

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

Experimentelle und quantenchemische  
Untersuchung  
neuartiger photoschaltbarer Systeme

**Stefan Ulrich Thumser**

aus

München, Deutschland

2021





Erklärung:

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, den 12.12.2021

Stefan Thumser

Dissertation eingereicht am: 16.12.2021

1. Gutachter: Prof. Dr. Henry Dube

2. Gutachter: Prof. Dr. Konstantin Karaghiosoff

Mündliche Prüfung am: 04.02.2022





***“The good thing about science is that it's true whether or not you believe in it.”***

*Neil deGrasse Tyson*







## Danksagung

Meinen Dank in Worten auszudrücken ist, wie viele wissen, nicht meine größte Stärke. Dennoch möchte ich in diesem Abschnitt versuchen ein paar Worte an besondere Personen zu richten.

Zunächst möchte ich mich vor allem bei meinem Doktorvater PROFESSOR („There you go *Hans Brix!*“) Dr. Henry Dube danken, der mich seit meinem F-Praktikum 2014 in seinem Team aufgenommen und nach nunmehr sieben Jahren quasi (in wissenschaftlicher Hinsicht) mit großgezogen hat. Vielen Dank für die zahlreichen Diskussionen, die interessanten Projekte (auch wenn leider nicht alles immer so gelaufen ist, wie wir uns das vorgestellt hatten), die Unterstützung (auch in Covid und sonstigen schlechten Zeiten) und sehr nahe Betreuung, die sonst nur wenige PhD Studenten genießen können.

Mein herzlichster Dank gilt auch Professor Dr. Konstantin Karaghiossof der mit äußerster Herzlichkeit und beinahe Selbstverständlichkeit das Zweitgutachten dieser Dissertation übernommen hat.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Professoren des Prüfungskomitees Prof. Christian Ochsenfeld, Prof. Hendrik Zipse, Prof. Franz Bracher und Prof. Oliver Trapp.

Ein besonderer Dank gilt auch dem Team der Analytik am Campus:

Danke an Sonja Kosak für die Messung 99,9% meiner Massenanalytik mit 100% Erfolgsquote und den Gelegenheiten zu aufheiternden Gesprächen.

Danke an Dr. Werner Spahl für die ausschweifenden Diskussionen abseits der Massenanalytik und Hilfe bei Massenspektrometrie bezogenen Fragestellungen.

Danke an Susi Ebert und Robert Eicher für die Messungen der Elementaranalysen und den Gesprächen mit Susi und Sonja an denen ich teilhaben durfte.

Danke an Claudia Ober, Mariia Palchyk und Dr. David Stephenson für die unzähligen (kurzfristigen) Messungen die ich bei jeder Temperatur/Lichtbedingung/Uhrzeit mit euch durchführen durfte.

Mein Dank gilt auch Dr. Peter Mayer für die Messungen und Verfeinerungen meiner Einkristallstrukturen. Es waren zwar nicht viele aber es war ehrliche Arbeit und es hat mich immer wieder gefreut, positive E-Mails diesbezüglich zu erhalten.

Wo wäre meine Dankbarkeit wichtiger und angebrachter als bei meinem Kollegen, denen ich (in alphabetischer Reihenfolge) nochmals explizit meinen Dank aussprechen möchte.

Nicolai (Boris) Bach – Danke für die vielen TC Gespräche! Was uns nicht umbringt, bildet uns ;) Du trägst jetzt die TC Fackel noch eine Runde weiter und musst sie an den Nächsten überreichen!

Thomas (Tom) Bartelmann – Danke für den geeinten Musikgeschmack, den ich über die solide Trennwand basslastig spüren durfte ☺

Aaron (A-range/Flavortony) Gerwien – Danke, dass du es mehrere Jahre als mein Benchnachbar ausgehalten hast, mir immer mit hilfreichen Tipps beistandst und mit mir die Tiefen von Azeroth erkundet hast.

Manuel (*et al*) Güntner – Danke für die Einführung in den AK Dube und die wundervolle Zeit der Betreuung im F-Praktikum...\*lautes Räuspern\* *et al!*

Kerstin („Frühstück?“) Grill (né Hoffmann) – Danke für die Zeit vor/nach/während der Leidensgenossenschaft durch das Covid-Lab und die aufbauenden Video Calls.

Ludwig (Luki) Huber – Danke für die, leider recht kurze, Zeit als Benchnachbar und die Flachwitz Challenge. (Graka ☺)

Fabien Kohl – Danke für die chilligen Unterhaltungen, Robin-Dissen, TC-Skript Gelaber und das Anschieben eines Autos, für das wir eine Pizza bekommen hätten, aber nicht eingelöst haben ☹

Laura (Louis) Köttner – Danke für die unglaublich große Hilfe bei der Anfertigung und Kooperation unserer Publikation! Danke für die zahlreichen WhatsApp calls um die Zeit einfach mal lustiger vorbei ziehen zu lassen ☺

Christian (Burpy-Bear) Petermayer – Danke für die „Trash Panda“ Ausflüge, Instandhaltungsarbeiten und Erklärungen sowie die regelmäßigen Einrenkungen meines ziemlich zerstörten Rückens.

Benjamin (Freddy) Regen-Pregizer – Danke für die viel zu kurze Zeit hier in München und für die dafür umso coolere Zeit in der du mir Erlangen nähergebracht hast.

Monika (Monschelika) Schildhauer – Danke für die einzigartige und hilfsbereite Betreuung während des F-Praktikums und der Masterarbeit.

Edgar (Edelbarde) Uhl – Danke für Gothic und andere late `90s Games-Diskussionen sowie die kooperative Erkundung von Azeroth

Sandra (Saaaandwaaa) Wiedbrauk – Danke für die Gespräche über 15993,11 km und 8 Stunden Zeitunterschied, die wir immer gut mit Arbeit überbrückt haben.

Zusätzlich zu meinen geschätzten Kollegen aus München möchte ich mich auch bei meinen Kollegen aus Erlangen bedanken mit denen ich zwar nicht viel Zeit verbringen konnte, die mich dennoch tatkräftig unterstützt haben. Mein Dank geht deshalb an Frederik Gnannt, Verena Josef, Maximilian Sacherer, Manuel Valentin und Max Zitzmann.

Neben meinen werten Kollegen gilt mein Dank auch meinen Bacheloranden und Praktikanten (in chronologischer Reihenfolge): Sophia Slenczka, Florian Nerz, Andreas Köckeis und Nadine Hoffmann. Ihr habt mir bei meinen Projekten sehr geholfen und ich habe mich gefreut, euch betreuen zu dürfen.

Ebenso möchte ich der gesamten FSI Chemie und Biochemie der LMU und allen Mitgliedern danken, die ich die letzten 11 Jahre kennenlernen und überdauern durfte ;)

Nicht zuletzt möchte ich meinen Freunden danken, die in den letzten Jahren Rücksicht und Verständnis gezeigt haben und immer für mich da waren. Mein Dank geht an:

Alexandra Martina Friemert, ohne die ich diese Dissertation nicht so schnell hätte beenden können und mit der ich ihre Jugend nachholen durfte.

Constanze und Volker Friemert, die mich in der Familie aufgenommen haben und die mich in komplizierten und anstrengenden Zeiten des Lebens und Umziehens tatkräftig unterstützt haben.

Daniel Klingmann und Andrea Lettl, die mich immer wieder aufgenommen, unterstützt und abgelenkt haben und damit den Stress aus der Arbeit genommen haben.

Gökçen Savaşçi, der mich regelmäßig mit Kaffee und Senpai-Talks unterstützt hat und mir regelmäßig aufgezeigt hat was mich weiterbringt.

Thorben Trier, mit dem ich regelmäßige Zock-Sessions genießen durfte und der mich aus dem Alltag gezogen hat.

Die Schnitzel Crew (Diana, René, Thomas und Steffi) und die Meme Buddies (Leo und Daxa), die den Alltag durch gutes Essen und high-quality Memes verbessert haben.

Zum Schluss möchte ich besonderen und wichtigen Leuten im meinem Leben danken.

Mein Dank gebührt meinen Eltern Ingrid und Willi Thumser, die mich über die Jahre in jeglicher Hinsicht unterstützt haben und für mich da waren. Ohne euch wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

Ebenso danke ich besonders meiner Freundin Marianne Friemert, die mir die Jahre seit Beginn der Dissertation immer zur Seite stand und für mich da war, mit der ich das Glück hatte meine gesamte Arbeitszeit als Freundin und dann auch als Partnerin zu teilen.

## Publikationen

- (1) M. Guentner, M. Schildhauer, S. Thumser, P. Mayer, D. Stephenson, P. J. Mayer, H. Dube\*, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8406. **Sunlight Powered kHz Rotation of a Hemithioindigo Based Molecular Motor.**
- (2) L. A. Huber, K. Hoffmann, S. Thumser, N. Böcher, P. Mayer, H. Dube\*, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 14728-14731/*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14536-14539. **Direct Observation of Hemithioindigo-Motor Unidirectionality.**
- (3) C. Petermayer, S. Thumser, F. Kink, P. Mayer, H. Dube\*, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15060-15067. **Hemiindigo – Highly Bistable Photoswitching at the Biooptical Window.**
- (4) S. Wiedbrauk, T. Bartelmann, S. Thumser, P. Mayer, H. Dube\*, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1456. **Simultaneous Complementary Photoswitching of Hemithioindigo Tweezers for Dynamic Guest Relocalization.**
- (5) R. Wilcken, M. Schildhauer, F. Rott, L. A. Huber, M. Guentner, S. Thumser, K. Hoffmann, S. Oesterling, R. de Vivie-Riedle, E. Riedle, H. Dube\*, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5311-5318. **Complete Mechanism of Hemithioindigo Motor Rotation.**
- (6) A. Gerwien, M. Schildhauer, S. Thumser, P. Mayer, H. Dube\*, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 2510. **Direct Evidence for Hula Twist and Single-Bond Rotation Photoproducts.**
- (7) E. Uhl, S. Thumser, P. Mayer, H. Dube\*, *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 11231-11235/*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11064-11068. **Transmission of Unidirectional Molecular Motor Rotation to a Remote Biaryl Axis.**
- (8) M. Schildhauer, F. Rott, S. Thumser, P. Mayer, R. de Vivie-Riedle, H. Dube\*, *ChemPhotoChem.* **2019**, *3*, 365-371. **A Prospective Ultrafast Hemithioindigo Molecular Motor.**
- (9) R. Wilcken, L. Huber, K. Grill, M. Guentner, M. Schildhauer, S. Thumser, E. Riedle\*, H. Dube\*, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 13507-13512. **Tuning the ground and excited state dynamics of hemithioindigo molecular motors by substituents.**
- (10) K. Stallhofer, M. Nuber, F. Schüppel, S. Thumser, H. Iglev, R. de Vivie-Riedle,\* W. Zinth,\* H. Dube\*, *J. Phys. Chem. A*, **2021**, *125*, 20, 4390-4400. **Electronic and Geometric Characterization of TICT Formation in Hemithioindigo Photoswitches by Picosecond Infrared Spectroscopy.**

- (11) L. A. Huber, S. Thumser, K. Grill, D. Voßiek, N. N. Bach, P. Mayer, H. Dube\*, *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, 1–9. **Steric Effects on the Thermal Processes of Hemithioindigo Based Molecular Motor Rotation.**
- (12) S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions.**

## **Beiträge zur vorliegenden Dissertation**

### Bachelorarbeiten:

- Sophia Slenczka                      Synthese, NMR Analyse von **9** bis **15** sowie quantenchemische Berechnungen von **8**
- Florian Nerz                         Synthese von **16** bis **28**.

### Forschungspraktika:

- Nadine Hoffmann                      Synthese und NMR Analyse von **80, 82, 83, 84, 89, 91, 92, 94, 97** und **100** bis **103**. Sowie UV/Vis und <sup>1</sup>H NMR spektrometrische Untersuchung des Schaltverhaltens durch *in situ* Bestrahlung von **83a, 101** und **103**.

### Kooperationspartner/Doktoranden/Postdocs:

- Dr. Peter Mayer                      Messung und Verfeinerung aller in dieser Arbeit angegebenen Einkristall Röntgenbeugungsdaten.

### Kapitel 4:

- Dr. Manuel Güntner                      (In Kooperation mit Dr. Monika Schildhauer) Synthese und Analyse von **1** sowie experimentelle Aufarbeitung der Motorfunktion mittels NMR und UV/Vis Spektroskopie mit Erarbeitung eines experimentellen Energie Profils
- Dr. Monika Schildhauer                      (In Kooperation mit Dr. Manuel Güntner) Synthese und Analyse von **1** sowie experimentelle Aufarbeitung der Motorfunktion mittels NMR und UV/Vis Spektroskopie mit Erarbeitung eines experimentellen Energie Profils
- Dr. Ludwig Huber                      Synthese und Analyse von **2** und **3** sowie experimentelle Aufarbeitung der Motorfunktion mittels NMR und UV/Vis Spektroskopie mit Erarbeitung eines experimentellen Energie Profils

Kerstin Grill (Hoffmann)      Synthese und Analyse von **2** sowie experimentelle Aufarbeitung der Motorfunktion mittels NMR und UV/Vis Spektroskopie mit Erarbeitung eines experimentellen Energie Profils

Dr. Roland Wilcken            Transiente UV/Vis Absorptionsmessungen von **1** bis **3** sowie Bestimmung von Photoisomerisationsquantenausbeuten und kinetischer Daten mittels Raten Modellierung

Kapitel 5:

Dr. Edgar Uhl                    Synthese und Analyse von **4** sowie experimentelle Aufarbeitung der (Motor)Funktion

Kapitel 6:

Dr. Sandra Wiedbrauk        (In Kooperation mit Dr. Thomas Bartelmann) Synthese und Analyse von **5** und **6** sowie experimentelle Aufarbeitung der Intermolekularen Wechselwirkung mit **7** und Bestimmung der Bindungskonstanten

Dr. Thomas Bartelmann      (In Kooperation mit Dr. Sandra Wiedbrauk) Synthese und Analyse von **5** und **6** sowie experimentelle Aufarbeitung der Intermolekularen Wechselwirkung mit **7** und Bestimmung der Bindungskonstanten

Kapitel 10:

Laura Köttner (PhD)         Experimente zur Untersuchung photophysikalischer und thermokinetischer Eigenschaften von **82a**, **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105**.

## Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström ( <i>Einheit: <math>1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}</math></i> )
a	Jahr ( <i>lat.: annum</i> )
a.u.	arbiträre Einheiten ( <i>engl.: arbitrary unit</i> )
AIE	Aggregation induzierte Emission ( <i>engl. aggregation induced emission</i> )
ATP	Adenosintriphosphat
BINOL	1,1-Binaphthol
CI	Konische Durchschneidung ( <i>engl. conical intersection</i> )
$\delta$	chemische Verschiebung (ppm)
DC	Dünnschichtchromatographie
DIEN	di-Ethylen-triamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>engl. desoxyribonucleic acid</i> )
$\epsilon$	Molarer Absorptionskoeffizient [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]
ECD	elektronischer Circulardichroismus ( <i>engl. electronic circular dichroism</i> )
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EI	Elektronenstoß Ionisierung
EN	Ethylendiamin
ESP	elektrostatisches Potential ( <i>engl. electrostatic potential surface</i> )
EtOAc	Ethylacetat
FPT	einfrieren, abpumpen, auftauen ( <i>engl.: freeze, pump, thaw</i> )
GIAO	Atom Orbitale mit Einbezug des Ursprungs ( <i>engl.: gauge including atomic orbitals</i> )
h	Stunden ( <i>engl.: hours</i> )

HI	Hemiindigo
HF	Hartree-Fock
HMDSO	Hexamethyldisiloxan
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital ( <i>engl. highest occupied molecular orbital</i> )
HTI	Hemithioindigo
IR	Infrarot(spektroskopie)
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
Kat	Katalysator
LCAO	Linearkombination von Atomorbitalen ( <i>engl. linear combination of atomic orbitals</i> )
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital ( <i>engl. lowest unoccupied molecular orbital</i> )
LR	Lawesson Reagenz
M	Molar [ $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ]
m/z	Masse zu Ladungs-Verhältnis
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlor-Benzoesäure ( <i>engl. meta-chloro benzoic acid</i> )
MAD	mittlere absolute Abweichung ( <i>engl. mean absolute deviation</i> )
min	Minute(n)
MO	Molekülorbitale ( <i>engl. molecular orbitals</i> )
MSD	mittlere Vorzeichen behaftete Abweichung ( <i>engl. mean signed deviation</i> )
MW	Mikrowelle
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl [ $\text{cm}^{-1}$ ]
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium
NMR	magnetische Kernresonanz Spektroskopie ( <i>engl. nuclear magnetic resonance spectroscopy</i> )

NOESY	Kern-Overhauser-Effekt Spektroskopie ( <i>engl. nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy</i> )
PCM	polarisierbares Kontinuumsmodell ( <i>engl. polarizable continuum model</i> )
PENTEN	penta-Ethylen-hexamin
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor (Quotient aus Lauflänge und Fließmittelfront)
s	Sekunden
SCF	selbstkonsistentes Feld ( <i>engl. self consistent field</i> )
SI	Internationales Einheitensystem ( <i>franz. Système international d'unités</i> )
SMD	Dichte basiertes Solvationsmodell ( <i>engl. solvation model based on density</i> )
Smp	Schmelzpunkt
SP	Singlepoint (aus dem Englischen übernommen für eine einzel SCF Rechnung auf Basis einer konvergiert optimierten Struktur)
STD	Standardabweichung ( <i>engl. standard deviation</i> )
TETREN	tetra-Ethylen-pentamin
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TRIEN	tri-Ethylen-tetramin
UV	Ultraviolett (kurzwelliger Bereich des Elektromagnetischen Spektrums)
Vis	sichtbar ( <i>engl.: visible</i> ; für den Menschen sichtbarer Wellenlängenbereich der elektromagnetischen Spektrums; etwa 400 bis 800 nm)



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Summary .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Die Natur des Lichts und dessen Interaktion mit Materie .....</b>	<b>15</b>
3.1.1	Das elektromagnetische Spektrum und die Absorption von Licht.....	15
3.1.2	Quantenmechanische Beschreibung von Molekülen .....	17
3.1.3	Photochemische Reaktionen .....	23
3.1.4	Photoschaltbarkeit von Molekülen .....	24
<b>3.2</b>	<b>Die Molekülklasse der Photoschalter .....</b>	<b>27</b>
3.2.1	Indigoide Schaltersysteme .....	31
<b>3.3</b>	<b>Molekulare Maschinen .....</b>	<b>33</b>
3.3.1	Lichtbetriebene molekulare Rotormotorsysteme .....	38
3.3.2	Hemithioindigo basierte lichtbetriebene Rotationsmotoren.....	40
3.3.3	Entwicklung in der Erforschung lichtbetriebener Motorsysteme .....	43
<b>3.4</b>	<b>Supramolekulare Erkennung.....</b>	<b>47</b>
3.4.1	Intermolekulare Wechselwirkungen .....	47
3.4.2	Künstliche molekulare Rezeptoren.....	49
3.4.3	Quantifizierung supramolekularer Wechselwirkungen .....	51
3.4.4	Photoschaltbare Rezeptoren.....	54
<b>4</b>	<b>Molekulare Motoren .....</b>	<b>61</b>
<b>4.1</b>	<b>Ziel der Quantenchemischen Untersuchungen von Motor (1) bis (3).....</b>	<b>64</b>
<b>4.2</b>	<b>Untersuchung der Korrelation von Optimierungsmethode und Energie von Motor (1).....</b>	<b>65</b>
<b>4.3</b>	<b>Untersuchung der Korrelation von Optimierungsmethode und Energie der Motoren (2) und (3) .....</b>	<b>70</b>
<b>4.4</b>	<b>Korrelation von Optimierungsmethode und Struktur der Motoren (1) bis (3).....</b>	<b>78</b>
4.4.1	Korrelation von Optimierungsmethode und Struktur von Motor (1).....	78
4.4.2	Korrelation von Optimierungsmethode und Struktur von Motor (2).....	82
4.4.3	Korrelation von Optimierungsmethode und Struktur von Motor (3).....	85

