 16, 127-130.
- 21. Friedländer, P.; Woroshzow, N., Liebigs Ann. Chem. 1912, 388 (1), 1-23.
- 22. v. Auwers, K., Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1920, 53 (11), 2271-2285.
- 23. Dalgliesh, C. E.; Mann, F. G., J. Chem. Soc. 1945, (0), 893-909.
- 24. Mukherjee, C.; De, A., Synlett 2002, 2002 (02), 0325-0327.
- 25. Kamila, S.; Mukherjee, C.; De, A., Synlett 2003, 2003 (10), 1479-1481.
- 26. Cabiddu, M. G.; Cabiddu, S.; Cadoni, E.; De Montis, S.; Fattuoni, C.; Melis, S.; Usai, M., *Synthesis* **2002**, *2002* (07), 0875-0878.
- 27. Guentner, M.; Schildhauer, M.; Thumser, S.; Mayer, P.; Stephenson, D.; Mayer, P. J.; Dube, H., *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8406.
- 28. Uhl, E.; Thumser, S.; Mayer, P.; Dube, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (34), 11064-11068.
- 29. Huber, L. A.; Hoffmann, K.; Thumser, S.; Böcher, N.; Mayer, P.; Dube, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 14536-14539.
- 30. Gerwien, A.; Reinhardt, T.; Mayer, P.; Dube, H., Org. Lett. 2018, 20 (1), 232-235.
- 31. Izmail'skii, V. A.; Mostoslavskii, M. A., Ukr. Khem. Zh. 1961, 27, 234-237.
- 32. Asano, T.; Okada, T.; Shinkai, S.; Shigematsu, K.; Kusano, Y.; Manabe, O., *JACS* **1981**, *103* (17), 5161-5165.

- 33. Kunihiro, I.; Takahiro, S.; Takashi, T.; Takeo, Y., *Chem. Lett.* **1990**, *19* (9), 1645-1646.
- 34. Kink, F.; Collado, M. P.; Wiedbrauk, S.; Mayer, P.; Dube, H., *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 6237-6243.
- 35. Nenov, A.; Cordes, T.; Herzog, T. T.; Zinth, W.; de Vivie-Riedle, R., *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 13016-13030.
- 36. Cordes, T.; Heinz, B.; Regner, N.; Hoppmann, C.; Schrader, T. E.; Summerer, W.; Rück-Braun, K.; Zinth, W., *ChemPhysChem* **2007**, *8* (11), 1713-1721.
- 37. Cordes, T.; Schadendorf, T.; Priewisch, B.; Rück-Braun, K.; Zinth, W., *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112* (4), 581-588.
- 38. Wiedbrauk, S.; Maerz, B.; Samoylova, E.; Reiner, A.; Trommer, F.; Mayer, P.; Zinth, W.; Dube, H., *JACS* **2016**, *138* (37), 12219-27.
- 39. Wiedbrauk, S.; Maerz, B.; Samoylova, E.; Mayer, P.; Zinth, W.; Dube, H., J. Phys. Chem. Lett. 2017, 8 (7), 1585-1592.
- 40. Liu, R. S.; Asato, A. E., PNAS 1985, 82 (2), 259-263.
- 41. Gerwien, A.; Schildhauer, M.; Thumser, S.; Mayer, P.; Dube, H., *Nat. Commun.* **2018**, 9 (1), 2510.
- 42. Lougheed, T.; Borisenko, V.; Hennig, T.; Rück-Braun, K.; Woolley, G. A., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (19), 2798-2801.
- 43. Herre, S.; Schadendorf, T.; Ivanov, I.; Herrberger, C.; Steinle, W.; Ruck-Braun, K.; Preissner, R.; Kuhn, H., *ChemBioChem* **2006**, *7* (7), 1089-95.
- 44. Sailer, A.; Ermer, F.; Kraus, Y.; Lutter, F. H.; Donau, C.; Bremerich, M.; Ahlfeld, J.; Thorn-Seshold, O., *ChemBioChem* **2019**, *20* (10), 1305-1314.
- 45. Koumura, N.; Zijlstra, R. W.; van Delden, R. A.; Harada, N.; Feringa, B. L., *Nature* **1999**, *401* (6749), 152-5.
- 46. Uhl, E.; Mayer, P.; Dube, H., Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59 (14), 5730-5737.
- 47. Tanaka, K.; Taguchi, K.; Iwata, S.; Irie, T., Supramol. Chem. 2005, 17 (8), 637-642.
- 48. Tanaka, K.; Kohayakawa, K.; Iwata, S.; Irie, T., JOC 2008, 73 (10), 3768-3774.
- 49. Dube, H.; Ajami, D.; Rebek Jr., J., Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49 (18), 3192-3195.
- 50. Dube, H.; Rebek Jr., J., Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51 (13), 3207-3210.
- 51. Moncelsi, G.; Escobar, L.; Dube, H.; Ballester, P., *Chem. Asian J.* **2018**, *13* (12), 1632-1639.
- 52. Guentner, M.; Uhl, E.; Mayer, P.; Dube, H., Chem. Eur. J. 2016, 22, 16433-16436.
- 53. Hiltebrandt, K.; Pauloehrl, T.; Blinco, J. P.; Linkert, K.; Borner, H. G.; Barner-Kowollik, C., *Angew Chem Int Ed Engl* **2015**, *54* (9), 2838-43.
- 54. Haydell, M. W.; Centola, M.; Adam, V.; Valero, J.; Famulok, M., *JACS* **2018**, *140* (49), 16868-16872.
- 55. Kilde, M. D.; Broløs, L.; Mansø, M.; Mogensen, J.; Tortzen, C. G.; Nielsen, M. B., *Chem. Eur. J. n/a* (n/a).
- 56. Li, M.; Yang, S.; Liang, W.; Zhang, X.; Qu, D., *Dyes and Pigments* **2019**, *166*, 239-244.
- 57. Hansen, M. J.; Velema, W. A.; Lerch, M. M.; Szymanski, W.; Feringa, B. L., *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (11), 3358-3377.
- 58. Rodrigues-Correia, A.; Weyel, X. M. M.; Heckel, A., Org. Lett. **2013**, *15* (21), 5500-5503.
- 59. Bochet, C. G., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (33), 6341-6346.
- 60. Blanc, A.; Bochet, C. G., *JOC* **2002**, *67* (16), 5567-5577.
- 61. San Miguel, V.; Bochet, C. G.; del Campo, A., *JACS* **2011**, *133* (14), 5380-5388.
- 62. Schoder, S.; Schalley, C. A., Chem. Commun. 2017, 53 (69), 9546-9549.

- 63. Steinkoenig, J.; Zieger, M. M.; Mutlu, H.; Barner-Kowollik, C., *Macromolecules* **2017**, *50* (14), 5385-5391.
- 64. Lerch, M. M.; Hansen, M. J.; Velema, W. A.; Szymanski, W.; Feringa, B. L., *Nat. Commun.* **2016**, *7* (1), 12054.
- 65. Zhao, F.; Grubert, L.; Hecht, S.; Bléger, D., Chem. Commun. 2017, 53 (23), 3323-3326.
- 66. Liu, Y.; Shangguan, L.; Wang, H.; Xia, D.; Shi, B., *Polymer Chemistry* **2017**, *8* (25), 3783-3787.
- 67. Wu, X.; Yu, Y.; Gao, L.; Hu, X.-Y.; Wang, L., Org. Chem. Front. 2016, 3 (8), 966-970.
- 68. Klaue, K.; Han, W.; Liesfeld, P.; Berger, F.; Garmshausen, Y.; Hecht, S., JACS 2020.
- 69. Dong, M.; Babalhavaeji, A.; Hansen, M. J.; Kálmán, L.; Woolley, G. A., *Chem. Commun.* **2015**, *51* (65), 12981-12984.
- 70. Dong, M.; Babalhavaeji, A.; Samanta, S.; Beharry, A. A.; Woolley, G. A., *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (10), 2662-2670.
- 71. Yang, Y.; Hughes, R. P.; Aprahamian, I., JACS 2014, 136 (38), 13190-13193.
- 72. Kometani, A.; Inagaki, Y.; Mutoh, K.; Abe, J., JACS 2020, 142 (17), 7995-8005.
- 73. De Bo, G.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Wang, S., Chem. Sci. 2017, 8 (10), 7077-7081.
- 74. Sergeyev, S.; Pisula, W.; Geerts, Y. H., Chem. Soc. Rev. 2007, 36 (12), 1902-1929.