<b>4.5</b>	<b>Korrelation von Optimierungsmethode und berechneten <sup>1</sup>H NMR Verschiebungen am Beispiel der Motoren (1) bis (3).....</b>	<b>88</b>
4.5.1	Korrelation von Optimierungsmethode und experimenteller Übereinstimmung berechneter <sup>1</sup> H NMR Verschiebungen der Gesamtheit der Motorisomere von Motor (1) bis (3).....	91
4.5.2	Korrelation von Optimierungsmethode und berechneten <sup>1</sup> H NMR Verschiebungen mit Unterscheidung von aromatischen und aliphatischen Protonen.....	94
4.5.3	Korrelation von Optimierungsmethode und berechneten <sup>1</sup> H NMR Verschiebungen mit Unterscheidung der jeweiligen Isomere von Motor (1) bis (3).....	99
4.5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der Korrelation von Optimierungsmethode und berechneten <sup>1</sup> H NMR Verschiebungen .....	106
<b>4.6</b>	<b>Korrelation von Optimierungsmethode und berechneten UV/Vis Anregungsspektren .....</b>	<b>107</b>
<b>4.7</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>111</b>
<b>5</b>	<b>Übertragung der Motorbewegung auf eine entfernte Biaryl-Achse.....</b>	<b>113</b>
5.1	Zielsetzung und Einführung in die zu untersuchenden Prinzipien .....	114
5.2	Experimentelle Untersuchung der Motordrehung von (4).....	116
5.3	Quantenchemische Berechnung der Grundzustände von Motor (4).....	121
5.4	Strukturaufklärung thermodynamisch stabiler Zustände von (4).....	123
5.5	Strukturaufklärung thermodynamisch metastabiler Zustände von (4).....	134
5.6	Zusammenfassung des Bewegungsmechanismus von (4) .....	138
<b>6</b>	<b>Molekulare Pinzetten auf Basis von HTI .....</b>	<b>140</b>
6.1	Analyse der Geometrien der Wirte (5) und (6) sowie Gast (7).....	142
6.2	Anisotrope Verschiebungseffekte (Ringstromeffekt).....	149
6.3	Analyse der Strukturen der Wirte (5) und (6) mittels <sup>1</sup> H NMR Spektroskopie .....	150
6.4	Analyse der Bindungsmodi der Pinzetten (5) und (6) mit Gast (7).....	155
6.5	Analyse der Bindungsmodi der Pinzette 5 mit Gast 7.....	156
6.6	Analyse der Bindungsmodi der Pinzette (6) mit Gast (7) .....	164
6.7	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	172

<b>7</b>	<b>Transformation eines potentiellen Photoschalters in ein neuartiges Motormodell</b>	<b>175</b>
	.....	
7.1	Zielsetzung und theoretische Hintergründe .....	175
7.2	Synthese des Pyridin basierten Schalters (8) .....	177
7.3	Quantenchemische Untersuchungen .....	180
7.4	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	182
<b>8</b>	<b>Supramolekulare Beeinflussung Molekularer Motorfunktionen (Molekulare Bremsen).....</b>	<b>185</b>
8.1	Zielsetzung und theoretische Hintergründe .....	185
8.2	Synthese des Spiropyran-verknüpften Motorsystems .....	188
8.3	Untersuchung der stabilen Konfigurationen von HTI (16) .....	193
8.4	Untersuchung des Isomerisationsprozesses des Spiropyran gekuppelten Motorsystems (16) .....	198
8.5	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	206
<b>9</b>	<b>Die Untersuchung des Isomerisationsmechanismus von Stilbenen .....</b>	<b>208</b>
9.1	Zielsetzung und theoretische Hintergründe .....	210
9.2	Synthese sterisch Überfrachteter Stilbene .....	212
9.2.1	Synthese auf Basis von Ketonen.....	212
9.2.2	Synthese auf Grundlage von <i>Suzuki-Miyaura</i> Kreuzkupplungen .....	217
9.3	Experimentelle Untersuchung der Stilbene (52) und (74) .....	242
9.3.1	Untersuchung von Stilben (52).....	242
9.3.2	Untersuchung von Stilben (74).....	248
9.4	Quantenchemische Untersuchungen sterisch überladener Olefine .....	250
9.5	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	263
<b>10</b>	<b>Indirubine.....</b>	<b>266</b>
10.1	Zielsetzung und theoretische Hintergründe .....	268
10.2	Synthese Indirubin-basierter Photoschalter .....	269

<b>10.3</b>	<b>Untersuchung synthetisierter Indirubine.....</b>	<b>282</b>
10.3.1	Photophysikalische Eigenschaften der auf Basis von Indirubin 80 synthetisierten Derivate .....	283
10.3.1.1	Untersuchung der photophysikalischen Eigenschaften von Indirubin 80, 82a und 84 .....	283
10.3.1.2	Untersuchung der photophysikalischen Eigenschaften des $N^7, N^{12}$ -dialkylierter Indirubin Derivats 83a.....	284
10.3.2	Untersuchung der thermischen Stabilität der Doppelbindungskonfiguration Indirubin-basierter Schaltssysteme 83a, 83b, 101, 103 und 105 .....	286
10.3.3	Molare Absorptionskoeffizienten der auf Indirubin basierten Schaltssysteme 83a, 83b, 101, 103 und 105 .....	293
10.3.4	Spektroskopische Untersuchungen des Schaltverhaltens Indirubin-basierter Schaltssysteme 83a, 83b, 101, 103, und 105 .....	296
10.3.4.1	Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS mittels $^1\text{H}$ NMR Spektroskopie bei <i>in situ</i> Bestrahlung .....	296
10.3.4.2	Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS mittels $^1\text{H}$ NMR Spektroskopie bei externer Bestrahlung .....	299
10.3.4.3	Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS mittels UV/Vis Spektroskopie bei externer Bestrahlung .....	302
10.3.5	Untersuchung der Photoisomerisationsquantenausbeute von Indirubin 83a.....	314
10.3.6	Quantenchemische Untersuchungen Indirubin basierter Schaltssysteme 83a, 83b, 101, 103 und 105	317
10.3.6.1	Energetische Untersuchungen optimierter Indirubin Geometrien .....	318
10.3.6.2	Vergleich quantenchemisch berechneter und gemessener UV/Vis Anregungsspektren .....	321
<b>10.4</b>	<b>Beeinflussung des Schaltverhaltens von Indirubin 83a, 83b, 101, 103 und 105 durch supramolekulare Interaktion .....</b>	<b>326</b>
10.4.1	Untersuchung der Einflüsse von Thioharnstoff 109 auf die Absorption von Indirubin 83b.....	327
10.4.2	Untersuchung der thermischen Stabilität der Doppelbindung Indirubin basierter Schaltssysteme 83a, 83b, 101, 103 und 105 mit Thioharnstoff 109 .....	329
10.4.3	Molare Absorption von Indirubin 83a, 83b, 101 und 105 mit Thioharnstoff 109 .....	334
10.4.4	Spektroskopische Untersuchungen des Schaltverhaltens Indirubin basierter Schaltssysteme nach Zugabe von Thioharnstoff (109).....	336
10.4.4.1	Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS mittels $^1\text{H}$ NMR Spektroskopie bei externer Bestrahlung .....	336
10.4.4.2	Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS mittels UV/Vis Spektroskopie bei externer Bestrahlung .....	339
10.4.5	Untersuchung und Quantifizierung der Einflüsse von Thioharnstoff 109 auf Indirubin 83a mittels $^1\text{H}$ NMR Spektroskopie .....	347
10.4.6	Untersuchung der Photoisomerisationsquantenausbeute von Indirubin 83a mit Thioharnstoff 109..	355
10.4.7	Quantenchemische Untersuchungen zur Interaktion von Indirubin 83a mit Thioharnstoff 109 .....	358
<b>10.5</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>363</b>
<b>11</b>	<b>Experimental und Methoden Teil .....</b>	<b>366</b>

<b>11.1</b>	<b>Materialien.....</b>	<b>366</b>
<b>11.2</b>	<b>Quantenchemische Methoden.....</b>	<b>369</b>
11.2.1	Berechnung der Minima .....	369
11.2.2	Berechnung von Übergangszuständen.....	370
11.2.3	Berechnung von Singlepoint Energien .....	371
11.2.4	Berechnung von UV/Vis und ECD Spektren.....	372
11.2.5	Berechnung von <sup>1</sup> H-NMR Spektren .....	372
11.2.6	Konformationsanalyse von Molekülen.....	373
11.2.7	Boltzmann Gewichtung von Konformeren.....	375
<b>11.3</b>	<b>Experimentelle Methoden .....</b>	<b>376</b>
11.3.1	Stationäre Absorption.....	376
11.3.2	Bestimmung der molaren Absorption für isolierbare Zustände.....	376
11.3.3	Bestimmung der molaren Absorption nicht isolierbarer Zustände .....	376
11.3.4	Isomerenverhältnis im photostationären Zustand .....	377
11.3.5	Messmethodik zur Bestimmung des PSS mittels <sup>1</sup> H NMR Spektroskopie.....	378
11.3.5.1	<i>In situ</i> Bestrahlung der Probe .....	378
11.3.5.2	Bestrahlung der Probe außerhalb des Spektrometers .....	378
11.3.5.3	Messmethodik zur Bestimmung des PSS mittels UV/Vis Spektroskopie .....	379
11.3.6	Thermische Stabilität und Kinetik 1. Ordnung .....	380
11.3.6.1	Thermische Stabilität von HTI Derivat 16 .....	382
11.3.6.2	Thermische Stabilität von Indirubin Derivaten .....	382
11.3.7	Titrationen von Verbindungen.....	383
11.3.7.1	Titration von Indirubin 83b mit Thioharnstoff 109 zur Untersuchung von Bindungseffekten auf das UV/Vis Anregungsspektrum.....	383
11.3.7.2	Phototitration von Indirubin 83a mit Thioharnstoff 109 zur Untersuchung von Bindungseffekten auf die <sup>1</sup> H NMR Verschiebungen.....	387
11.3.8	Messung von Photoisomerisationsquantenausbeuten .....	388
11.3.8.1	Theoretischer Hintergrund .....	388
11.3.8.2	Messmethode für Indirubin 83a mit und ohne Zugabe von Thioharnstoff 109 .....	390
<b>11.4</b>	<b>Synthesen .....</b>	<b>391</b>
11.4.1	6,7-Dihydro-5 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>b</i> ]pyridin 1-oxid (11).....	391
11.4.2	6,7-dihydro-5 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>b</i> ]pyridin-7-yl acetate (12) .....	392
11.4.3	6,7-Dihydro-5 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>b</i> ]pyridin-7-ol (13) .....	393
11.4.4	5,6-Dihydro-7 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>b</i> ]pyridin-7-on (14) .....	394
11.4.5	6,6-Dimethyl-5,6-dihydro-7 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>b</i> ]pyridin-7-one (9).....	395
11.4.6	6,6,6',6'-Tetramethyl-6,6',7,7'-tetrahydro-5 <i>H</i> ,5' <i>H</i> -7,7'-bi(cyclopenta[ <i>b</i> ]pyridin) (15).....	396
11.4.7	2-Azidoessigsäure (25).....	398
11.4.8	2-(3',3'-Dimethyl-6-nitrospiro[chromen-2,2'-indolin]-1'-yl)ethyl 2-azidoacetat (19).....	399
11.4.9	7-(Prop-2-in-1-yloxy)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-on (23).....	400

11.4.10	2,2-Dimethyl-7-(prop-2-in-1-yloxy)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-on (18)	401
11.4.11	2-((4-Bromophenyl)thio)essigsäure (21)	402
11.4.12	5-Bromobenzo[ <i>b</i> ]thiophen-3(2 <i>H</i> )-on (17)	403
11.4.13	5-Bromo-2-(2,2-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yloxy)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-yliden)benzo[ <i>b</i> ]thiophen-3(2 <i>H</i> )-on (27)	404
11.4.14	2-(3',3'-dimethyl-6-nitrospiro[chromene-2,2'-indolin]-1'-yl)ethyl( <i>Z</i> )-2-(4-(((3-(5-bromo-3-oxobenzo[ <i>b</i> ]thiophen-2(3 <i>H</i> )-ylidene)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl)oxy)methyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl)acetate (28)	405
11.4.15	2-(3',3'-Dimethyl-6-nitrospiro[chromen-2,2'-indolin]-1'-yl)ethyl-( <i>E/Z</i> )-2-(4-(((3-(5-bromo-1-oxido-3-oxobenzo[ <i>b</i> ]thiophen-2(3 <i>H</i> )-yliden)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl)oxy)methyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl)acetat (16)	407
11.4.16	1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2,2-dimethylpropan-1-on (30)	410
11.4.17	1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2,2-dimethylpropyliden)hydrazin (33)	411
11.4.18	1-(2-Methoxy-6-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-on (36)	412
11.4.19	2,2,2-Trifluoro-1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-on (39)	413
11.4.20	1-(1,1-Dibromoprop-1-en-2-yl)-2,4-dimethoxybenzol (42)	414
11.4.21	2,2-Dimethyl-1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-on (46)	415
11.4.22	( <i>Z</i> )-2,3-dibromo-4,4-dimethylpent-2-en (49)	416
11.4.23	( <i>Z</i> )-2,2'-(4,4-Dimethylpent-2-en-2,3-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan) (59)	417
11.4.24	( <i>E</i> )-(2-(2-Methoxyphenyl)-4,4-dimethylpent-2-en-3-yl)borsäure (60)	419
11.4.25	( <i>Z</i> )-2,2'-(4,4-Dimethylpent-2-en-2,3-diyl)bis(methoxybenzol) (52)	420
11.4.26	( <i>E</i> )-(2-(2-Fluoro-6-methoxyphenyl)-4,4-dimethylpent-2-en-3-yl)borsäure (65)	421
11.4.27	( <i>Z</i> )-2,2'-(4,4-Dimethylpent-2-en-2,3-diyl)bis(methoxybenzol) (74)	423
11.4.28	( <i>E</i> )-[2,3'-Biindolinylliden]-2',3-dion (Indirubin) (80)	424
11.4.29	( <i>Z</i> )-1'-Propyl-[2,3'-biindolinylliden]-2',3-dion (82a)	425
11.4.30	( <i>Z</i> )-1'-(pentan-3-yl)-[2,3'-biindolinylliden]-2',3-dion (82b)	426
11.4.31	( <i>Z</i> )-1,1'-Dipropyl-[2,3'-biindolinylliden]-2',3-dion (83a)	427
11.4.32	( <i>Z</i> )-1'-(pentan-3-yl)-1-propyl-[2,3'-biindolinylliden]-2',3-dion (83b)	428
11.4.33	( <i>Z</i> )-1'-Acetyl-[2,3'-biindolinylliden]-2',3-dion (84)	430
11.4.34	1-( <i>p</i> -Tolyl)-1 <i>H</i> -indol (91)	431
11.4.35	1-( <i>p</i> -Tolyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl acetat (92)	432
11.4.36	( <i>E</i> )-[2,3'-Biindolinylliden]-2',3-dion (Indirubin) (94)	433
11.4.37	5-Fluoro-6-morpholinoindolin-2,3-dion (96)	434
11.4.38	( <i>Z</i> )-[2,3'-Biindolinylliden]-2',3-dion (Indirubin) (97)	435
11.4.39	5-fluoro-6-(methylthio)indolin-2,3-dion (98)	436
11.4.40	( <i>Z</i> )-5'-fluoro-6'-(methylthio)-[2,3'-biindolinylliden]-2',3-dion (99)	437
11.4.41	( <i>Z</i> )-1,1'-Dipropyl-[2,3'-biindolinylliden]-2',3-dion (101)	438
11.4.42	( <i>Z</i> )-1,1'-Dipropyl-[2,3'-biindolinylliden]-2',3-dion (103)	440
11.4.43	( <i>Z</i> )-5'-fluoro-6'-(methylthio)-1,1'-dipropyl-[2,3'-biindolinylliden]-2',3-dion (105)	442

## 12 Kristallstrukturdaten ..... 445

<b>13</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>451</b>
-----------	-----------------------------------	------------



# 1 Summary

## Part A

The application of quantumchemical methods is already used by default within the field of organic chemistry. Prognoses and predictions as well as preliminary proof can be delivered by these methods. Most commonly it is not possible to explain or monitor dynamic processes with standard steady state methods like NMR or UV/Vis spectroscopy. Intermediates cannot be detected due to their short lifetime or they are not populated sufficiently to be measurable within the error limits of the method. A mixture of states can also hamper the evaluation of analytic data. Most often competition or trapping experiments with immense efforts are necessary in order to elucidate reaction mechanisms. In some cases, a visual representation of results helps with the comprehension of certain processes. A plethora of problems can be overcome by the aid of sophisticated quantumchemical calculations. In the first part of this thesis a variety of cases will be discussed on a quantumchemical basis.

The first molecular motor published by *Guentner et al.* had a special status among the yet known motor systems. It was one of the first molecular rotary motors which utilized visible light for the operation of its rotation cycle. Additionally low thermal barriers theoretically enabled a rotation frequency in the kHz region under the assumption that photons are not limiting. Latter introduced a problem that impeded the elucidation of the full rotation cycle at first. Similar to the already known motor published by *Koumura et al.* four intermediates were expected during the motion of the HTI motor of which only three could be observed with low temperature  $^1\text{H}$  NMR methods.

Early quantumchemical analyses pointed towards the existence of a short lived fourth state which due to its low thermal barrier immediately isomerizes to another state. The predicted barrier made it impossible to measure that intermediate in the NMR even at low temperatures of  $-105\text{ }^\circ\text{C}$ . The following section deals with the enthalpic prediction and validation of the rotation cycle of HTI based motor systems with quantumchemical calculations. In collaboration with *Ludwig Huber* and *Kerstin Grill (née Hoffmann)* two advanced systems were developed that enabled the analysis of the elusive Intermediate with static methods due to an increase of the steric hindrance of substituents and hence a rise in the thermal barrier. In the following calculations the dependencies of DFT based Methods were correlated with experimental data. In this context especially the enthalpic relations and  $^1\text{H}$  NMR shifts of each individual measurable intermediate were taken into account. Well established functionals like B3LYP and

M06-2X as well as the thermochemical MPW1K functional were considered. Additionally, the influence of dispersion-based corrections with the *Grimme Dispersion Becke Johnson Damping* (GD3BJ) expansion and PCM based solvent influences on the results were investigated.

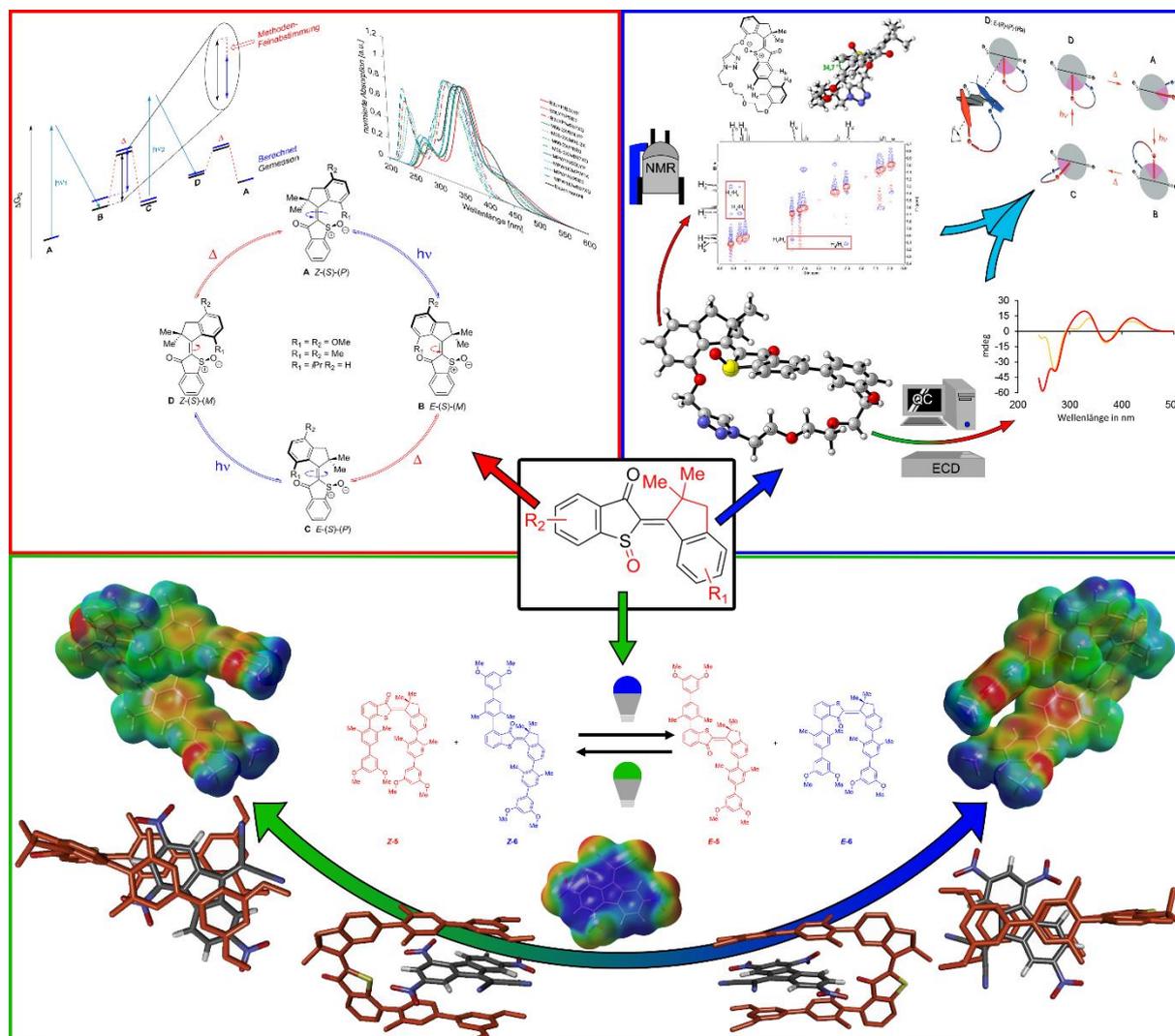


Abbildung 1: Summary of insights that have been gained by quantumchemical calculations. Fine tuning of methods is a major point to improve the predictive power of quantumchemical calculations. To this end thermodynamic, kinetic and spectroscopic data of molecular motors were calculated by quantumchemical means and compared to experimentally acquired data (red box). The previously gained predictive power was used to explain experimental findings of a hitherto unprecedented hemithioindigo based molecular machine. A combination of quantumchemical calculations along with otherwise hard to explain data of elusive intermediates shed light on the rotation cycle of this novel molecular motor (blue box). molecular recognition is an important tool with a plethora of applications. A new pair of hemithioindigo based molecular tweezers have been investigated experimentally and with the aid of quantumchemical calculations binding geometries for each host-guest pair could be proposed. The findings were based on  $^1\text{H}$  NMR shift differences that were induced by the interactions of the host with the guest.