- 75. Wöhrle, T.; Wurzbach, I.; Kirres, J.; Kostidou, A.; Kapernaum, N.; Litterscheidt, J.; Haenle, J. C.; Staffeld, P.; Baro, A.; Giesselmann, F.; Laschat, S., *Chem. Rev.* 2016, *116* (3), 1139-1241.
- Laschat, S.; Baro, A.; Steinke, N.; Giesselmann, F.; Hägele, C.; Scalia, G.; Judele, R.; Kapatsina, E.; Sauer, S.; Schreivogel, A.; Tosoni, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46 (26), 4832-4887.
- 77. Burley, S. K.; Petsko, G. A., Weakly Polar Interactions In Proteins. In *Adv. Protein Chem.*, Anfinsen, C. B.; Edsall, J. T.; Richards, F. M.; Eisenberg, D. S., Eds. Academic Press: 1988; Vol. 39, pp 125-189.
- 78. McGaughey, G. B.; Gagné, M.; Rappé, A. K., J. Biol. Chem. (273), 15458-15463.
- 79. Kool, E. T.; Morales, J. C.; Guckian, K. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (6), 990-1009.
- 80. Kool, E. T., Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 2001, 30 (1), 1-22.
- 81. Bissantz, C.; Kuhn, B.; Stahl, M., J. Med. Chem. 2010, 53 (14), 5061-5084.
- 82. Hwang, J. w.; Li, P.; Shimizu, K. D., Org. Biomol. Chem. 2017, 15 (7), 1554-1564.
- 83. Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M., JACS 1990, 112 (14), 5525-5534.
- 84. Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, (5), 651-669.
- 85. Wheeler, S. E.; Houk, K. N., *JACS* **2008**, *130* (33), 10854-10855.
- 86. Cozzi, F.; Annunziata, R.; Benaglia, M.; Baldridge, K. K.; Aguirre, G.; Estrada, J.; Sritana-Anant, Y.; Siegel, J. S., *PCCP* **2008**, *10* (19), 2686-2694.
- 87. Hwang, J.; Li, P.; Carroll, W. R.; Smith, M. D.; Pellechia, P. J.; Shimizu, K. D., *JACS* **2014**, *136* (40), 14060-14067.
- 88. Gung, B. W.; Xue, X.; Zou, Y., JOC 2007, 72 (7), 2469-2475.
- 89. Ringer, A. L.; Sinnokrot, M. O.; Lively, R. P.; Sherrill, C. D., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (14), 3821-3828.
- 90. Grimme, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47 (18), 3430-3434.
- 91. Peverati, R.; Baldridge, K. K., J. Chem. Theory Comput. 2008, 4 (12), 2030-2048.
- 92. Ehrlich, S.; Bettinger, H. F.; Grimme, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52 (41), 10892-10895.

- 93. Dimroth, K.; Reichardt, C.; Siepmann, T.; Bohlmann, F., *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *661* (1), 1-37.
- 94. Ferguson, S. B.; Sanford, E. M.; Seward, E. M.; Diederich, F., *JACS* **1991**, *113* (14), 5410-5419.
- 95. Cubberley, M. S.; Iverson, B. L., *JACS* 2001, *123* (31), 7560-7563.
- 96. Chen, C.-W.; Whitlock Jr., H. W., J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 4921-4922.
- 97. Nativi, C.; Cacciarini, M.; Francesconi, O.; Vacca, A.; Moneti, G.; Ienco, A.; Roelens, S., *JACS* **2007**, *129* (14), 4377-4385.
- 98. Petitjean, A.; Khoury, R. G.; Kyritsakas, N.; Lehn, J.-M., *JACS* **2004**, *126* (21), 6637-6647.
- 99. Lee, C.-H.; Yoon, H.; Jang, W.-D., Chem. Eur. J. 2009, 15 (39), 9972-9976.
- 100. Brahma, S.; Ikbal, S. A.; Rath, S. P., Inorg. Chem. 2014, 53 (1), 49-62.
- 101. Zimmerman, S. C.; Mrksich, M.; Baloga, M., JACS 1989, 111 (22), 8528-8530.
- 102. Rowan, A. E.; Elemans, J. A. A. W.; Nolte, R. J. M., Acc. Chem. Res. **1999**, 32 (12), 995-1006.
- 103. Klärner, F.-G.; Panitzky, J.; Bläser, D.; Boese, R., *Tetrahedron* **2001**, *57* (17), 3673-3687.
- 104. Klärner, F.-G.; Kahlert, B., Acc. Chem. Res. 2003, 36, 919-932.
- 105. Branchi, B.; Balzani, V.; Ceroni, P.; Kuchenbrandt, M. C.; Klärner, F.-G.; Bläser, D.; Boese, R., JOC 2008, 73 (15), 5839-5851.
- 106. Klärner, F.-G.; Burkert, U.; Kamieth, M.; Boese, R.; Benet-Buchholz, J., *Chem. Eur. J.* **1999**, *5* (6), 1700-1707.
- 107. Sygula, A.; Fronczek, F. R.; Sygula, R.; Rabideau, P. W.; Olmstead, M. M., *JACS* **2007**, *129* (13), 3842-3843.
- 108. Chiang, P.-T.; Cheng, P.-N.; Lin, C.-F.; Liu, Y.-H.; Lai, C.-C.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (3), 865-876.
- 109. Cheng, P.-N.; Chiang, P.-T.; Chiu, S.-H., Chem. Commun. 2005, (10), 1285-1287.
- 110. Marchioni, F.; Juris, A.; Lobert, M.; Seelbach, U. P.; Kahlert, B.; Klärner, F.-G., *New J. Chem.* **2005**, *29* (6), 780-784.
- 111. Klärner, F.-G.; Kahlert, B.; Boese, R.; Bläser, D.; Juris, A.; Marchioni, F., *Chem. Eur. J.* **2005**, *11* (11), 3363-3374.
- 112. Polkowska, J.; Bastkowski, F.; Schrader, T.; Klärner, F.-G.; Zienau, J.; Koziol, F.; Ochsenfeld, C., *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22* (8), 779-790.
- 113. Jasper, C.; Schrader, T.; Panitzky, J.; Klärner, F.-G., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41 (8), 1355-1358.
- 114. Michael Fokkens, T. S., Frank-Gerrit Klärner, JACS 2005 (127), 14415-14421.
- 115. Kirsch, M.; Talbiersky, P.; Polkowska, J.; Bastkowski, F.; Schaller, T.; de Groot, H.; Klärner, F.-G.; Schrader, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (16), 2886-2890.
- Bier, D.; Rose, R.; Bravo-Rodriguez, K.; Bartel, M.; Ramirez-Anguita, J. M.; Dutt, S.; Wilch, C.; Klärner, F.-G.; Sanchez-Garcia, E.; Schrader, T.; Ottmann, C., *Nat. Chem.* 2013, 5 (3), 234-239.
- 117. Sinha, S.; Lopes, D. H.; Du, Z.; Pang, E. S.; Shanmugam, A.; Lomakin, A.; Talbiersky, P.; Tennstaedt, A.; McDaniel, K.; Bakshi, R.; Kuo, P. Y.; Ehrmann, M.; Benedek, G. B.; Loo, J. A.; Klarner, F. G.; Schrader, T.; Wang, C.; Bitan, G., *JACS* 2011, *133* (42), 16958-69.
- 118. Schrader, T.; Bitan, G.; Klarner, F.-G., Chem. Commun. 2016, 52 (76), 11318-11334.
- 119. Zhang, X.; Ao, L.; Han, Y.; Gao, Z.; Wang, F., Chem. Commun. 2018, 54 (14), 1754-1757.
- 120. Leblond, J.; Gao, H.; Petitjean, A.; Leroux, J.-C., JACS 2010, 132 (25), 8544-8545.
- 121. Barboiu, M.; Petit, E.; Vaughan, G., Chem. Eur. J. 2004, 10 (9), 2263-2270.

- 122. Plante, J. P.; Glass, T. E., Org. Lett. 2006, 8 (10), 2163-2166.
- 123. Ulrich, S.; Lehn, J.-M., Chem. Eur. J. 2009, 15 (23), 5640-5645.
- 124. Ulrich, S.; Petitjean, A.; Lehn, J.-M., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010* (13), 1913-1928.
- 125. Iwamoto, H.; Hidaka, Y.; Fukazawa, Y., Tetrahedron Lett. 2008, 49 (2), 277-280.
- 126. Marchi, E.; Baroncini, M.; Bergamini, G.; Van Heyst, J.; Vögtle, F.; Ceroni, P., *JACS* **2012**, *134* (37), 15277-15280.
- 127. Wezenberg, S. J.; Vlatković, M.; Kistemaker, J. C. M.; Feringa, B. L., *JACS* **2014**, *136* (48), 16784-16787.