The second section introduces an application for the already established motor system of *Guentner et al.* in which the motor is embedded within an ethylenglycol macrocycle. The glycol

chain links the rotor part of the motor with a phenoxy ring that is linked to the stator part of the motor. In this setup the motion of the rotor should induce a unidirectional rotation of the biaryl axis. Similar to the original system only three of the four predicted states were observable within the experimental conditions. The experimental part of this project was carried out by *Edgar Uhl*. For the experimental analysis of the biphenyl axial motion a combination of variable temperature 2D-NMR as well as low temperature ECD spectroscopy were employed. Supplementary the conformational space of each intermediate was scrutinized in order to yield a representative number of geometries for each state. Experimentally obtained  $^1\text{H}$ -NOESY-NMR spectra were correlated with quantumchemically obtained structures. Low temperature ECD spectra were compared to theoretically obtained spectra that further improved the quality of predicted structures. By the combination of these sophisticated methods the conformational space for the observable intermediates could be narrowed down which allowed an exhaustive analysis of the macrocyclic motion. It could be proven, that the rotor of the motor dictates the direction of rotation for the biaryl axis which follows the rotor in a shifted fashion.

The last section of part A introduces two unprecedented switchable hemithioindigo based receptors. The mode of interaction of the presented tweezers with its guest is based on polar aromatic interactions that allows selective binding of electron deficient guest by the electron rich HTI tweezers. Both tweezers exhibit a substitution pattern that enables complementary pairwise on and off switching of the binding mode by a single stimulus and *vice versa*. Syntheses as well as binding studies were carried out by *Sandra Wiedbrauk* and *Thomas Bartelmann*. The quantumchemical calculations were employed in order to study the location of the guest within the binding pocket of each host in the high affinity state. For this purpose, geometries were obtained via conformer analysis. Further calculations of the  $^1\text{H}$  NMR shifts of each the guest and the tweezers were correlated with the experimentally obtained ones yielding preferred geometries for the Host-Guest complex that matched the proton shift tendencies best. Visualization of the electrostatic potentials lead to hypotheses about the improved binding of the guest system to one of the host systems.

## **Part B**

The development of unprecedented molecular motors with yet unreported principles of operation. Supramolecular manipulation and control of motor motion. Improvement of efficiency and universal applications. Those are just a few criteria which take up a central role in the research of molecular motors. In the first section of the second part of this thesis new methods for the transformation of switches into molecular motors are developed. For this

purpose, a bidentate switch with no stereo information was to be synthesized (Abbildung 2 blue gear). By the addition of chiral metal complexes which are able to bind to the switch stereo information of the metal complex should be transferred to the switch inducing a preferred geometry depending on the chirality of the metal bound ligand. This geometry could dictate the switching direction being the basis for a new concept of motor designs.

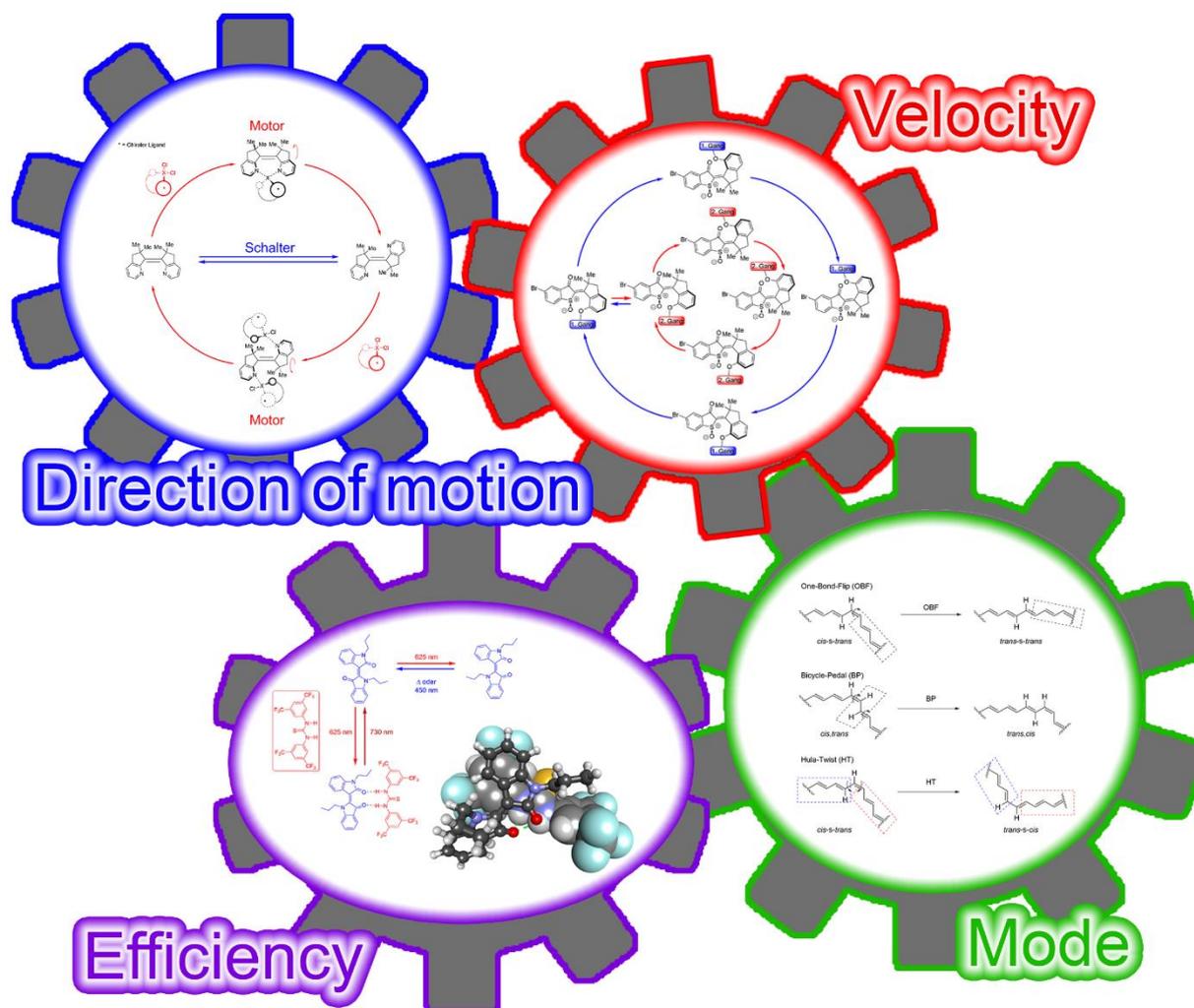


Abbildung 2: Graphic representation of the four subtopics that were investigated within this thesis. The four chapters are represented by four gears that influence each other by either their respective direction of motion (blue gear), velocity (red gear), mode of operation (green gear) or efficiency transfer (purple gear). For each gear wheel a particular system has been synthesized that revolves around one of the described topics on the molecular level.

The second section of part B deals with the supramolecular manipulation of the established molecular motor by *Guentner et al* (Abbildung 2, red gear). By covalently linking the motor to a spiropyran photoswitch the concept of a supramolecular break should be tested. Irradiation of the system with UV light leads to a cycloreversion of the spiropyran. The formation of the open merocyanine form alters the polarity of leading to an interaction with the polar sulfoxide of the

motor. This concept was designed on the interaction of two strong dipoles that are able to form covalent bonds by cascading  $n \rightarrow \pi^*$  interactions.

New molecular photoswitches could be synthesized and unprecedented photoswitching mechanisms were observed by the group of *Henry Dube*. The hitherto controversially discussed Hula Twist mechanism, that was the presumed photoswitching mechanism of retinal by *Robert S. Liu*, could up till then only be proven insufficiently or only indirectly. With the synthesis of a new sterically hindered HTI photoswitch by *Gerwien et al.* the existence of this mechanism could be proven unambiguously. The aim of this part of the thesis was the development of a new photoswitch for the research of this and other photoswitching mechanisms of stilbenes (Abbildung 2, green gear). This system had to be subject to several requirements. The possibility of a free rotation of all substituents of the central double bond had to be guaranteed while the rotations had to be frozen at ambient condition. Additionally, all enantiomers and diastereomers had to be separable and distinctively examinable. This challenge was risen to by a vast number of strategies for the synthesis of a suitable system.

Indigo is a long known and well understood chromophore. Based on this compound a myriad of derivatives with features and functions new to this system were synthesized. Indigo is but one of its six structural isomers. Out of these isomers indirubin was selected for the research of its photoswitching abilities. Poor solubility and an intramolecular hydrogen bond suppress, similar to indigo, the isomerization of the unaltered *Z* Isomer. A double alkylation of the respective nitrogens enables the switching of indirubin which only shows moderate photochromism. By adding strong hydrogen bond donors like *Schreiner's Thiourea Catalyst* the photochromism could be turned from a negative to a positive one, which enabled the first example of an all red light responsive photoswitch, also leading to a higher accumulation of the *E* Isomer in the PSS (Abbildung 2, purple gear).

## **2 Zusammenfassung**

### **Teil A**

Die Anwendung quantenchemischer Methoden zählt bereits zum Standard in der organischen Chemie. Mit ihr können sowohl vorläufige Beweise, Prognosen oder exakte Vorhersagen getroffen werden. Oft ist es mit statischen Methoden nicht möglich dynamische Prozesse mit höchster Präzision nachverfolgen zu können. Dabei können beispielsweise intermediate nicht nachgewiesen werden, da sie nur eine kurze Lebensdauer haben oder nur in geringem Maße populiert werden. Häufig erschweren auch Zustandsgemische die Auswertung analytischer Daten. Mechanismen können oftmals nur über Konkurrenz- oder Abfangexperimente mit hohem Aufwand aufgeklärt werden. In einigen Fällen hilft eine Darstellung von Befunden und Ergebnissen in bildlicher Form um Prozesse in ihrer vollen Form nachvollziehen zu können. Viele dieser Probleme können mit durchdachten quantenchemischen Berechnungen umgangen oder gelöst werden. Im ersten Teil dieser Arbeit wird sich mehrerer Problemstellungen auf quantenchemischer Ebene angenommen.

Der erste molekulare Motor der von *Güntner et al.* synthetisiert und analysiert wurde besaß zu dem Zeitpunkt der Publikation eine Sonderstellung. Er galt als einer der ersten molekularen Motorsysteme, dessen Antrieb mit Licht des sichtbaren Spektrums möglich war. Zusätzlich waren die thermischen Barrieren der Rotation gering, sodass theoretisch eine Rotationsfrequenz im kHz Bereich möglich war unter der Annahme, dass Photonen keinen limitierenden Faktor darstellen. Letzteres führte bei der Analyse zunächst zu einem Problem. Analog des Motorsystems von *Koumura et al.* wurden bei Betrieb des Motors vier unterscheidbare Intermediate erwartet, von denen jedoch nur drei spektroskopisch nachgewiesen werden konnten.

Erste quantenchemische Analysen deuteten ebenfalls auf die Existenz eines vierten Zustands hin und gaben gleichzeitig eine Erklärung, wieso der Zustand über statische Methoden nicht nachgewiesen werden konnte. Die berechnete Barriere, die den flüchtigen Zustand von seinem Folgezustand trennt war zu gering, als dass ein Nachweis des Intermediats bei  $-105\text{ °C}$  im NMR möglich war. Im folgenden ersten Abschnitt dieser Arbeit sollte zunächst eine Vorhersage weiterer Motorsysteme in Bezug auf deren energetischen Verlauf des Rotationszyklus getroffen werden. Hierbei wurden in enger Zusammenarbeit mit den Experimentatoren *Dr. Ludwig Huber* und *Kerstin Grill (née Hoffmann)* zwei Systeme entwickelt, deren thermische Barrieren eine Analyse des flüchtigen Intermediats mit statischen Methoden möglicherweise zuließen. In

nachfolgenden Berechnungen die Abhängigkeiten und Korrelationen quantenchemischer Methoden mit experimentellen Ergebnissen überprüft. Besonderes Augenmerk galt hierbei zunächst den energetischen Beziehungen der Rotationsverläufe der drei Motorsysteme sowie der  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen der Protonen aller gemessenen Intermediate. Getestet wurden Beispielsweise etablierte Funktionale wie B3LYP und M06-2X sowie das thermochemische MPW1K Funktional. Zusätzlich wurde der Einfluss von expliziten Dispersionswechslwirkungen durch die *Grimme Dispersion mit Becke Johnson Dämpfung* (GD3BJ) und Lösemitteln mit dem PCM Model untersucht.

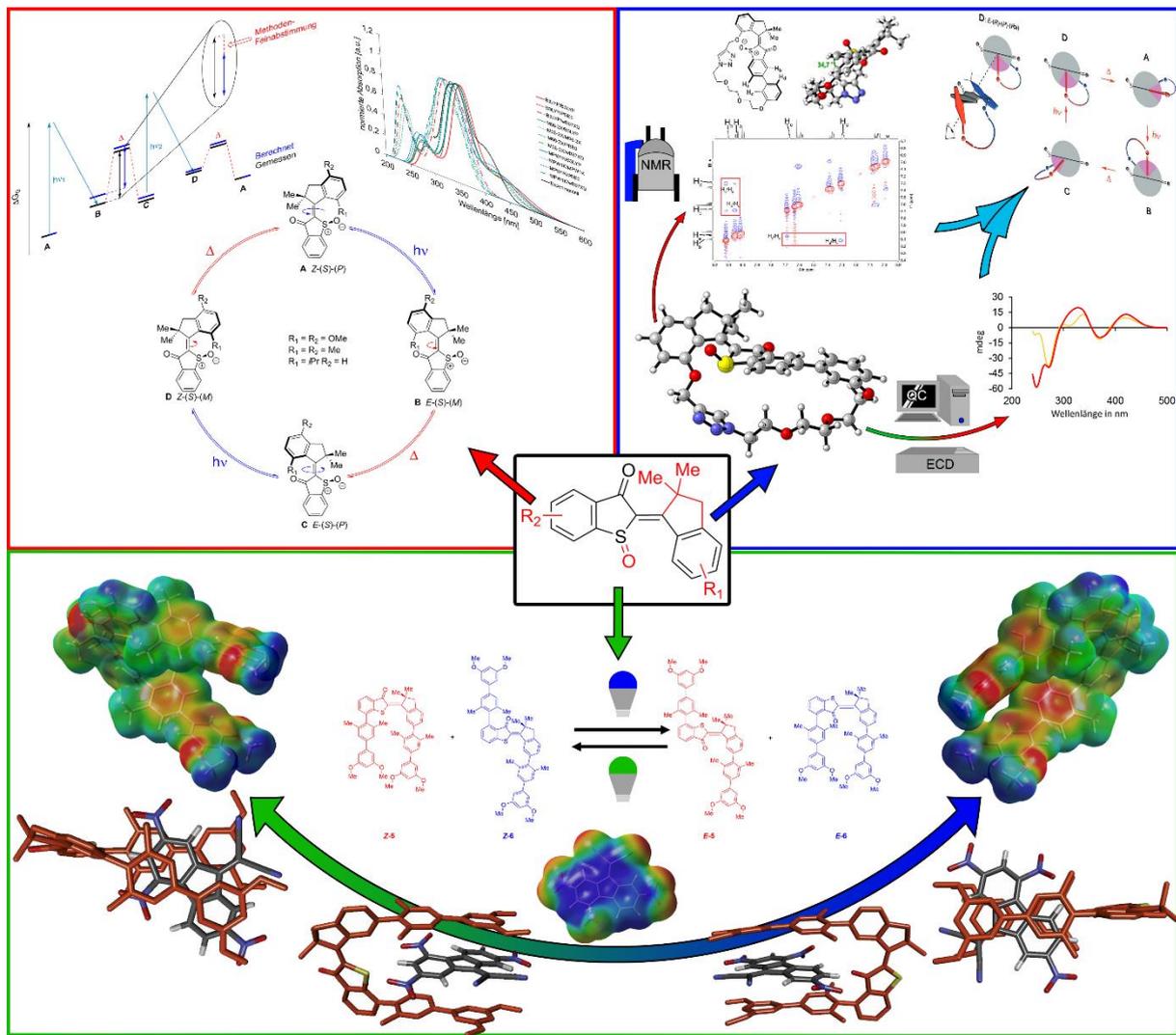


Abbildung 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der quantenchemischen Berechnungen. Die Kalibrierung von Berechnungsmethoden ist der Grundstock zur Verbesserung der Vorhersagekraft quantenmechanischer Berechnungen. Hierzu wurden thermodynamische, kinetische und spektroskopische Daten berechnet und mit experimentell erhaltenen Daten verglichen (roter Kasten). Die für diese Problemstellung optimierte Vorhersagekraft wurde genutzt, um die experimentell erhaltenen Ergebnisse einer bislang unerforschten, auf dem Hemithioindigo Chromophor basierenden, molekularen Maschine zu erklären. Die Kombination aus quantenmechanischen Berechnungen und sonst nur schwer erklärbaren Daten kurzlebiger Intermediate führte zur Aufklärung des Rotationsmechanismus dieses neuartigen molekularen Motorsystems (blauer Kasten). Molekulare Erkennung ist ein mächtiges Werkzeug mit einer Fülle an Anwendungsmöglichkeiten. Ein neuer paar Hemithioindigo basierender molekularer Pinzetten wurde synthetisiert und experimentell untersucht. Mit Hilfe quantenchemischer Berechnungen konnten Bindungsgeometrien für jede Wirt-Gast Struktur vorgeschlagen werden. Hierzu wurden die Erkenntnisse der experimentellen  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungsunterschieden gewonnen, die bei der Interaktion zwischen Wirt und Gast im Vergleich zu ungebundenen Bindungspartnern entstehen (grüne Box)

Der zweite Abschnitt befasst sich mit der Anwendung des etablierten ersten Motorsystems von *Güntner et al.* innerhalb eines Makrozyklus. Dieser Makrozyklus verbindet den Rotor des

Motors über eine Ethylenglykol Kette und einem frei drehbaren Phenoxy-Rest mit dem Stator des Motors. Der Motor soll dabei bei Betrieb die Drehrichtung des Biphenyls gerichtet beeinflussen. Analog der Untersuchungen des Originalsystems verblieb bei der experimentellen Untersuchung des Makrozyklus durch den Kollegen *Edgar Uhl* einer der vier Motor Zustände unentdeckt. Die experimentelle Analyse der Biphenyl Achsenrotation wurde durch eine Kombination aus 2D-NMR Spektroskopie bei variabler Temperatur sowie Tieftemperatur ECD Spektroskopie durchgeführt. Komplementär hierzu wurde mittels Konformeranalyse der Konformereräume aller Intermediate abgetastet und erhaltene Zustände anhand ihrer Geometrie unterteilt. Gemessene NMR Spektren wurden mit geometrischen Betrachtungen berechneter Intermediate korreliert und spezifischen Strukturen zugeordnet. ECD Spektren wurden mit quantenchemisch berechneten Spektren verglichen und komplementär zur NMR Spektren Auswertung für eine Strukturelle Aufklärung verwendet. Durch diese ausgeklügelte Kombination an Methoden konnten Bewegungsabläufe und Konformereräume für alle bei Tieftemperatur sichtbaren Intermediate nachgewiesen werden. Die Ergebnisse führten zu dem Schluss, dass eine durch den Rotor induzierte, directionale Drehung der Biarylachse durchlaufen wird, die der Bewegung des Rotors versetzt hinterherläuft.