- 128. Gao, Z.; Han, Y.; Chen, J.; Wang, X.; Wang, F., *Chem. Asian J.* **2016**, *11* (12), 1775-1779.
- 129. Shinkai, S.; Nakaji, T.; Ogawa, T.; Shigematsu, K.; Manabe, O., *JACS* **1981**, *103* (1), 111-115.
- 130. Neilson, B. M.; Bielawski, C. W., ACS Catalysis 2013, 3 (8), 1874-1885.
- 131. Stoll, R. S.; Hecht, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49 (30), 5054-5075.
- Palmisano, G.; Augugliaro, V.; Pagliaro, M.; Palmisano, L., Chem. Commun. 2007, (33), 3425-3437.
- 133. Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C., *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1* (7), 0052.
- 134. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A., Chem. Rev. 2016, 116 (17), 10075-10166.
- 135. Sun, X.; Gao, J. P.; Wang, Z. Y., *JACS* **2008**, *130* (26), 8130-8131.
- 136. Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Long, D. A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L., *JACS* **2006**, *128* (14), 4556-4557.
- 137. Wang, J.; Feringa, B. L., Science 2011, 331 (6023), 1429-1432.
- 138. Pollard, M. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L., Org. Biomol. Chem. 2008, 6 (3), 507-512.
- 139. Imahori, T.; Yamaguchi, R.; Kurihara, S., Chem. Eur. J. 2012, 18 (35), 10802-10807.
- 140. Samanta, M.; Siva Rama Krishna, V.; Bandyopadhyay, S., *Chem. Commun.* **2014**, *50* (73), 10577-10579.
- 141. Würthner, F.; Rebek, J., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1995, (9), 1727-1734.
- 142. Würthner, F.; Rebek Jr., J., Angew. Chem. Int. Ed. 1995, 34 (4), 446-448.
- 143. Osorio-Planes, L.; Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A., *Org. Lett.* **2014**, *16* (6), 1704-1707.
- 144. Stoll, R. S.; Peters, M. V.; Kuhn, A.; Heiles, S.; Goddard, R.; Bühl, M.; Thiele, C. M.; Hecht, S., *JACS* **2009**, *131* (1), 357-367.
- 145. Stoll, R. S.; Hecht, S., Org. Lett. 2009, 11 (21), 4790-4793.
- 146. Ueno, A.; Takahashi, K.; Osa, T., J. Chem. Soc. 1980, (17), 837-838.
- 147. Sugimoto, H.; Kimura, T.; Inoue, S., JACS 1999, 121 (10), 2325-2326.
- 148. Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Althammer, A.; Born, R.; Mayer, P., *Org. Lett.* **2010**, *12* (5), 1004-1007.
- 149. Yin, J.; Rainka, M. P.; Zhang, X.-X.; Buchwald, S. L., *JACS* **2002**, *124* (7), 1162-1163.
- 150. Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L., *Angew. Chem. Int. Ed* . **2004**, *43* (14), 1871-1876.
- 151. Anderson, K. W.; Buchwald, S. L., Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 117 (38), 6329-6333.
- 152. Usui, K.; Tanoue, K.; Yamamoto, K.; Shimizu, T.; Suemune, H., *Org. Lett.* **2014**, *16* (17), 4662-4665.
- Schoevaars, A. M.; Kruizinga, W.; Zijlstra, R. W. J.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Feringa, B. L., *JOC* 1997, 62 (15), 4943-4948.
- 154. Cao, S.; Wang, Y.; Peng, X., JOC 2014, 79 (2), 501-508.

- 155. Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N., JOC 1995, 60 (23), 7508-7510.
- 156. Allenmark, S. G.; Andersson, M. A., Chirality 1998, 10 (3), 246-252.
- 157. Miyaura, N.; Suzuki, A., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, (19), 866-867.
- 158. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., Tetrahedron Lett. 1979, 20 (36), 3437-3440.
- 159. Milstein, D.; Stille, J. K., *JACS* **1978**, *100* (11), 3636-3638.
- 160. Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M., JACS 1972, 94 (12), 4374-4376.
- 161. King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E.-i., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1977, (19), 683-684.
- 162. Martin, R.; Buchwald, S. L., Acc. Chem. Res. 2008, 41 (11), 1461-1473.
- 163. Kürti, L.; Czakó, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press: 2005.