Der letzte Abschnitt handelt von zwei, auf dem schaltbaren Hemithioindigo Chromophor basierenden, molekularen Rezeptoren. Der Bindungsmodus dieser sogenannten molekularen Pinzetten basiert auf polar aromatischen Wechselwirkungen wodurch sie selbst in der Lage sind elektronenarme aromatische Gäste zu binden. Beide Pinzetten besitzen ein zueinander komplementäres Substitutionsmuster, sodass es möglich ist mittels eines einzigen Stimulus beide Rezeptoren komplementär aus und an und *vice versa* zu schalten. Die Synthesen sowie experimentellen Bindungsstudien wurden von den Kollegen *Dr. Sandra Wiedbrauk* und *Thomas Bartelmann* durchgeführt. Die quantenchemische Betrachtung, die innerhalb dieser Arbeit durchgeführt wurde zielte darauf ab, eine Vorstellung von der Lagebeziehung zwischen dem Gast und beiden Wirtsystemen im jeweils bindenden Zustand zu erhalten. Hierfür wurden zunächst konformeranalytische Methoden zur Eingrenzung Geometrien durchgeführt. Von erhaltenen Geometrien wurden  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen von Gast sowie Wirt berechnet und mit experimentellen Daten korreliert. Dabei wurden, abhängig vom untersuchten Wirtsystem, unterschiedliche Lagen des Gastes innerhalb der Bindungstaschen beobachtet, welche die spektroskopischen Daten unterschiedlich exakt widerspiegeln. Basierend auf berechneten elektrostatischen Potentialoberflächen konnten Theorien über die höhere Bindungsaffinität des Gastes mit einem Wirt gegenüber dem anderen Wirtsystem aufgestellt werden.

## Teil B

Die Entwicklung neuartiger molekularer Motoren mit bislang ungesehenen Antriebsprinzipien. Supramolekulare Beeinflussung und Steuerung von Motoren. Verbesserung von Effizienz und universelle Einsetzbarkeit. Dies sind nur wenige der Kriterien, die jedoch alle eine zentrale Rolle in der Erforschung molekularer Motoren spielen. Im ersten Abschnitt des zweiten Teils dieser Arbeit geht es zunächst um eine neuartige Methode zur Transformation eines Schalters zu einem molekularen Motorsystem (Abbildung 4, blaues Zahnrad). Hierfür sollte ein bidentater Schalter synthetisiert werden, der in der Lage ist chirale Komplexe mit Metallen zu bilden. Durch Zugabe von Metallkomplexen die durch Bindung eines chiralen Liganden bereits eine Stereoinformation tragen, soll diese Information auf den synthetisierten Schalter übertragen werden und hierbei eine Vorzugsgeometrie des Schalterensembles induzieren. Diese Geometrie würde eine directionale Schaltung des Systems ermöglichen, was die Entwicklung neuer Motorkonzepte einen Schritt näher rücken ließe.

Im zweiten Abschnitt dreht sich alles um die supramolekulare Beeinflussung des bereits etablierten Motorsystems von *Güntner et al* (Abbildung 4, rotes Zahnrad). Durch die kovalente Verknüpfung mit einem weiteren Photoschalter sollte das Konzept einer supramolekularen Bremse erprobt werden. Hierzu soll eine selektive Interaktion der Merocyanin Form eines Spiropyrans mit dem Sulfoxid des Motors ausgenutzt werden. Konzeptuell basiert diese auf einer Wechselwirkung zweier starker Dipole, die durch eine Aneinanderkettung von  $n \rightarrow \pi^*$  Wechselwirkung tendenziell kovalenten Bindungen ausbilden könnten.

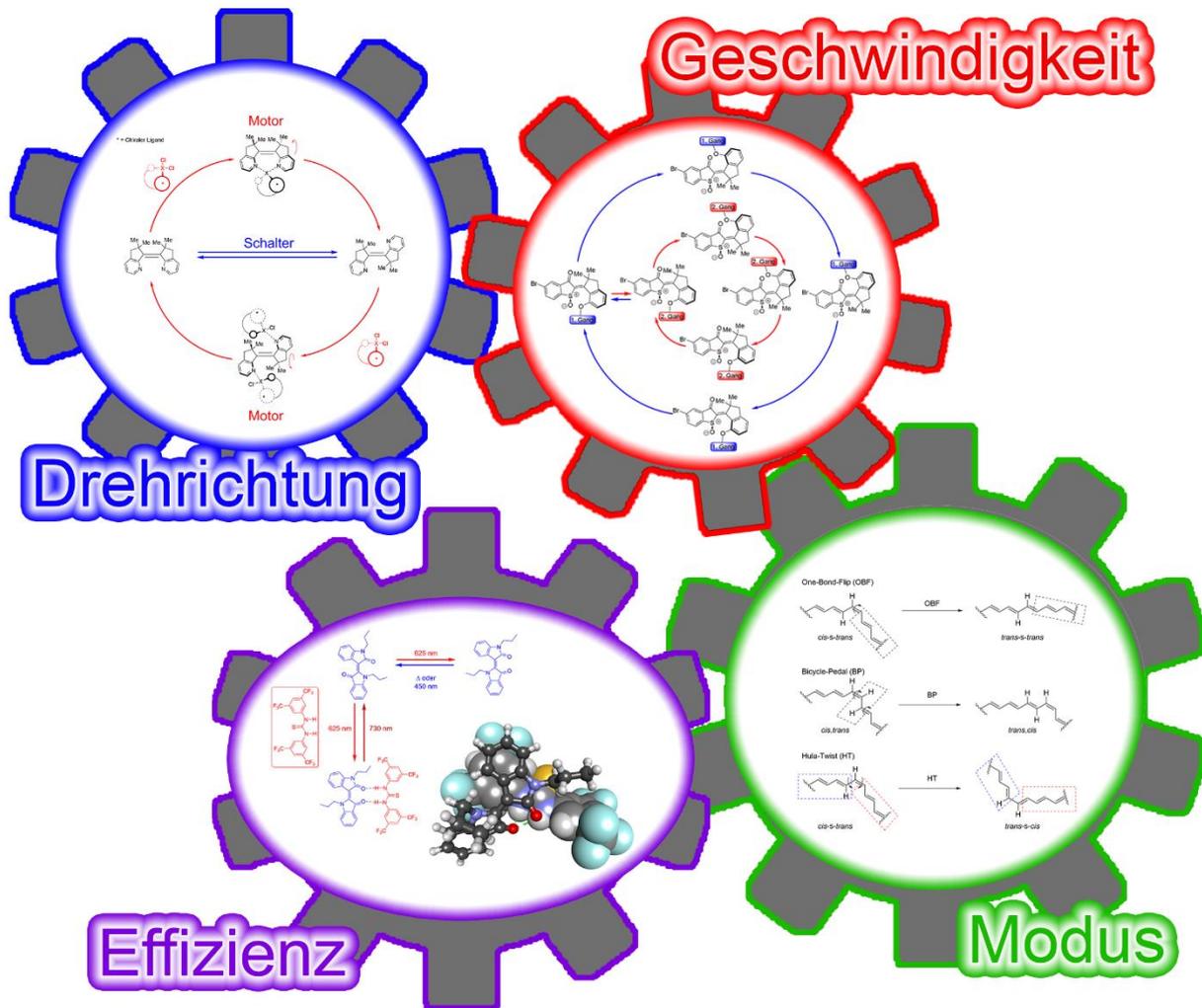


Abbildung 4: Bildliche Darstellung der vier Unterthemen die innerhalb dieser Arbeit untersucht wurden. Die vier Kapitel werden durch vier Zahnräder repräsentiert, welche einander durch deren Drehrichtung (blaues Zahnrad), Geschwindigkeit (rotes Zahnrad), Drehungsmodus (grünes Zahnrad) oder Effizienztransfer (violettes Zahnrad) beeinflussen. Für jedes dieser Zahnräder wurde ein jeweiliges System synthetisiert, das sich je um eines der vier gezeigten Beeinflussungsthemen auf molekularer Ebene dreht.

Neuartige molekulare Photoschalter und Photoschaltmechanismen konnten durch die Gruppe von *Henry Dube* synthetisiert respektive untersucht werden. Der bislang umstrittene Hula Twist, welcher von Robert S. Liu als Photoschaltmechanismus von Retinal vermutet wurde, konnte bis dato nur über indirekte und teilweise unzureichende Methoden erforscht werden. Durch die Synthese eines neuartigen, sterisch anspruchsvollen HTI Photoschalters war es *Gerwien et al.* möglich die Existenz dieses Mechanismus erstmals unumstößlich zu bestätigen. Ziel dieser Arbeit war es ein Photoschalter zu entwickeln, mit der die Untersuchung dieses oder anderer Schaltmechanismen für die Klasse der Stilbenoiden Schalter möglich war (Abbildung 4, grünes Zahnrad). Hierzu musste das System diverse Anforderungen erfüllen. Die freie Drehbarkeit alle Substituenten der zentralen Doppelbindung musste gewährleistet sein, gleichzeitig musste die Rotation dieser Substituenten bei Standardbedingungen ausgefroren

sein. Diese Herausforderungen wurden durch eine Vielzahl an Synthesestrategien versucht zu begegnen um das geeignete System zu finden und zu synthetisieren.

Ein lange bekanntes und auch etabliertes Chromophor ist das Indigo. Auf Basis dieser Verbindung konnten bereits unzählige Derivate mit neuartigen Eigenschaften und Funktionen synthetisiert werden. Indigo ist jedoch nur eines von sechs Strukturisomeren. Von diesen Isomeren sollte Indirubin und dessen Photoschaltbarkeit untersucht werden. Die schlechte Löslichkeit und die Existenz einer intramolekularen Wasserstoffbrücke unterdrücken, ähnlich dem Indigo, die Schaltbarkeit des underivatisierten Indirubins. Erst eine zweifache Alkylierung der Stickstoffe ermöglicht die Schaltung des Indirubins, welches jedoch nur eine moderate Photochromie aufweist. Durch die Zugabe starke Wasserstoffbrücken Donoren, wie dem *Schreiner Thioharnstoff Katalysator*, konnte die Photochromie von einer negativen in eine positive transformiert werden, was das System zu einem Beispiel für einen ausschließlich rotlicht adressierbaren Photoschalter macht. Zusätzlich konnte hiermit eine verbesserte Anreicherung des *E* Isomers im PSS erreicht werden (Abbildung 4, violettes Zahnrad).





## 3 Einleitung

### 3.1 Die Natur des Lichts und dessen Interaktion mit Materie

Wissenschaftlern fiel es lange Zeit schwer das Verhalten und die Eigenschaften von Licht zu beschreiben und zu interpretieren. So beschrieb schon im 17ten Jahrhundert *Sir Isaac Newton* das Licht als sich bewegende Korpuskel.<sup>[1]</sup> Diese Beschreibung schien der Wahrheit nicht hinreichend gerecht zu werden, da einige Experimente nicht mithilfe klassischer Teilchen erklärt werden konnten. Dass die Theorie, Licht als Welle zu beschreiben nicht abwegig war bewies der Physiker *Thomas Young* im Jahr 1801 mit seinem Doppelspaltexperiment. Dies gilt bis heute als ein Beweis für die Wellennatur des Lichts.<sup>[2]</sup> Diese Beobachtung und *Young's* Interpretation waren allerdings nicht ausreichend für eine Erklärung der Wechselwirkung von Licht mit Materie<sup>[3-6]</sup>, weswegen die Teilchentheorie des Lichtes nie komplett in Vergessenheit geraten war. Erst Anfang des 20sten Jahrhundert gelang es dem Physiker *Albert Einstein* die bis dahin nicht gänzlich verstandenen Phänomene zu interpretieren und sie in mathematischen Formeln zu beschreiben.<sup>[3-7]</sup> Grundlegende Erkenntnisse waren, dass sich Licht als elektromagnetische Welle (nach *Maxwell*) mit konstanter Geschwindigkeit  $c$  bewegt, welche direkt proportional zu dessen Schwingungsfrequenz  $\nu$  und Wellenlänge  $\lambda$  ist (Gl. 1).<sup>[7,8]</sup> Zusätzlich postulierte Einstein, dass Licht in gequantelter Energie vorliegt, die entsprechend (Gl. 1) direkt proportional zu dessen Schwingungsfrequenz, beziehungsweise indirekt proportional zu dessen Wellenlänge ist (Gl. 2).<sup>[7]</sup>

$$c = \lambda \cdot \nu \quad (\text{Gl. 1})$$

$$E = h \cdot \nu = h \cdot \frac{c}{\lambda} \quad (\text{Gl. 2})$$

Die Proportionalitätskonstante  $h$  wird *Planck'sches Wirkungsquantum* genannt und steht für *Einstein's* postulierte Energiequantelung des Lichts. Der Wert wurde im Mai 2019 auf  $6,62607015 \cdot 10^{-34}$  Js festgelegt und dient entsprechend als Basis für die Definition des Internationalen Einheitensystems (SI, *franz. Système international d'unités*).<sup>[9]</sup> Diese fundamentalen Ergebnisse legten den Grundstein für die moderne Auffassung der Natur des Lichts.

#### 3.1.1 Das elektromagnetische Spektrum und die Absorption von Licht

Die sinusförmige Schwingung eines elektrischen Feldes orthogonal zu der sinusförmigen Schwingung eines magnetischen Feldes wird elektromagnetische Welle genannt. Diese Wellen

decken durch Veränderung der Schwingungsfrequenz einen breiten Bereich ab, welcher als elektromagnetisches Spektrum bezeichnet wird (Abbildung 5).

Nur ein schmaler Bereich elektromagnetischen Spektrums wird vom Menschen als sichtbares Licht wahrgenommen. Dabei gilt nach (Gl. 2), je kurzwelliger das Licht, desto energiereicher ist es. Ein großer Teil des elektromagnetischen Spektrums ist für den Menschen nicht sichtbar, spielt jedoch eine nicht zu vernachlässigende Rolle in unserem Leben. Der langwellige Teil des Spektrums, welcher sich von Kilometern bis in den Bereich einiger Meter erstreckt, wird für Kommunikation und Radar Erfassung verwendet. Kürzere Wellenlängen, im Bereich einiger Mikrometer interagieren mit Molekülen und regen Rotationen sowie Schwingungen an. Sie werden deshalb im wissenschaftlichen Feld für Rotationsschwingungsspektroskopie sowie für den Betrieb einer Haushaltsmikrowelle verwendet.

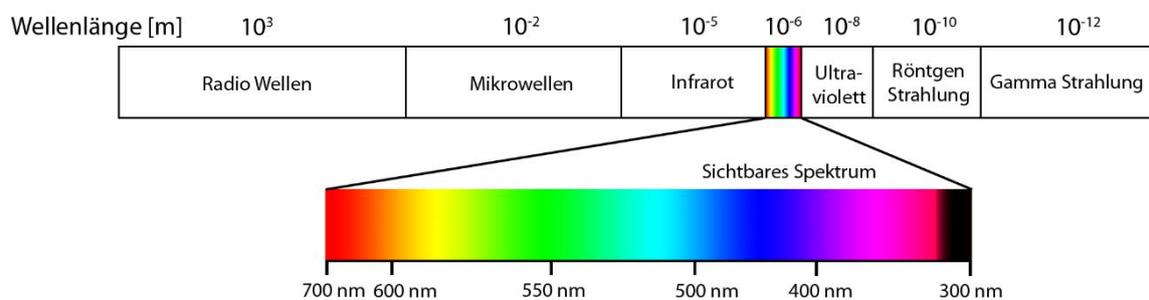


Abbildung 5: Elektromagnetisches Spektrum im Bereich mehrerer Meter bis wenigen Pikometern. Der Bereich des sichtbaren Spektrums ist hervorgehoben und diskrete Wellenlängen (in Nanometer) im jeweiligen Farbbereich sind hervorgehoben. Skalen und Abstände sind nicht Maßstabsgetreu.

Energiereicheres Licht, wie Röntgenstrahlung, ist verantwortlich für unkontrollierbare Bindungsspaltungen oder Strukturveränderungen von Molekülen und verursacht Schäden an Gewebe- und Zellstrukturen. Gamma Strahlung ist ein immer auftretendes Nebenprodukt bei Kernspaltungsprozessen und ist für den chemischen Bereich selten von Interesse, da es sich hierbei um hochenergetische und für chemische Prozesse meist nicht nutzbare Photonen handelt. Der Wellenlängenbereich in dem eine Wechselwirkung von Licht mit Molekülen auftritt, die zu kontrollierbaren Produkten führt ist entsprechend nur wenige Mikrometer bis mehrere Nanometer breit. Eine elektronische Anregung findet in Abhängigkeit des jeweiligen Moleküls erst im Subinfrarot Bereich statt. Hierbei wird Licht der jeweiligen Wellenlänge von Molekülen absorbiert. Die Intensität des absorbierten Lichts ( $I_{\text{abs}}$ ) einer Lösung an Molekülen ist proportional zum eingestrahlt Licht ( $I_0$ ) (Gl. 3). Die Variablen entsprechen der Konzentration ( $c$ ) der Moleküle in Lösung, der Länge des Weges ( $d$ ), den das Licht durch die

Lösung zurücklegen muss und eine stoffspezifische Konstante ( $\epsilon$ ). Durch Umformung von (Gl. 3) kommt man zum sogenannten *Lambert-Beer'schen Gesetz* (Gl. 4).<sup>[10]</sup>

$$I_{abs} = I_0 \cdot 10^{-\epsilon \cdot c \cdot d} \quad (\text{Gl. 3})$$

$$Abs = \log_{10} \frac{I_0}{I_{abs}} = \epsilon \cdot c \cdot d \quad (\text{Gl. 4})$$

Die genannte stoffspezifische Konstante  $\epsilon$  wird molarer Absorptionskoeffizient genannt und lässt sich experimentell ermitteln. Um die Interaktion des Lichts mit Materie besser verstehen zu können, ist ein Grundverständnis zur quantenchemischen Betrachtung von Molekülen sinnvoll.

### 3.1.2 Quantenmechanische Beschreibung von Molekülen

Die Quantenmechanische Beschreibung von Molekülen ist ein noch sehr junges interdisziplinäres Feld der Physik und Chemie. Viele Konzepte wurden im Laufe der letzten Jahrzehnte erweitert oder erneuert. Eine Beobachtung die nicht klassisch erklärt werden konnte und damit als frühes Beispiel der Quantenwelt zählt, ist der *Welle-Teilchen Dualismus* von Photonen.<sup>[1,11]</sup> Dieses Prinzip wurde im Jahr 1923 von dem französischen Physiker *Louis de Broglie* auf Elektronen angewandt und später auch für andere Teilchen erweitert.<sup>[12]</sup> Wenig später formulierte *Erwin Schrödinger* eine Gleichung (Gl. 5), in der er die Mechanik der Teilchen durch eine Wellengleichung beschrieb.<sup>[13]</sup>

$$i\hbar \frac{\partial \psi}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m} \Delta \psi + V\psi \quad (\text{Gl. 5})$$

mit  $\psi = \psi(r, t)$ ,  $\hbar = \frac{h}{2\pi}$  und  $\Delta = \frac{\partial^2}{\partial r^2}$

Diese Zeitabhängige Form der *Schrödingergleichung* (Gl. 5) ist nur schwer zu lösen, lässt sich aber unter der Annahme der Zeitkonstanz zu einer zeitunabhängigen Eigenwertgleichung (Gl. 6) vereinfachen.

$$\hat{\mathcal{H}}\Psi = E\Psi \quad (\text{Gl. 6})$$

Der zeitunabhängige *Hamiltonoperator*  $\hat{\mathcal{H}}$  wirkt in diesem Fall auf die Wellenfunktion  $\Psi(r)$ , die in dem Fall nur Ortsabhängigkeit besitzt.