- 164. Fraleoni, A.; Zanirato, P., *Journal of Chemical Research, Synopses* **1999**, (9), 542-543.
- 165. Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L., *JACS* **2005**, *127* (13), 4685-4696.
- 166. Greenland, B. W.; Burattini, S.; Hayes, W.; Colquhoun, H. M., *Tetrahedron* **2008**, *64* (36), 8346-8354.
- 167. Parker, M. P.; Murray, C. A.; Hart, L. R.; Greenland, B. W.; Hayes, W.; Cardin, C. J.; Colquhoun, H. M., *Crystal Growth & Design* **2018**, *18* (1), 386-392.
- 168. Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B., *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie.* 8. ed.; Georg Thieme Verlag KG: 2012.
- 169. Sandra, W. Mechanistische Studien zur Photochemie von Hemithioindigo und Anwendungen zur lichtgesteuerten molekularen Erkennung. Ludwig-Maximilians-Universität München, 2018.
- 170. Bryant, R. G., J. Chem. Educ. 1983, 60 (11), 933.
- 171. Thordarson, P., Chem. Soc. Rev. 2011, 40 (3), 1305-1323.
- 172. Brynn Hibbert, D.; Thordarson, P., Chem. Commun. 2016, 52 (87), 12792-12805.
- 173. McKillop, A.; Sanderson, W. R., Tetrahedron 1995, 51 (22), 6145-6166.
- 174. Steiner, T., New J. Chem. 1998, 22 (10), 1099-1103.
- 175. MacroModel, Schrödinger: New York, 2019.
- 176. Grimme, S., Chem. Eur. J. 2012, 18 (32), 9955-9964.
- 177. Lyons, D. J. M.; Crocker, R. D.; Enders, D.; Nguyen, T. V., Green Chem. 2017, 19
- (17), 3993-3996.
- 178. Villari, V.; Mineo, P.; Micali, N.; Angelini, N.; Vitalini, D.; Scamporrino, E., *Nanotechnology* **2007**, *18* (37), 375503.
- 179. Shimazawa, R.; Hashimoto, Y.; Iwasaki, S., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (47), 7197-7200.
- Manganaro, N.; Lando, G.; Gargiulli, C.; Pisagatti, I.; Notti, A.; Pappalardo, S.; Parisi, M. F.; Gattuso, G., *Chem. Commun.* 2015, 51 (63), 12657-12660.
- 181. Dutt, S.; Wilch, C.; Gersthagen, T.; Talbiersky, P.; Bravo-Rodriguez, K.; Hanni, M.; Sánchez-García, E.; Ochsenfeld, C.; Klärner, F.-G.; Schrader, T., JOC 2013, 78 (13), 6721-6734.
- 182. Le Corre, S. S.; Berchel, M.; Couthon-Gourvès, H.; Haelters, J.-P.; Jaffrès, P.-A., *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2014**, *10*, 1166-1196.
- 183. Ishiyama, T.; Matsuda, N.; Miyaura, N.; Suzuki, A., *JACS* **1993**, *115* (23), 11018-11019.
- 184. Würthner, F.; Kaiser, T. E.; Saha-Möller, C. R., Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50 (15), 3376-3410.
- 185. Maiti, N. C.; Mazumdar, S.; Periasamy, N., J. Phys. Chem. B **1998**, 102 (9), 1528-1538.

- 186. <u>http://supramolecular.org</u>.
- 187. Prabodh, A.; Bauer, D.; Kubik, S.; Rebmann, P.; Klärner, F. G.; Schrader, T.; Delarue Bizzini, L.; Mayor, M.; Biedermann, F., *Chem. Commun.* **2020**, *56* (34), 4652-4655.
- 188. Martín-Gomis, L.; Ortiz, J.; Fernández-Lázaro, F.; Sastre-Santos, Á.; Elliott, B.; Echegoyen, L., *Tetrahedron* **2006**, *62* (9), 2102-2109.
- 189. Sulzberg, T.; Cotter, R. J., *JOC* **1970**, *35* (8), 2762-2769.
- 190. Kavallieratos, K.; de Gala, S. R.; Austin, A. J.; Crabtree, R. H., *JACS* 1997, *119*, 2325-2326.
- 191. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16, Revision A.03*, Wallingford, CT, 2016.
- 192. Dennington, R.; Keith, T. A.; Millam, J. M. *GaussView*, 5.0.8; Semichem Inc. Shawnee Mission KS: 2016.