Der in (Gl. 6) gezeigte *Hamiltonoperator* beschreibt alle Wechselwirkungen des Gesamtsystems und baut sich wie folgt auf:

$$\hat{\mathcal{H}} = T_N + T_e + V_{NN} + V_{Ne} + V_{ee} \quad (\text{Gl. 7})$$

$$\hat{\mathcal{H}} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_a \frac{1}{m_a} \nabla_a^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_a \sum_{b>a} \frac{Z_a Z_b e^2}{r_{ab}} - \sum_a \sum_i \frac{Z_a e^2}{r_{ai}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (\text{Gl. 8})$$

$m_a$  = Kernmasse des jeweiligen Kerns

$m_e$  = Elektronenmasse

$Z_x$  = Kernladungszahl

$r_{ai}$  = Kern-Elektron Abstand

$r_{ij}$  = Elektron-Elektron Abstand

$e$  = Elementarladung

$$\nabla_a^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_a^2}$$

Die ersten beiden Summanden geben die potentielle Energie der Kerne und Elektronen an, während die restlichen drei Summanden die elektrostatische Wechselwirkung zwischen Kernen untereinander, Kernen und Elektronen sowie Elektronen untereinander beschreiben. Für die Lösung der Eigenwertgleichung nutzten die Physiker *Max Born* und *Julius Robert Oppenheimer* eine vereinfachende Annahme. Sie zeigten, dass das Massenverhältnis der Kerne zu den Elektronen dazu führt, dass die Kernbewegungen deutlich langsamer ablaufen als die der Elektronen und sich die Elektronen entsprechend instantan im Feld der Kerne ausrichten. Diese Annahme führt dazu, dass der Term für die kinetische Energie der Kerne aus (Gl. 7) und (Gl. 8) vernachlässigt werden kann, während der Term für das Kernpotential konstant gehalten wird. Durch diese Vereinfachungen kann ein Operator konstruiert werden, der die Bewegung der Elektronen beschreibt (Gl. 9).

$$\hat{\mathcal{H}}_{el} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_a \sum_i \frac{Z_a e^2}{r_{ai}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (\text{Gl. 9})$$

Zur Lösung der Gleichung wird zusätzlich die Kenntnis der Wellenfunktion benötigt. Die Wellenfunktion der Elektronen  $\Psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_i)$ , auf die der vereinfachte *Hamiltonoperator*  $\hat{\mathcal{H}}_{el}$  wirkt enthält jegliche Information über das System und dessen Eigenschaften. Eine physikalische Interpretation der Wellenfunktion ist nicht möglich. Das Betragsquadrat der Funktion spiegelt aber die Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichte wider, das jeweilige Teilchen im Raum  $r$  anzutreffen. Der Aufbau der exakten Wellenfunktion ist nur schwer Fassbar, da sie von den Raumkoordinaten aller Elektronen abhängt. Zur Konstruktion einer genäherten Ersatzwellenfunktion wird häufig ein Formalismus angewandt, bei der jedes Elektron sein eigenes atomzentriertes Spin-Orbital besetzt. Diese Linearkombination aus Atomzentrierter Orbitalfunktionen  $\chi_i(\mathbf{r}_i)$  (LCAO, engl. *linear combination of atomic orbitals*) bilden

orthogonale Molekülorbitale (MO, *engl. molecular orbitals*)  $\phi_a(r_1, \dots, r_i)$  (Gl. 10) aus denen die Wellenfunktion  $\Psi(r_1, \dots, r_i)$  in Form einer *Slater Determinante*<sup>[14]</sup> gebildet wird.

$$\phi_a(r_1, \dots, r_i) = \sum_i c_{ia} \chi_i(r_i) \quad (\text{Gl. 10})$$

Durch Lösen der *Schrödingergleichung* unter den beschriebenen Bedingungen lässt sich ein Molekül im statischen Grundzustand berechnen. Bei der Absorption von Licht wird dieser Grundzustand durch das zeitabhängige elektromagnetische Feld der Photonen gestört. Das Feld wird durch einen Störungsfaktor im *Hamiltonoperator* beschrieben.

$$(\hat{\mathcal{H}}_0 + \hat{\mathcal{H}}')\Psi_{TD} = E\Psi_{TD} \quad (\text{Gl. 11})$$

Die Störung durch das Feld führt zu einer Veränderung der Wellenfunktion, weswegen die Grundzustandswellenfunktion  $\Psi(r_1, \dots, r_i)$  nicht mehr Eigenfunktion des neuen *Hamiltonoperators* ist. Zusätzlich ist die neue Wellenfunktion  $\Psi_{TD}(x, t)$  zeitabhängig. Sie kann durch eine Linearkombination des Grundzustandes und aller anderen möglichen Zustände entwickelt werden wobei der Entwicklungskoeffizient  $a_k(t)$  die Zeitabhängigkeit einführt. Die Koeffizienten zeigen eine Proportionalität zum sogenannten *Übergangsmoment* (Gl. 12).

$$a_k(t) \sim \int \phi_i \hat{\mu} \phi_f d\tau_e \int S_i S_f d\tau_s \int \theta_i \theta_f d\tau_N$$

$\phi$  = Raumorbitalfunktion des angeregten Elektrons

$\hat{\mu}$  = Dipolmoment Operator

$S$  = Spinfunktion des angeregten Elektrons

$\theta$  = Kernwellenfunktion

Dieses setzt sich aus einem Orbital-Anteil, einem Spin-Anteil und einem Kern-Schwingungsanteil zusammen wobei die Indizes sich auf den Ausgangszustand ( $i$ , *engl.: initial*) und dem Endzustand ( $f$ , *engl.: final*) ableiten lassen.

Eine anschaulichere Form für die Erklärung der Absorption von Licht ist in Abbildung 6 dargestellt. Dargestellt sind die energetisch geordneten MOs eines beliebigen Moleküls. Die MOs werden unter Berücksichtigung des *Aufbauprinzips*<sup>[15]</sup> und Einhaltung des *Pauli Verbots*<sup>[16,17]</sup> befüllt. Aus dieser Elektronenkonfiguration ergibt sich die Darstellung des Moleküls im Grundzustand (s. Abbildung 6 links). Bei der Absorption von Licht interagiert das Photon vereinfacht mit einem Elektron und hebt es von dem höchsten besetzten MO (HOMO, *engl. highest occupied molecular orbital*) in eines der niedrigsten unbesetzten MOs (LUMO, *engl. lowest unoccupied molecular orbital*) an. In welches Orbital das Elektron angehoben wird, hängt vereinfacht von der Energie beziehungsweise Wellenlänge oder Frequenz des Photons ab.

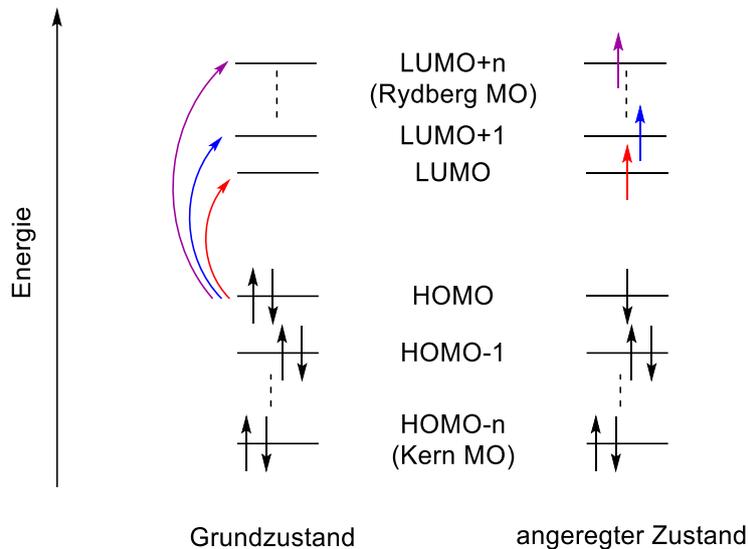


Abbildung 6: MO Diagramm eines beliebigen Moleküls mit gerader Anzahl an Elektronen zur schematischen Darstellung photochemischer Anregung von Molekülen. Durch Anregung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge (farbige Pfeile links, deren Farbe vereinfacht der Farbe des Lichts, das zur Anregung verwendet wird entspricht) wird ein Elektron vom HOMO Orbital in ein, abhängig von der Anregungswellenlänge, LUMO Orbital angeregt. Der resultierende Zustand wird angeregter Zustand genannt.

Vereinfacht wird angenommen, dass ausschließlich Elektronen aus dem HOMO angehoben werden und Elektronen aus energetisch niedrigeren kernnahen Orbitalen von diesem Prozess nicht beeinflusst werden. Hierbei wird vernachlässigt, dass die Wechselwirkungen von Elektronen in angeregten Zuständen nicht gleich der im Grundzustand sind. Nach dieser Annahme bleiben sowohl Energie aller und die Besetzung aller nichtbeteiligter Orbitale gleich. Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass der Gesamtspin aller Elektronen im angeregten Zustand erhalten bleibt, da keine Spin Übertragung von dem Photon, welches als Boson einen Spin von 0 besitzt, erfolgt. Dies entspricht auch der Aussage des zweiten Integrals der (Gl. 12). Bei einer Veränderung des Spins von Anfangs- zu Endzustand ergäbe das Integral 0 und der Übergang gilt als verboten. Um die Natur elektronischer Zustände genauer zu beschreiben, werden diese nach Multiplizität (Gl. 15) des jeweiligen Zustands, der sich aus der Summe aller Elektronenspins  $s_i$  ergibt ((Gl. 13) und (Gl. 14)) kategorisiert.

$$s_i = -1/2, +1/2 \quad (\text{Gl. 13})$$

$$S = \left| \sum_i^n s_i \right| \quad (\text{Gl. 14})$$

$$\text{Multiplizität} = 2S + 1 \quad (\text{Gl. 15})$$

Für eine gerade Anzahl an Elektronen nimmt die Multiplizität ungerade, für eine ungerade Anzahl gerade Werte an. Für Moleküle mit der gleichen Anzahl an positiven und negativen Spins ist der Gesamtspin nach (Gl. 14) 0 und die Multiplizität entsprechend 1. Zustände, die diese Bedingungen erfüllen nennt man Singulett (S) Zustände. Besitzen zwei Elektronen in einem System den gleichen Spin ergibt sich ein Gesamtspin von 1 und die Multiplizität nimmt den Wert 3 an. Diese Zustände werden Triplett (T) Zustände genannt. Der Grundzustand erhält zur Einordnung immer den Subskript 0. Angeregte Zustände erhalten von niedriger nach hoher Energie geordnet ganzzahlige Subskripte (1, 2, 3, ...). Bei der Photon induzierten Anregung von Molekülen wechseln diese vom Grundzustand ( $S_0, T_0, \dots$ ) in einen angeregten Zustand ( $S_1, S_2, T_1, T_2, \dots$ ). Um komplexere elektronische Übergänge dieser Zustände darzustellen wird häufig ein *Jablonski* Diagramm (Abbildung 7) verwendet.

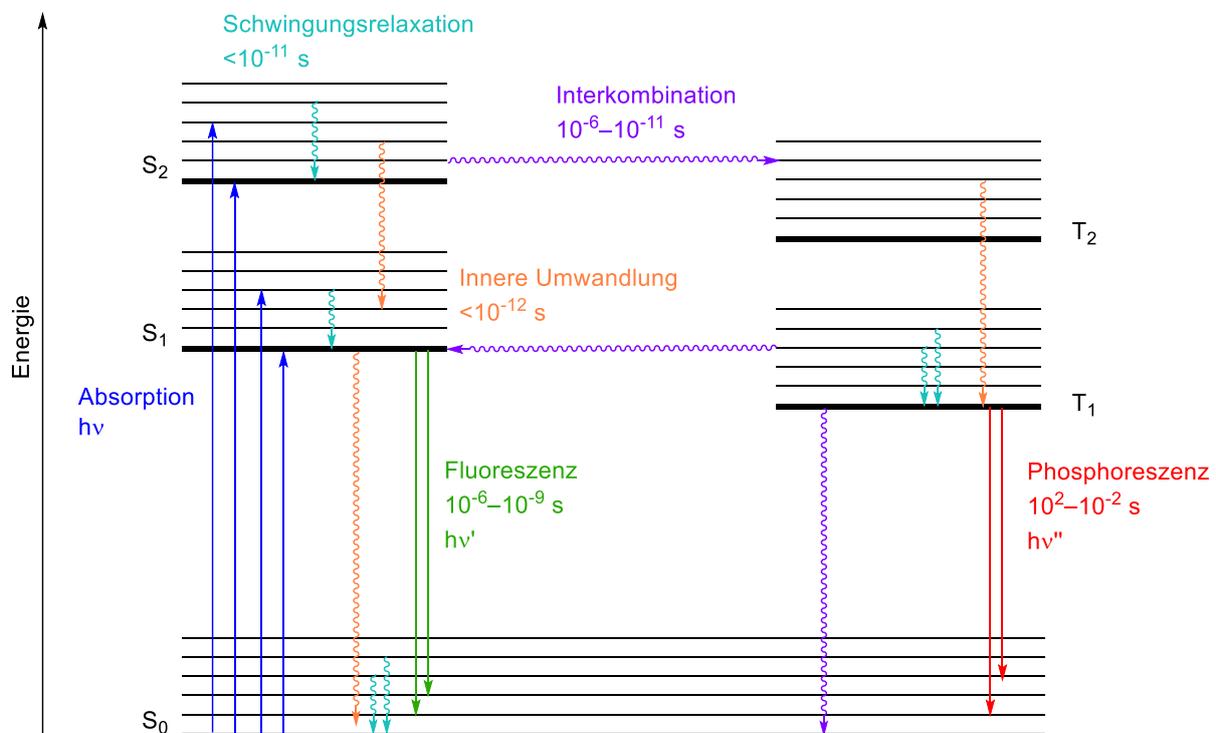


Abbildung 7: Jablonski Diagramm für ein allgemeines Molekül mit den fünf energetisch niedrigsten Zuständen ( $S_0, S_1, S_2, T_1, T_2$ ). Die einzelnen Zustände setzen sich aus einzelnen Schwingungszuständen (dünne, waagrechte schwarze Linien) mit je einem Zustandsminimum (dicke, waagrechte schwarze Linien) zusammen. Die Übergänge zwischen den Zuständen können auf unterschiedlichen Wege erfolgen. Diese können entweder durch Absorption bzw. Emission von Strahlung (gerade senkrechte Linien) oder Strahlungsfrei (geschwungene Linien) innerhalb unterschiedlichen Zeitskalen verlaufen.

Aus dem *Jablonski Diagramm* lassen sich die möglichen Anregungs- und Relaxationsprozesse ableiten. Initiiert wird der Prozess in der Regel durch Absorption eines Photons vom Molekül im Grundzustand (dunkelblaue Pfeile). Hierbei wird das Molekül, analog der MO Beschreibung

(Abbildung 5), in einen angeregten Zustand versetzt. Ausgehend von diesem angeregten Zustand existiert eine Vielzahl an Relaxationsprozessen die mit unterschiedlichen Zeitkonstanten ablaufen können. Aus höher angeregten Zuständen ( $S_{2..n}$ ,  $T_{2..n}$ ) findet zunächst eine schnelle Schwingungsrelaxation (hellblau gewellte Pfeile) zum Potentialminimum des jeweiligen Zustands oder eine direkte innere Umwandlung (orange gewellte Pfeile) zu niedrigerliegenden vibronischen Zuständen statt. Die Energie wird hierbei in Form von Wärme (durch Schwingungen oder Stöße) an die Umgebung emittiert. Befindet sich das Molekül im Potentialminimum (waagerechte dicke schwarzes Balken) des ersten angeregten Singulett Zustands, gibt es eine zusätzliche Form der Relaxation. Aus dem  $S_1$  Zustand kann sich das Molekül durch Emission eines Photons in den Grundzustand entleeren. Dieser Mechanismus wird Fluoreszenz (grüne Pfeile) genannt und hat eine niedrigere Geschwindigkeitskonstante als die bisher genannten Relaxationsmechanismen. Er findet ausschließlich unter Erhaltung des Gesamtspins aller Elektronen statt. Dem gegenüber steht eine weitere, Photon emittierende Option der Relaxation aus dem angeregten Zustand. Hierbei handelt es sich um die Phosphoreszenz (rote Pfeile) welche unter Veränderung der Multiplizität des Moleküls stattfindet. Der Phosphoreszenz geht zunächst Interkombination (violett gewellte Pfeile) voraus. Der Übergang findet unter Erhaltung der Energie jedoch Veränderung des Gesamtspins der Elektronen statt. Da es sich streng genommen um einen quantenchemisch verbotenen Übergang handelt, ist die Geschwindigkeitskonstante dieses Prozesses oftmals geringer, als die der inneren Konversion. Eine Nebenbedingung die 1950 von dem Physiker *Michael Kasha* aufgestellt wurde besagt, dass, bis auf wenige Ausnahmen<sup>[18,19]</sup>, eine Photon Emission nur aus dem niedrigsten angeregten Zustand des jeweiligen Multipletts stattfinden darf. Die Ausnahmen lassen sich häufig dadurch begründen, dass eine emittierende Entleerung in den Grundzustand eine schnellere oder zumindest vergleichbare Geschwindigkeitskonstante besitzt als die innere Konversion oder Schwingungsrelaxation.<sup>[20]</sup> Abgesehen von den behandelten Relaxationsprozessen existieren noch weitere Reaktionen, die im angeregten Zustand ablaufen können und die im folgenden Abschnitt genauer betrachtet werden.

### 3.1.3 Photochemische Reaktionen

Die Veränderung von Molekülen durch eine chemische Reaktion wird durch Zufuhr von ausreichend Energie und gegebenenfalls einem Reaktionspartner initiiert. Üblicherweise findet die Energiezufuhr durch Heizen der Reaktionslösung statt, was die mittlere Geschwindigkeit und die Stoßwahrscheinlichkeit der Moleküle erhöht. Mittels Photonen induzierten Reaktionen gelingt es häufig neue Reaktionsrouten einzuschlagen, die thermisch nicht erschließbar oder nur über Umwege zu erreichen sind.<sup>[21]</sup> Zu den bekannten photochemischen Reaktionen zählen unter anderem die homolytische Bindungsspaltung, Photocycloaddition, photochemische Umlagerung, Photoisomerisation, Photocyclisierung oder der photochemische Elektronentransfer.<sup>[22]</sup>

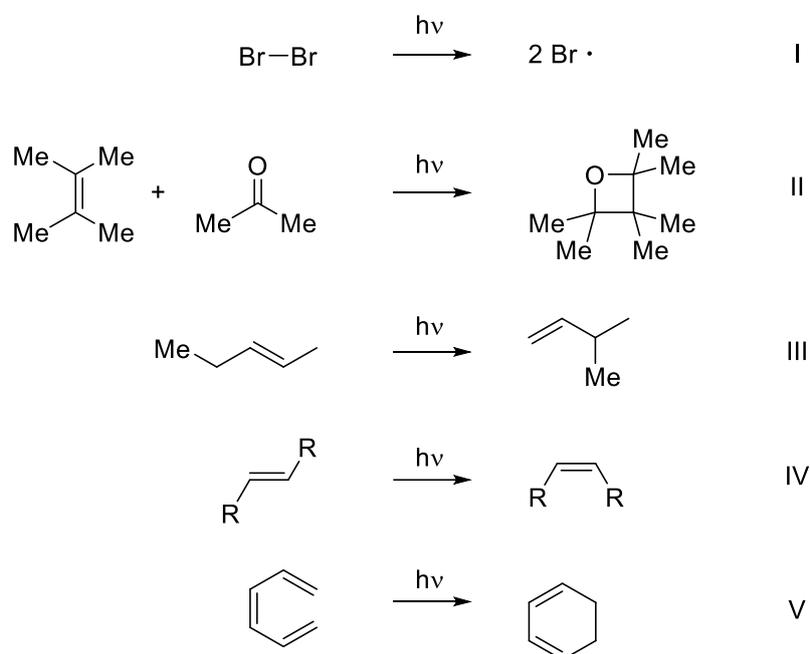


Abbildung 8: Beispiele Licht induzierter Reaktionen. I) Homolytische Bindungsspaltung, II) [2+2] Cycloaddition (Paterno-Büchi Reaktion)<sup>[23]</sup>, III) photochemische sigmatrope Umlagerung, IV) photochemische E/Z Isomerisierung, V) Photocyclisierung.<sup>[22]</sup>

Viele der in Abbildung 8 gezeigten Reaktionen laufen auch auf thermischem Weg ab, zeigen jedoch andere Produkte als im jeweiligen photochemischen Pendant. Die Stereoselektivität von Elektrozyklischen Reaktionen wurde von den Chemikern *Robert B. Woodward* und *Roald Hoffmann* untersucht und in umfassenden theoretischen Studien erforscht.<sup>[24,25]</sup> *Roald Hoffmann* teilte sich 1981 den Nobelpreis in Chemie mit *Kenichi Fukui*.<sup>[26]</sup> Er begründete die Grenzorbital Theorie womit er mithilfe von HOMO und LUMO die von *Woodward* und *Hoffmann* aufgestellten Regeln besser zu verstehen versuchte.<sup>[27]</sup> Diese Theorien stärkten die Rolle von Molekülorbitalen und deren Symmetrie. Von denen in Abbildung 8 gezeigten

Reaktionen wird in den folgenden Abschnitten vor allem auf Photonen induzierte Schaltprozesse (Reaktion IV und V) näher eingegangen.

### **3.1.4 Photoschaltbarkeit von Molekülen**

Die Isomerisation von Molekülen mithilfe von Licht nimmt einen großen Platz in der Chemie ein. Die sogenannten Photoschalter bilden eine Schnittstelle zwischen Chemie und Physik und zeigen immer fortgeschrittenere Applikationsmöglichkeiten.<sup>[28-30]</sup> Moleküle dieser Klasse können durch Bestrahlung mit Licht nicht nur ihren isomeren Zustand sondern infolge dessen auch ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften ändern. Anders als Fluoreszenz oder Phosphoreszenz kann der Photoisomerisationsprozess nur unzureichend mithilfe eines *Jablonski Diagramms* (s. Abbildung 7) beschrieben werden, da eine Reaktion außerhalb des stationär spektroskopisch beobachtbaren Bereichs stattfindet (vgl. Abbildung 9). In den meisten Fällen ist eine große Veränderung der Kernkoordinaten bei strahlenden Relaxationsmechanismen zu vernachlässigen. Bei photochemisch induzierten Isomerisationsprozessen ist die Veränderung von, für die Reaktion wichtiger Kernkoordinaten jedoch unabdingbar. Zur Beschreibung eines typischen Photoisomerisationsprozesses wird die Darstellung der Reaktion auf einer qualitativen Potentialhyperfläche (Abbildung 9) bevorzugt.

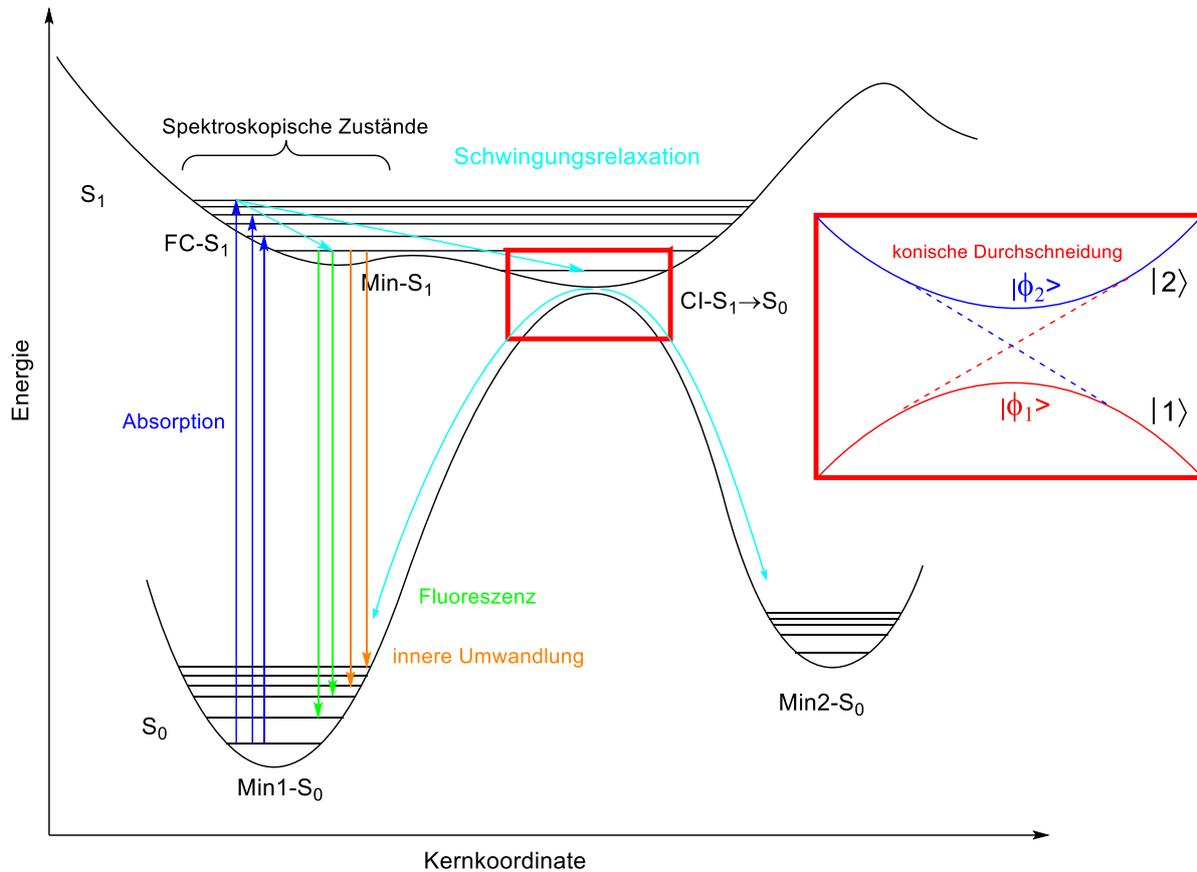


Abbildung 9: Schematische Abbildung einer Photoisomerisationsreaktion über eine konische Durchschneidung. Das Molekül wird durch Absorption eines Photons (dunkelblaue Pfeile) aus dem Grundzustandsminimum (Min1-S<sub>0</sub>) in den angeregten Zustand (FC-S<sub>1</sub>) angehoben. Vom angeregten Zustand kann das Molekül zunächst durch Schwingungsrelaxation (hellblaue Pfeile) zum Minimum (Min-S<sub>1</sub>) mit anschließender Fluoreszenz (grüne Pfeile) oder innerer Umwandlung (orange Pfeile, der Prozess kann über die gleiche Geometrie entweder strahlungsfrei (innere Umwandlung) oder unter Emission von Strahlung (Fluoreszenz) erfolgen) in den Grundzustand (Min1-S<sub>0</sub>) relaxieren. Durch die Bewegung von an der Isomerisation beteiligter Kerne entlang der reaktiven Kernkoordinate kann ein trichterartiger Verbindungspunkt zwischen angeregtem und Grundzustand erreicht werden (CI-S<sub>1</sub>→S<sub>0</sub>). An dieser konischen Durchschneidung (roter Kasten, CI engl.: *Conical Intersection*) ist die Energie des Grundzustands und des angeregten Zustands entartet. Im Grundzustand kann das Molekül entweder zurück in den Ursprungszustand (Min1-S<sub>0</sub>) relaxieren oder weiter zum anderen Isomer des Photoschalters (Min2-S<sub>0</sub>) reagieren (hellblaue Pfeile).

In einem Potential Diagramm (Abbildung 9) ist die potentielle Energie gegen die reaktive Kernkoordinate aufgetragen. Vereinfacht handelt es sich hierbei nur um einen eindimensionalen Fall. Im Realfall hängt die Photoisomerisation von mehreren Koordinaten ab und muss durch eine mehrdimensionale Hyperfläche beschrieben werden. Im einfachsten Fall besitzt das Potential zwei Minima im Grundzustand (S<sub>0</sub> mit der adiabatischen Wellenfunktion  $|\phi_1\rangle$ ), die über ein Maximum verknüpft sind. Im in Abbildung 9 gezeigten Beispiel besitzt das Potential ein beinahe barriereloses Doppelminimum im angeregten Zustand (S<sub>1</sub> mit der adiabatische Wellenfunktion  $|\phi_2\rangle$ ). Die Minima im Grundzustand entsprechend zwei stabilen

Zuständen eines beliebigen Photoschalters (*E/Z* oder offen/geschlossen). Mithilfe von Licht wird eine Photoanregung (dunkelblaue Pfeile) des Moleküls aus dem energetisch niedrigeren Minimum des Grundzustands ( $\text{Min1-S}_0$ ) in den angeregten Zustand ( $\text{FC-S}_1$ ) induziert. *James Franck* und *Edward Condon* zeigten, dass bei der elektronischen Anregung eines Systems in einen höheren vibronischen Zustand, die Position der Kerne und somit die Geometrie des Systems unverändert bleibt. Die Anregung geschieht somit vertikal aus dem Grundzustand in den sogenannten *Franck-Condon Punkt*.<sup>[31–33]</sup> Über Schwingungsrelaxation (hellblaue Pfeile) mit anschließender Fluoreszenz (grüne Pfeile) oder innerer Umwandlung (orange Pfeile) kann der angeregte Zustand depopuliert werden. Findet vor der Relaxation des Systems eine Bewegung der an der Isomerisation beteiligten Kerne entlang der reaktiven Koordinate im angeregten Zustand statt, kann eine Geometrie erreicht werden, an der die Energien von Grund- und angeregtem Zustand für den adiabatischen Fall ( $|\phi_1\rangle$  und  $|\phi_2\rangle$ ) beinahe entartet sind, sich aber nicht kreuzen (*engl.: avoided crossing*). In diesem Fall ist die Relaxation aus einem höheren Zustand deutlich langsamer und wird von einem Strahlungsprozess begleitet. Nach *Förster* verläuft sie vollständig ausgehend von einer einzigen angeregten elektronischen Potentialfläche.<sup>[34]</sup> Im diabatischen ( $|1\rangle$  und  $|2\rangle$ ) Bild kreuzen die Zustände, was in einen trichterförmigen Energieschnitt resultiert. Durch diese konische Durchschneidung kann eine oftmals ultraschnelle Depopulation eines angeregten Zustandes in einen niedrigerliegenden Zustand erfolgen (diabatisch).<sup>[35–40]</sup> Von der in Abbildung 9 dargestellten konischen Durchschneidung kann im Grundzustand eine Schwingungsrelaxation (hellblaue Pfeile) zurück zum Ausgangsminimum ( $\text{Min1-S}_0$ ), sowie in Richtung des zweiten Minimums ( $\text{Min2-S}_0$ ) erfolgen. Wenn das Molekül zum Ausgangsminimum zurück relaxiert entspricht dies der inneren Umwandlung nach dem vorgestellten *Jablonski*-Diagramm (Abbildung 7). Moleküle, bei denen (reversibel) eine Relaxation zum zweiten Minimum möglich ist und somit isomerisieren, werden Photoschalter genannt. Auf einige ausgewählte Vertreter, wird im folgenden Abschnitt genauer eingegangen.

## 3.2 Die Molekülklasse der Photoschalter

Die reversible Veränderung der Struktur von Molekülen durch Bestrahlung mit Licht ist ein Phänomen, welches namensgebend für die Molekülklasse ist, bei der es auftritt. Die sogenannten Photoschalter sind in der Lage durch den Einfluss von Licht zwischen stabilen Zuständen hin und her zu schalten. In lebenden Organismen sind Photoschalter beispielsweise am Sehprozess im menschlichen Auge<sup>[41]</sup> oder in der Phototaxis einiger Bakterien beteiligt.<sup>[42,43]</sup> Einige bekannte synthetische Vertreter dieser Molekülklasse sind in Abbildung 10 dargestellt. Die gezeigten Photoschalter können in zwei Kategorien untergliedert werden. Stilbene,<sup>[44]</sup> Azobenzole<sup>[45–48]</sup> sowie Indigoide<sup>[49–55]</sup> Schalter gehören zu Vertretern der *E/Z* isomerisierbaren Systeme, während Fulgide und Fulgimide,<sup>[23,56–58]</sup> Spiropyrane,<sup>[37,59,60]</sup> Diarylethene<sup>[61–64]</sup> und Donor-Akzeptor Stenhouse Addukte<sup>[65–68]</sup> der Kategorie der photocyclisierbaren Schalter zugeordnet werden. Beide Kategorien folgen dem Prinzip, dass ein Zustand **A** photochemisch in einen Zustand **B** überführt werden kann. Die Rückreaktion von **B** zu **A** kann abhängig vom Chromophor und dem Substitutionsmuster entweder photochemisch (P-Typ Chromophor) oder thermisch (T-Typ Chromophor) ablaufen. T-Typ Chromophore unterliegen nach der Photoisomerisation dem thermischen Gleichgewicht zwischen ihren jeweiligen Isomeren. Abhängig von der Barriere, die die Isomere im Grundzustand trennt, reagieren diese Schalter schnell zum thermisch stabileren Zustand zurück. Ist diese thermische Rückreaktion kinetisch gehemmt, also die Barriere im Grundzustand entsprechend hoch, spricht man von einem bistabilen Photoschalter.<sup>[29,53,69,70]</sup> Diese Eigenschaft ist in den häufig erstrebenswert, da sowohl die Analytik der Zustände als auch die Anwendung des Schaltersystems erleichtert wird. Zusätzlich wird durch die hohe Barriere garantiert, dass die Isomerisation ausschließlich durch einen externen Stimulus gesteuert werden kann, wie es sonst nur bei P-Typ Chromophoren der Fall ist.<sup>[71]</sup>

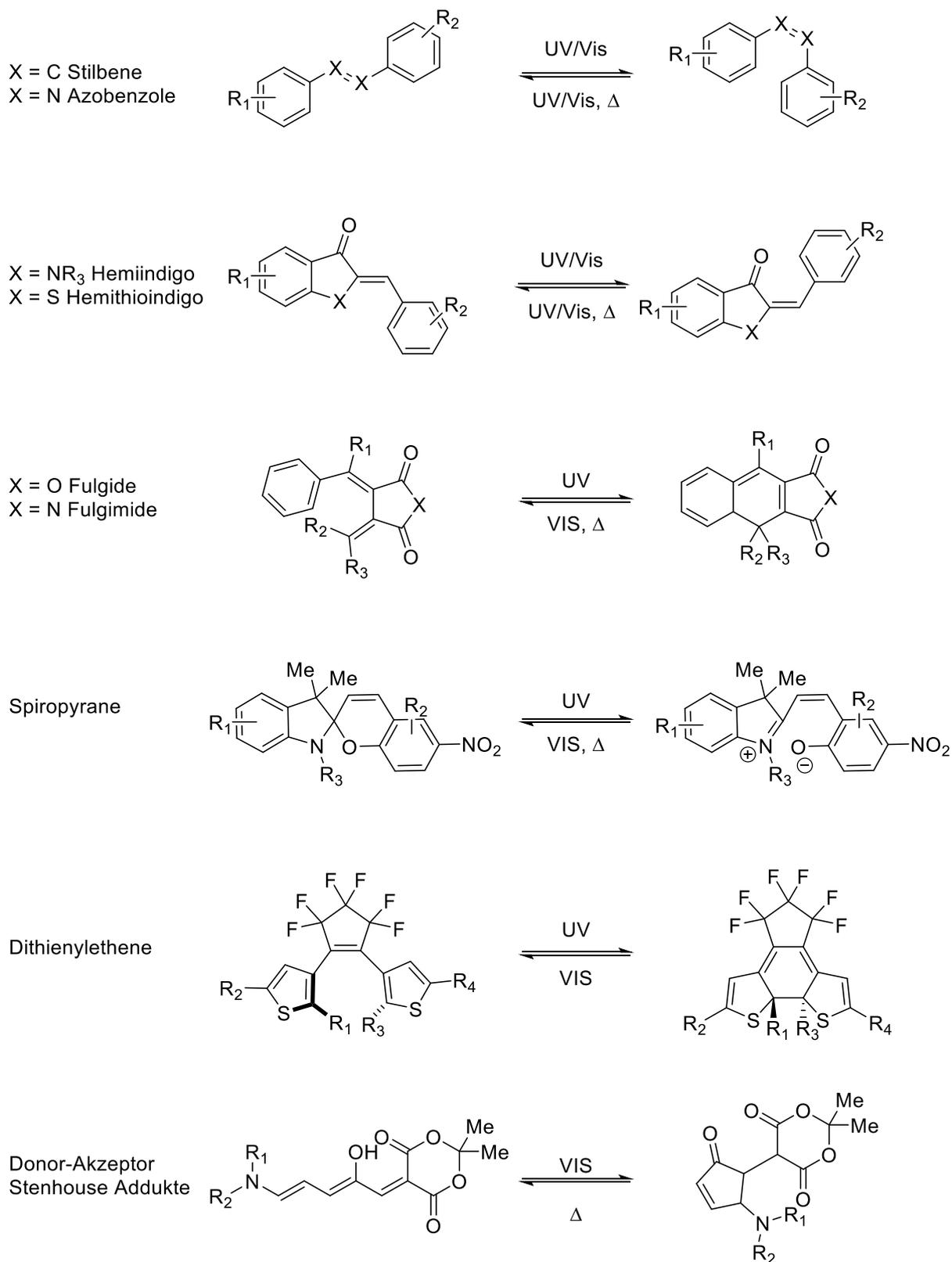


Abbildung 10: Auswahl bekannter Photoschalter die entweder eine photochemische *E/Z* Isomerisierung (Stilbene,<sup>[44]</sup> Azobenzole<sup>[45–48]</sup> oder Hemi(thio)indigo<sup>[49–55]</sup>) oder pericyclische Ringschluss/-öffnung (Fulg(im)die,<sup>[23,56–58]</sup> Spiropyrane,<sup>[37,59,60]</sup> Dithienylethene<sup>[61–64]</sup> oder Donor-Akzeptor Stenhouse Addukte<sup>[65–68]</sup>) vollziehen.

Beiden Kategorien sind spezielle Eigenschaften zuzuordnen, die in unterschiedlichen Gebieten Anwendung finden. Vertreter der *E/Z* Photoschalter zeigen bei der Isomerisation eine große geometrische Veränderung. Durch die Triebkraft dieser Isomerisation ist es ihnen möglich stabile Strukturen wie Peptide oder Membranen aufzubrechen beziehungsweise gezielt zu verändern.<sup>[72–74]</sup> photocyclisierbare Photoschalter lassen sich auch in rigiden Medien Schalten, was ihre Anwendbarkeit in photoaktiven Polymeren<sup>[75–77]</sup> oder Hydrogelen<sup>[78–80]</sup> äußerst attraktiv macht. Zusätzlich zeigen photocyclisierbare Schalter oftmals eine ausgeprägte Photochromie.<sup>[61,81]</sup> Dieser Begriff beschreibt den Unterschied zwischen den Absorptionen der beiden Zustände des Photoschalters (Abbildung 11). Infolge des Zustandswechsels verändert sich nicht nur die Absorption des Photoschalters sondern häufig auch dessen Brechungsindex, Dielektrizitätskonstante, sowie Redoxpotential als auch vor allem Geometrie.<sup>[82]</sup>

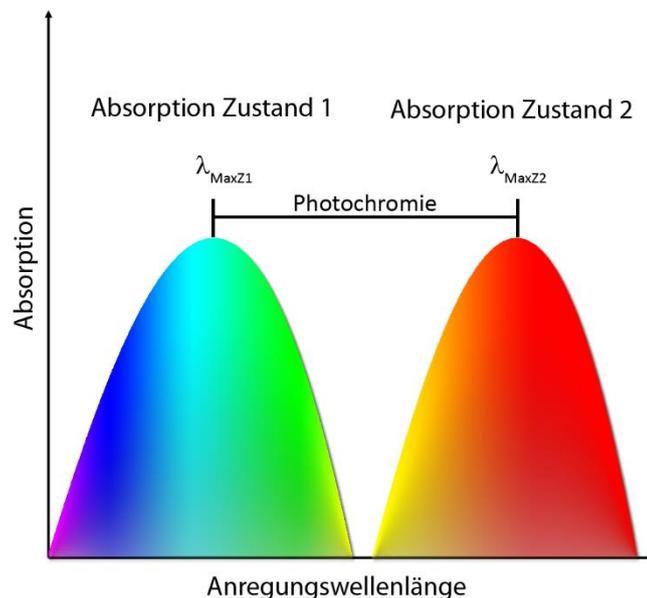


Abbildung 11: Darstellung der Photochromie zwei interkonvertierbarer Zustände **1** und **2**. Zustand **1** absorbiert vom UV bis in den gelben Spektralbereich des sichtbaren Spektrums mit einem Absorptionsmaximum im hellblauen Bereich. Zustand **2** absorbiert ab dem gelben bis in den nahen Infrarot Spektralbereich mit einem Absorptionsmaximum im roten Bereich. Die Differenz der Absorptionsmaxima beschreibt die Photochromie der Zustände. Bei ausreichender Differenz der Anregungsmaxima können die Zustände durch Bestrahlung in getrennten Spektralbereichen selektiv und unabhängig voneinander angesteuert/isomerisiert werden.

Um Zustände von Photoschaltern selektiv zu adressieren, ist es erstrebenswert, dass große Teile der Absorptionsspektren dieser Zustände maximal voneinander separiert sind. Ist die Absorption des neuen Zustands zu längeren Wellenlängen verschoben, wird sie *bathochrome*

*Verschiebung* genannt. Bei einer Verschiebung zu kürzeren Wellenlängen wird von *hypsochromer Verschiebung* gesprochen.

Ein Teil der in Abbildung 10 gezeigten Photoschalter ist seit mehr als einem Jahrhundert bekannt.<sup>[83–87]</sup> Bei einigen dieser Vertreter ist die Erforschung und Entwicklung bereits weit fortgeschritten, sodass Eigenschaften wie thermische Stabilität, Photochromie oder Rotverschiebung der Spektren durch Wahl geeigneter Substituenten bestens gesteuert und eingestellt werden können.<sup>[47,69,88–95]</sup> Eine dahingegen schwer zu kontrollierende Eigenschaft, die entsprechend wenig systematisch zu verbessern ist, ist die Quantenausbeute ( $\Phi_x$ ) photochemischer Prozesse. Diese Kennzahl beschreibt das Verhältnis der Anzahl gemessener/berechneter Prozesse zur Anzahl der absorbierten Photonen (Gl. 16).

$$\Phi_x = \frac{\# \text{ gemessene Prozesse}}{\# \text{ absorbierte Photonen}} \quad (\text{Gl. 16})$$

Die Quantenausbeute kann für alle Photochemischen Prozesse formuliert werden. Die Anzahl gemessener Prozesse bezieht sich dabei auf die Anzahl emittierter Photonen bei strahlenden Prozessen oder Anzahl isomerisierter Moleküle bei Photoisomerisationsprozessen. Ein Beispiel, wodurch die Fluoreszenzquantenausbeute mehr oder weniger selektiv angehoben werden kann, nennt sich *Aggregation induzierte Emission* (AIE, engl.: *aggregation induced emission*).<sup>[96–98]</sup> Hierbei werden nicht oder nur schwach emittierende Verbindungen durch Umwelteinflüsse wie das Einbringen des Schalters in Festkörper in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt und somit ihre Fluoreszenzquantenausbeute gesteigert.

Zu weiteren wichtigen Forschungszielen gehört die Anwendbarkeit. Häufig sind hierbei biologische Systeme oder der klinischen Bereich ein wichtiges Ziel.<sup>[46,99–102]</sup> Hierzu gilt es eine Vielfalt an Nebenbedingungen zu erfüllen. Zunächst dürfen die Verbindungen keine ungewollte Zelltoxizität aufweisen. Für photoaktive Systeme ist es besonders wichtig, mit dem zu bestrahlenden Licht keine Gewebeschäden hervorzurufen, was die Anwendung von ausschließlich UV aktiven Substanzen begrenzt. Die Exposition photoaktiver Substanzen mit Licht ohne Anwendung eines operativen Eingriffs ist vorteilhaft. Vor allem langwelliges Licht (im roten Bereich des elektromagnetischen Spektrums) besitzt eine hohe Eindringtiefe in das Gewebe und ist zusätzlich durch seine geringe Energie weitgehend unschädlich für biologische Systeme. Aus diesem Grund umfasst die Suche nach photochromen Substanzen mit einer hohen Extinktion im langwelligen Spektralbereich ein wachsendes Feld der chemischen und medizinischen Forschung.<sup>[53,81,101]</sup> Zudem ist die Erhaltung der Photoschaltbarkeit im wässrigen Medium unerlässlich.<sup>[103]</sup> Zu den wichtigen Vertretern photochrom schaltbarer Systeme

gehören indigoide Farbstoffe, auf welche im Folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden soll.

### 3.2.1 Indigoide Schaltersysteme

Das Feld der Indigoiden Farbstoffe ist seit über einem Jahrhundert bekannt und fand als erstes Erwähnung in den Publikationen von *Adolf von Baeyer*<sup>[104–108]</sup> und seinem Schüler *Paul Friedländer*.<sup>[87,109]</sup> *Baeyer* formulierte seine Syntheseroute des Indigo ausgehend von Phenyllessigsäure über Isatin bis hin zum finalen Produkt.<sup>[110]</sup> In der heutigen Industrie, wird diese Route aufgrund mangelnder Effizienz nicht mehr angewandt. Stattdessen werden Varianten der *Heumann-Pfleger* Synthese verwendet.<sup>[111]</sup> Durch die Effizienzsteigerung ist es möglich den hohen Bedarf an Indigo für den Markt zu decken. Hier erfährt Indigo eine immense Nachfrage als Rohstoff für die Färbung von Jeans oder Baumwolle.<sup>[112]</sup> Neben der Großindustriellen Anwendung dient Indigo als Grundbaustein zur Synthese von Photoschaltern. In einer Vielzahl Publikationen konnte gezeigt werden, dass das Indigomolekül (Abbildung 12 a) links) selbst kein photoschaltbares *cis-trans* Isomerisationsverhalten aufweist. Stattdessen wird die Schaltbarkeit durch einen schneller ablaufenden deaktivierenden Protontransfer im angeregten Zustand unterdrückt welcher zu seiner hohen Photostabilität beiträgt.<sup>[113–116]</sup> Das homologe Thioindigo (Abbildung 12 a) rechts) kann zwar eine *cis-trans* Isomerisation durchlaufen zeigt jedoch eine hypsochrome Absorptionsverschiebung gegenüber Indigo. Zusätzlich weist Thioindigo ebenfalls Nebenrelaxationskanäle<sup>[117,118]</sup> sowie nicht zu vernachlässigende angeregte Triplet Zustände auf.<sup>[119]</sup> Bereits durch Substitution eines Stickstoffs am Indigo kann der Farbstoff zu einem schaltbaren Molekül transformiert werden.<sup>[51]</sup> Eine Substitution des zweiten Indigo Stickstoffs führt zu einer weiteren bathochromen Verschiebung der Absorption mit Absorptionsmaxima des *E* Isomers von bis zu 648 nm.<sup>[50]</sup> Ein großer Nachteil substituerter Indigo Schalter ist die geringe Bistabilität, welche sich durch Halbwertszeiten der metastabilen Zustände bei 22 °C von wenigen Sekunden bis hin zu maximal wenigen Stunden bemerkbar macht.<sup>[50,51]</sup> Durch die Substitution einer der beiden Indoxyl-Einheiten gegen eine Stilbenoide Schalteinheit kann die thermische Rückreaktion stark verlangsamt werden.<sup>[49,53]</sup> Zusätzlich liefern diese sogenannten Hemiindigo (HI) Farbstoffe (*hemi* *altgriechisch:* *halb*) (Abbildung 12 b)) ausgezeichnete Photoisomerisationsquantenausbeuten der Isomerisierung in diversen Lösemitteln sowie eine große Photochromie.<sup>[53]</sup>

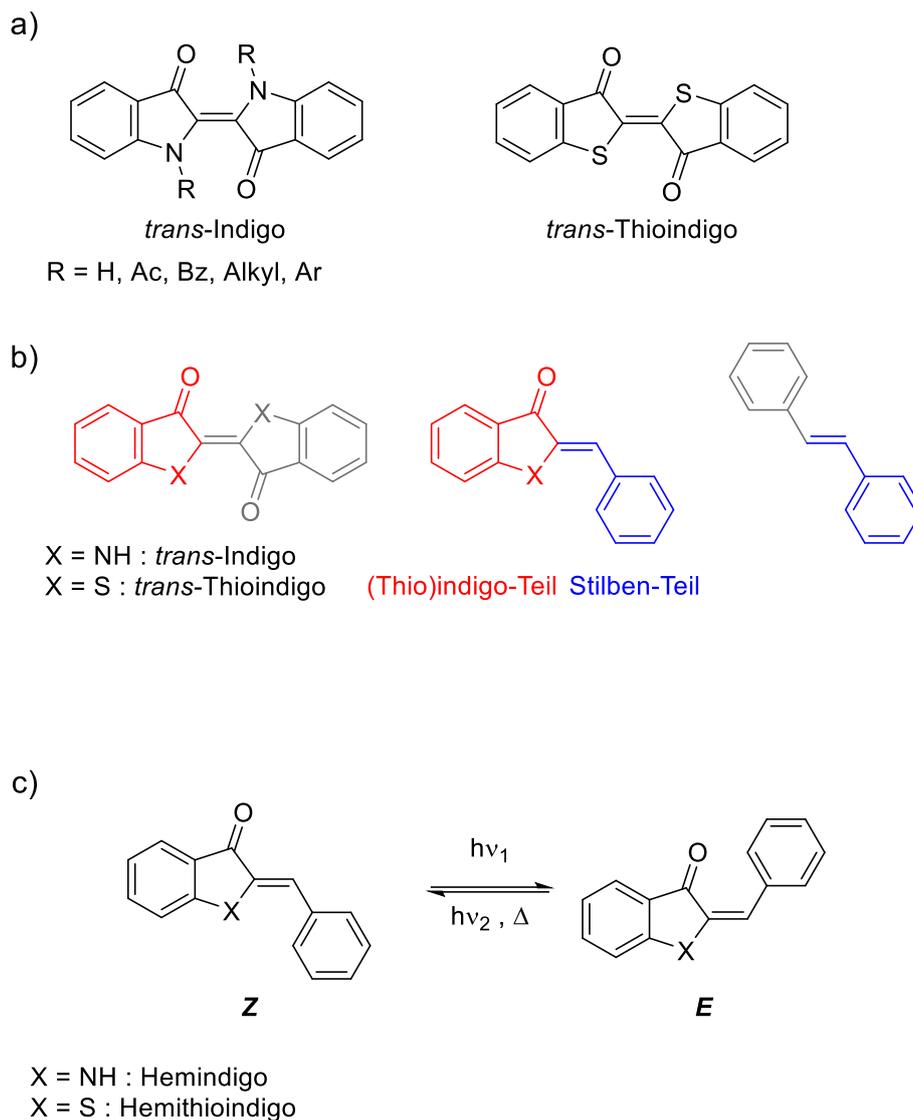


Abbildung 12: a) Struktur von Indigo (R = H) und photoschaltbare Indigo Derivate (R = Ac, Bz, Alkyl, Ar) sowie dem homologen Thioindigo. b) Struktur von Hemi(thio)indigo (H(T)I) (Mitte) aus einem (Thio)indigo (links, rot) Teil und einem Stilben (rechts, blau) Teil. c) Schematische Darstellung der Photoreaktion von Hemi(thio)indigo. Durch Licht einer bestimmten Wellenlänge des sichtbaren Spektrums kann das stabile Z Isomer des H(T)I in das metastabile E Isomer überführt werden, welches ebenfalls photochemisch oder thermisch zurück zum Z Isomer geschaltet werden kann.

Das Feld der HI Schalter gewann, im Gegensatz zum bereits etablierten Hemithioindigo (HTI), dessen photochemischen und photophysikalischen Eigenschaften schon länger bekannt sind,<sup>[55,90–92,120–125]</sup> erst im Lauf der letzten Jahrzehnte mehr an Bedeutung. Die Photoschalter-Eigenschaften von HTIs wurden bereits in Peptiden,<sup>[54,72,74]</sup> als Enzym Inhibitoren<sup>[126]</sup> oder als potentieller *Half-Adder* in der Boole'schen Logik<sup>[29]</sup> genutzt werden. Neben diesen Anwendungsbeispielen ist die Entwicklung molekularer Maschinerie basierend auf dem HTI Grundgerüst Teil dieser Arbeit. Im Speziellen wird hierauf in den folgenden Kapiteln Bezug genommen.

### 3.3 Molekulare Maschinen

Mechanische Maschinen besitzen eine Sonderstellung im Bereich der Mensch geschaffenen Apparaturen. Mit ihnen ist es möglich, aufgewendete Energie direkt in Arbeit auf kleinsten Größenskalen zu transformieren.<sup>[127]</sup> Der Verbrennungsmotor ist nur eines von vielen klassischen Beispielen die diesem Prinzip auf makroskopischer Ebene folgen. Bei Betrieb wird im Verbrennungszylinder des Motors ein Luft-Benzin Gemisch kontrolliert verbrannt. Die Energie die durch die Verbrennung frei wird drückt einen Kolben, der durch eine Pleuelstange mit einer Kurbelwelle Verbunden ist an das andere Ende des Zylinders. Dieser Antrieb dreht die Kurbelwelle baubedingt ausschließlich in eine Richtung was den essentiellen Kern der Motorfunktion widerspiegelt. Nicht nur auf Makroskopischer Ebene begegnet man diesem Konzept. Auf molekularer Ebene vollführt beispielsweise die Adenosintriphosphat (ATP) Synthese durch eine Protonenpumpe angetriebene unidirektionale Rotation den Energieaufwändigen Syntheseprozess von ATP.<sup>[128]</sup> Das beschriebene Unidirektionalitätsprinzip gilt als notwendiges Kriterium für jegliche Art von Nanomaschinen durch die vektorielle Beschreibung von Arbeit in einem physikalischen Sinn. Der Realisierung dieses Grundkonzepts wirkt auf makroskopischer Ebene beispielsweise die Reibung entgegen. Sie bremst die gerichtete Bewegung und verringert die Wirkung. Auf molekularer Ebene muss das Prinzip der Reibung abstrakter aufgefasst werden und trägt dementsprechend einen anderen Namen. Die sogenannte *Brown'sche Molekularbewegung* beschreibt die ungerichtete Bewegung von Molekülen und Atomen in einem System.<sup>[129]</sup> Durch die zufälligen und (abhängig von der Temperatur des Systems) hochfrequenten Stöße ist die Trägheit von Bewegungen zu vernachlässigen. Zur Erzeugung von gerichteten Bewegungen wird ein Kraftimpuls benötigt, welcher den nicht-gerichteten Stößen stetig entgegenwirkt. Das Feld der Nanomaschinerie hat vor allem durch die Verleihung des Nobelpreises im Jahr 2016 an *Ben L. Feringa, Jean-Pierre Sauvage* und *Sir Fraser Stoddart* an großem Interesse gewonnen.<sup>[130]</sup> Durch ihre Forschung wurde das Feld der Catenane,<sup>[131–133]</sup> Rotaxane<sup>[132,134]</sup> und Rotationsmotoren<sup>[135–137]</sup> geprägt.

Diese Motoren bedienen sich des etablierten Prinzips einer Ratsche (Abbildung 13). Bei dieser kann die Bewegung nur in eine Richtung erfolgen, da eine Rückwärtsbewegung blockiert ist.

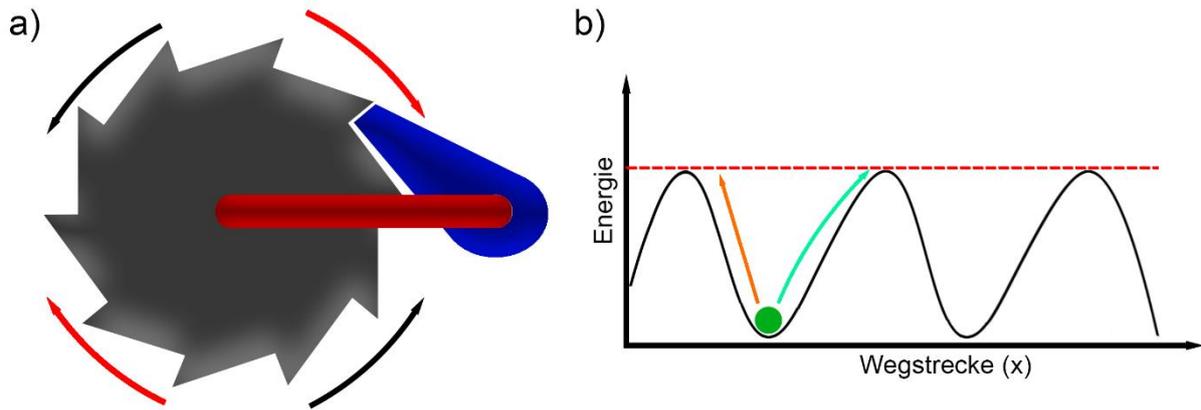


Abbildung 13: Funktion einer mechanischen Ratsche. a) Schematischer Aufbau einer Ratsche bestehend aus einem Sperrrad (grau) und einer Sperrklinke (blau), die durch eine Stange (rot) verbunden sind. Die Drehrichtung des Sperrrades ist durch Anordnung seiner Kanten vorgegeben. In dieser Abbildung kann das Sperrrad nur gegen den Uhrzeigersinn (schwarze Pfeile) drehen, da die Drehung im Uhrzeigersinn (rote Pfeile) durch die Sperrklinke verhindert wird. b) Energieprofil mit nicht symmetrischen Energiesteigungen (zusätzlich anhand eines orangenen und türkisen Pfeiles angedeutet) und gleich hohen Energie Maxima in allen Richtungen der Wegstrecke (x).

Das Prinzip des makroskopischen Mechanismus wird nochmals durch das Energiediagramm (Abbildung 13 b)) verdeutlicht. Auf molekularer Ebene kann eine Ratsche, wie sie in Abbildung 13 dargestellt ist, aufgrund der Energiefläche nicht funktionieren. Hier spielt die Steigung der Energie keine Rolle, da, wie bereits erwähnt die *Brown'sche Molekularbewegung* ungerichtet beziehungsweise zufällig gerichtet ist. Zusätzlich würde es einer Verletzung des *Prinzips der mikroskopischen Reversibilität* darstellen, welches besagt, dass „jeder molekulare Prozess und dessen Umkehrung im Gleichgewicht mit gleicher Reaktionsrate ablaufen“.<sup>[138]</sup> Dennoch ist es möglich Maschinen auf Basis ähnlicher Mechanismen zu konstruieren. Hierbei werden zwei Grundformen von Bewegungsmechanismen unterschieden: die Energieratsche (Abbildung 14 a)) und die Informationsratsche (Abbildung 14 b)).

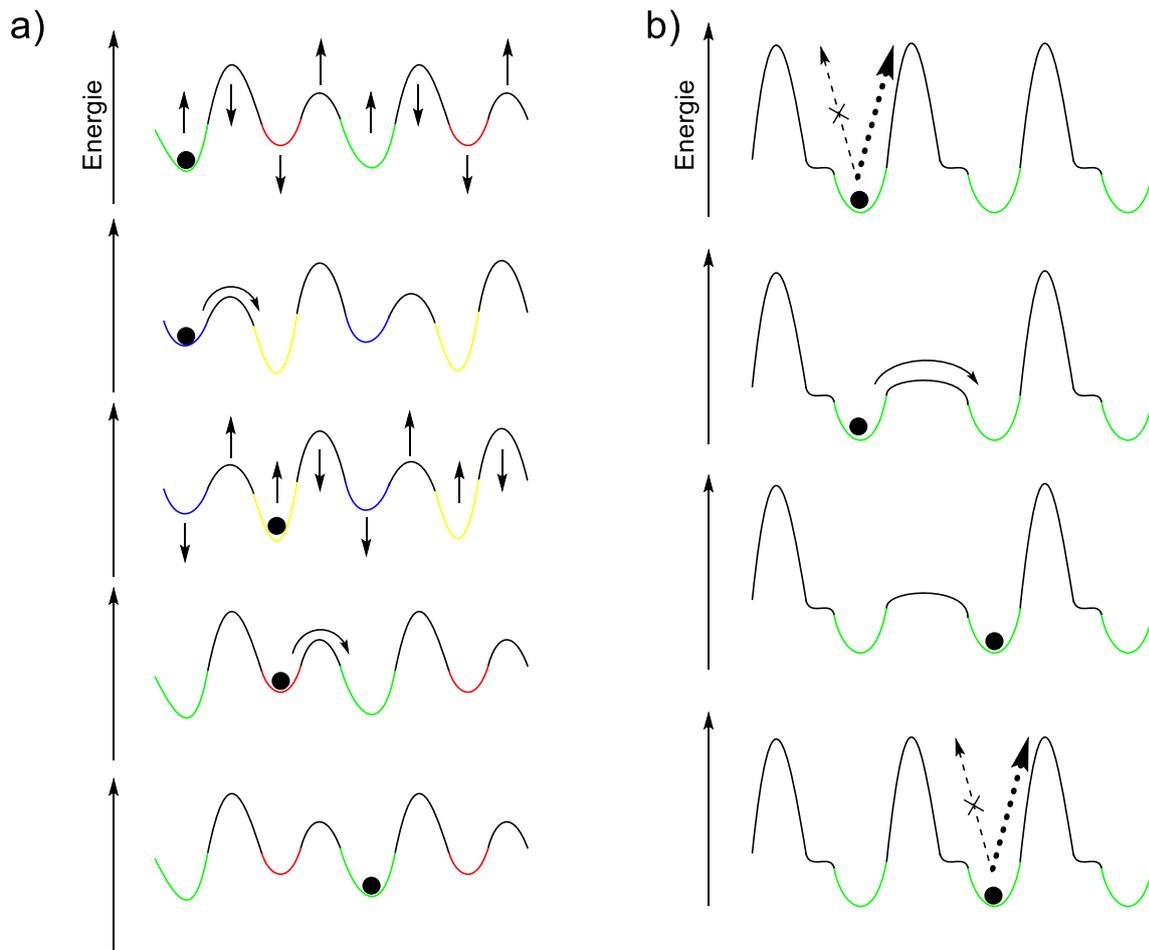


Abbildung 14: Energiediagramme für einen a) Energieratschen Mechanismus und einen b) Informationsratschen Mechanismus. a) Die Funktionsweise der Energieratsche basiert auf einer alternierenden Veränderung von thermodynamischen und kinetischen Größen. b) Bei der Informationsratsche wird die kinetische Barriere in Abhängigkeit des Teilchenstandorts gesenkt (dicker, gepunkteter Pfeil) oder erhöht (dünner, durchgestrichener, gepunkteter Pfeil).

Der Energieratschen-Mechanismus (Abbildung 14 a)) basiert auf einer alternierenden Senkung und Anhebung benachbarter Potentialminima und Maxima. Angefangen im ersten Potentialminimum (Abbildung 14 a), grün) ist die Barriere zum roten Potentialminimum zu einem zu hoch. Des Weiteren ist der Potentialunterschied zwischen den beiden Potentialen so gewählt, dass bei Überwindung der Barriere nur ein geringer Teil aller Zustände das rote Potential populieren würde. Die Absenkung von Barriere und dem roten Potentialminimum sowie die Anhebung des grünen Potentialminimums führt zum blauen (vorher grün) und gelben (vorher rot) Potential. Die Barriere ist überwindbar und das Energieverhältnis führt zu einer ausschließlichen Population des gelben Potentials. Eine Rücktransformation ist aufgrund der Energieunterschiede nicht möglich und ein Fortschritt ist durch die Barriere zum nächsten blauen Potential blockiert. Eine Rücktransformation der Potentiale führt zu einer Senkung der Barriere nach rechts und einer Erhöhung der linken Barriere. Entsprechend kann nur eine

Population des rechten grünen Potentials über die geringere Barriere erfolgen. Insgesamt wird durch diese Transformationen eine unidirektionale Bewegung gewährleistet. Ein gänzlich anderer Mechanismus wird durch die Informationsratsche (Abbildung 14 b)) beschrieben. Es existiert zunächst nur ein Potentialminimum, das in einer nicht symmetrischen Weise von zwei Barrieren umgeben ist. Nur die rechte Barriere kann von dem jeweils populierte Zustand aus gesenkt werden, was zu einer Vorzugsbewegung des Zustands führt. Wird die gesenkte Barriere überschritten, führt das aufgrund der Vorzugsrichtung der Bewegung zu einer gekoppelten Erhöhung der Barriere. Auch durch diesen Mechanismus wird das Unidirektionalitätsprinzip eingehalten. Sowohl auf Basis der Energieratsche<sup>[139,140]</sup> als auch Informationsratsche<sup>[141–143]</sup> wurden bereits eine Vielzahl an Vertretern synthetisiert. Die Realisierung einer Energieratsche gelang 2006 durch die Gruppe von *David Leigh*.<sup>[144]</sup> Hierfür wurde ein System konzipiert, das durch eine Serie an Transformationen einen Energiegradienten erzeugen und aufrechterhalten konnte (Abbildung 15). Das von der Gruppe um *Leigh* synthetisierte sogenannte Rotaxan besteht aus einem Makrozyklus, der einen „Oligomer-Faden“ umschließt und an zwei Bindungsstellen (Fumaramid = FUM und Succinamid = SUCC) mit unterschiedlicher Affinität binden kann. Diese Bindungsstellen sind durch eine sterisch anspruchsvolle TBDMS Gruppe getrennt, die thermisch bei Standardbedingungen vom Makrozyklus nicht überwunden werden kann. Ausgehend von einer Bindung des Makrozyklus zu 100% an die Fumaramid Position, kann die Silyl-Schutzgruppe entfernt werden. Es stellt sich ein thermisches Gleichgewicht des Makrozyklus zwischen den beiden Bindungsstellen (85 FUM zu 15 SUCC) ein. Durch photochemische *trans/cis* Isomerisation der Fumaramid Bindungsstelle (zum Maleamid = MAL), wird die Bindungsaffinität zum Makrozyklus abgesenkt, wodurch sich ein neues Verteilungsgleichgewicht des Makrozyklus einstellt (44 MAL zu 56 SUCC). Die Reihenfolge der Photoisomerisierungs- und Entschützungs-schritte ist für die Einstellung des Endgültigen Gleichgewichts nicht relevant und kann beliebig vertauscht sein. Durch Resilylierung des freien Alkohols und thermischer *Z/E* Rückisomerisierung der Maleamid Bindungsstelle, kann der Ausgangszustand mit dem neuen Bindungsgleichgewicht zurückerhalten werden.

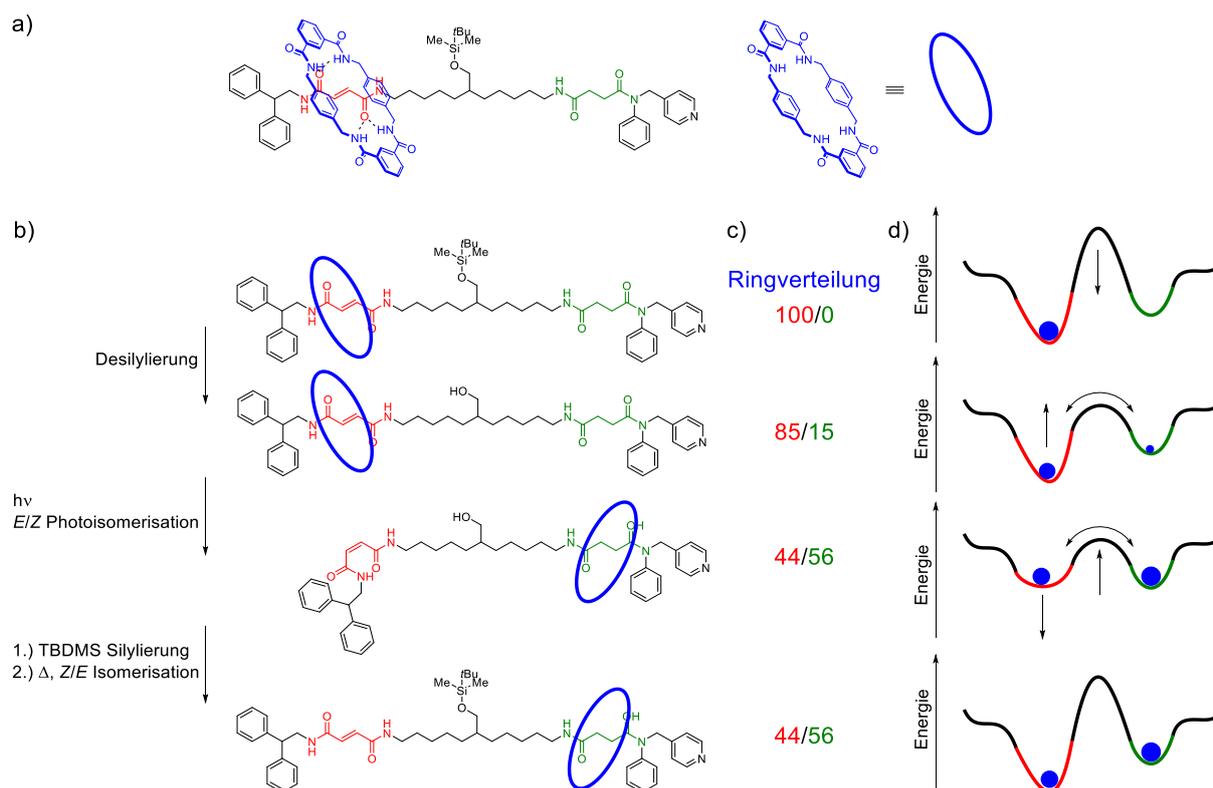


Abbildung 15: Rotaxan-basiertes Energieratschen-System aus der Gruppe von David Leigh.<sup>[144]</sup> a) Aufbau des Rotaxans. Der „Faden“ besteht aus zwei endständigen Stoppnern, die ein Entfädeln des Rings (blau) verhindern. Die Bindungsstellen basieren auf einem Fumaramid (rot) und einem Succinamid (grün), die unterschiedliche Bindungsaffinitäten zum Makrozyklus aufweisen. Die Translokation des Makrozyklus zwischen den Bindungsstellen wird kinetisch durch eine sterisch anspruchsvolle TBDMS Gruppe gehindert. b) Funktionsweise des schrittweisen Ratschen-Mechanismus des Rotaxans. c) Verhältnis der Makrozyklus-Positionen zwischen dem Fumaramid und Succinamid während der Schritte. d) Energieschemata der einzelnen Schritte des Rotaxans.

Das gezeigte System diente als Ausgangspunkt, mit dem durch Modifikationen directionale Motorsysteme<sup>[145–147]</sup> oder Informationsratschen<sup>[142,143]</sup> synthetisiert werden konnten. Der Einsatz von Licht als externer Stimulus zur Potentialbeeinflussung kann nicht nur bei linearen Systemen angewendet werden. Eine zyklische Bewegung wie sie beispielsweise die ATP-Synthase vollführt,<sup>[128]</sup> kann durch Licht gesteuert werden.

### 3.3.1 Lichtbetriebene molekulare Rotormotorsysteme

Licht ist einer der am häufigsten vorkommenden Energieträger unserer Erde. Die Bestrebungen Lichtenergie nutzbar zu machen oder zu speichern erkennt man nicht zuletzt an der Erforschung fortgeschrittener Solaranlagen.<sup>[148]</sup> Gleichmaßen können auch molekulare Motorsysteme Lichtenergie nutzbar verwerten. Die Entwicklung eines lichtbetriebenen Rotationsmotors gelang erstmals 1999 durch die Arbeitsgruppe um den Nobelpreisträger *Ben Feringa*. Hierzu wurden zwei partiell hydrierte chirale Phenanthren Einheiten verknüpft (Abbildung 16).<sup>[136]</sup>

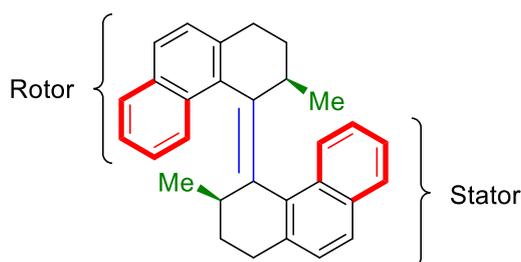


Abbildung 16: Erstes lichtbetriebenes Motorsystem von *Koumura et al.*<sup>[136]</sup> Die Verknüpfung der beiden Phenanthren Hälften erfolgt über eine Licht-isomerisierbare Doppelbindung (blau). Stabile Stereozentren (grün) sorgen für eine Asymmetrisierung der Zustände. Ein Resultat aus sterischem Anspruch und den Stereozentren (grün) sind die ausgebildeten Helices (rot). Die Begriffe „Rotor“ und „Stator“ sind beliebig gewählt und geben lediglich einen Bezug der Dreheinheit zueinander an.

Das erforschte System kann in einem sequentiellen Rotationsmechanismus durch alternierende photochemische und thermische Schritte betrieben werden. Hierbei dreht sich der Rotor (Abbildung 16) in vier Einzelschritten um den Stator.

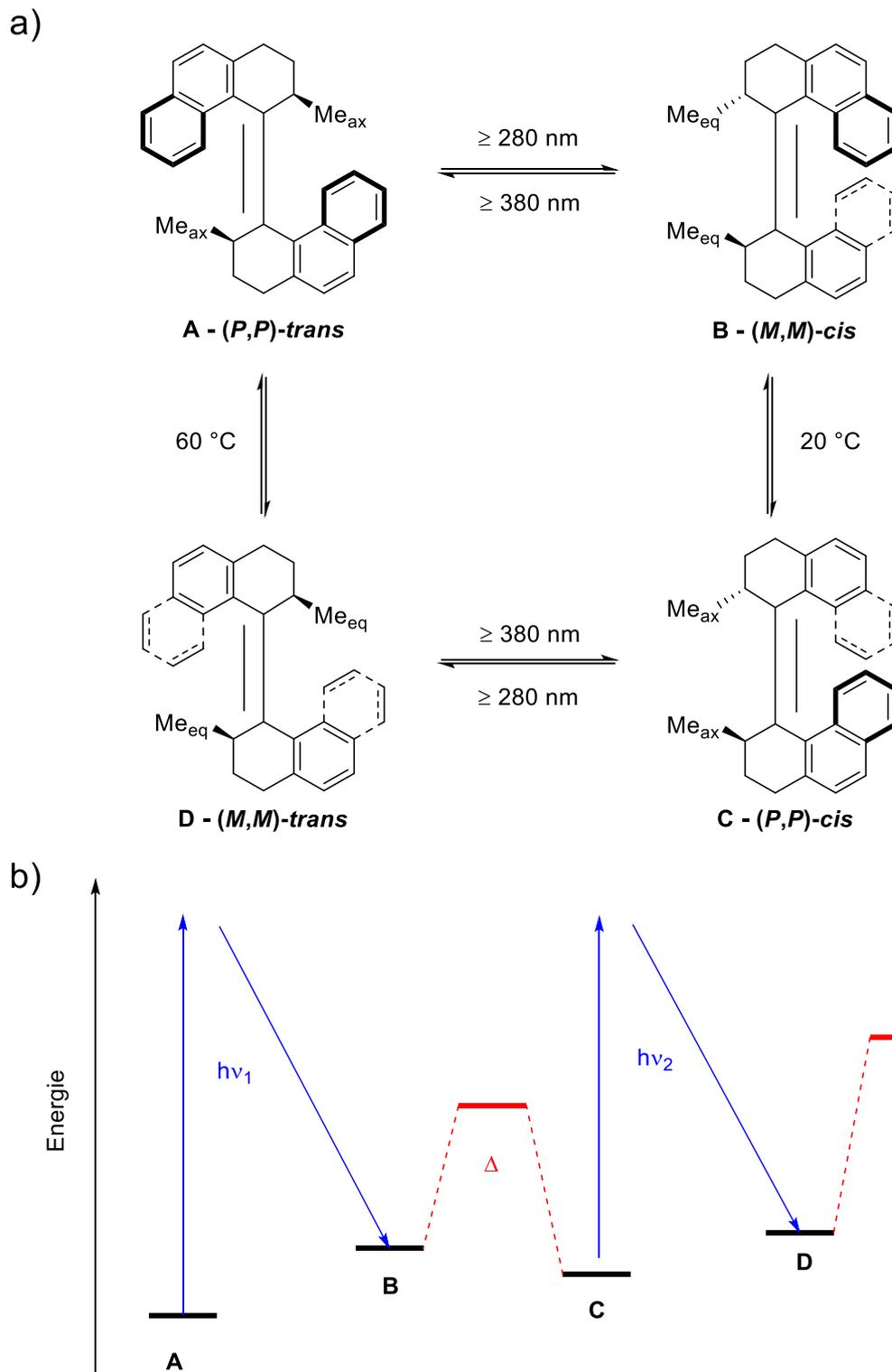


Abbildung 17: a) Rotationszyklus des Feringa Motors der ersten Generation. Photochemische Schritte führen zur Bildung metastabiler Intermediate (B und D) mit ungünstigen Stellungen der Helices und Methylgruppen. Die metastabilen Intermediate (B und D) können jeweils durch thermische Helix Inversionen in die stabilen Zustände (C und A) überführt werden. b) Qualitatives Energieschema des Rotationszyklus des Feringa Motors der ersten Generation. Photochemische (blaue Pfeile) und thermische Schritte (rote Linien und Balken) finden alternierend statt. Die photochemischen Schritte führen zu einer 180° Drehung des Rotors um den Stator, während thermische Schritte die Konfiguration der helices umkehren.

Der in Abbildung 17 a) gezeigte Rotationsmechanismus lässt sich in zwei photochemische und zwei thermische Schritte gliedern. Für die photochemisch induzierten Schritte wird aufgrund des Molekülaufbaus UV-Strahlung benötigt. Die thermischen Schritte laufen durch Heizen auf bis zu 60 °C ab. Isomer **A** (globales Minimum auf der Potentialfläche Abbildung 17 b)) wird photochemisch in einer Gleichgewichtsreaktion in Isomer **B** überführt. Dies entspricht zunächst einer *cis/trans* Photoisomerisation. Zusätzlich wechseln die axialen Methyl-Gruppen in eine Äquatoriale Position, während die Helix von einer (*P,P*) in eine (*M,M*) Konformation übergehen. Auf der Potentialfläche muss dieser Schritt über einen photochemischen Prozess ablaufen der die Aktivierungsenergie zu **B** überwindet und als Kraftschlag die Direktionalität der Bewegung ermöglicht. Die erste thermische Helix Inversion überführt Isomer **B** in das thermodynamisch stabile **C** Isomer. Der Wechsel der Helix Konformationen von (*M,M*) nach (*P,P*) geht dabei mit einer Änderung der Methylpositionen in eine axiale Position einher. Durch den thermischen Schritt wird das photochemisch akkumulierte **B** Isomer dem Photogleichgewicht aus **A** und **B** entzogen. Die Bestrahlung des neu gebildeten stabilen **C** Isomers liefert durch eine *cis/trans* Isomerisation das metastabile **D** Isomer. Analog des ersten photochemischen Schrittes ändert sich die Konfiguration der Helices zusammen mit der Methylgruppen Position. Der Schlussschritt zur Vervollständigung des Zyklus umfasst eine weitere thermische Helix Inversion von (*M,M*) nach (*P,P*) zusammen mit einem Wechsel der Methylgruppenstellungen. Dieser Schritt ist kinetisch stark gehemmt, weswegen Temperaturen > 30 °C zur vollständigen Reaktion in einem zeitlichen Rahmen von einigen Minuten bis wenigen Stunden benötigt werden. Durch die Nutzung der photochemischen Schritte, wird das Mikroreversibilitätsprinzip nicht verletzt und eine unidirektionale Bewegung ist gewährleistet. Modernere Motorsysteme nutzen ähnliche Prinzipien wie der von *Koumura et al.* gezeigte Motor, verwenden aber angepasste Chromophore wie Hemithioindigo.

### **3.3.2 Hemithioindigo basierte lichtbetriebene Rotationsmotoren**

Der von *Koumura et al.* publizierte Motor liefert die mechanistische Basis auf der ähnliche Motorsysteme mit unterschiedlichem chemischem Motiv aufbauen. Zu der Klasse der lichtbetriebenen Kraftschlag Motoren zählt unter anderem das von *Güntner et al.* entwickelte HTI basierte System.<sup>[149]</sup> Durch Modifikation des HTI Grundkörpers konnte ein Motor (Abbildung 18) synthetisiert werden, der mit Licht des sichtbaren Spektrums betrieben werden kann.

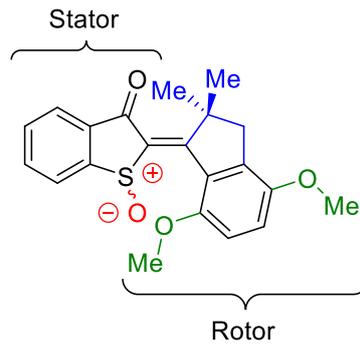


Abbildung 18: Mit sichtbarem Licht betriebener Motor auf Basis des HTI Chromophors.<sup>[149]</sup> Die Modifikation des HTI Grundgerüsts (schwarz) verfolgt drei Konzepten. Einschränkung der freien Drehbarkeit des Stilben Teils (blau), Aufbau von Sterik durch Wahl geeigneter Substituenten und Einführung eines stabilen Stereozentrums zur Asymmetrisierung und Erzeugung von Intermediaten.

Die Verwendung des HTI Chromophors hat gegenüber den ersten sterisch überfrachteten Alken Motoren den entscheidenden Vorteil, dass er mit Licht des sichtbaren elektromagnetischen Spektralbereichs betrieben werden kann.<sup>[136,149]</sup> Die Oxidation des Schwefels führt zwar zu einer hypsochromen Verschiebung der HTI Absorption<sup>[150]</sup>, ist jedoch essentiell für die Motorfunktion. Er dient der Asymmetrisierung helikaler Intermediate der *E* und *Z* Isomere (Abbildung 19).

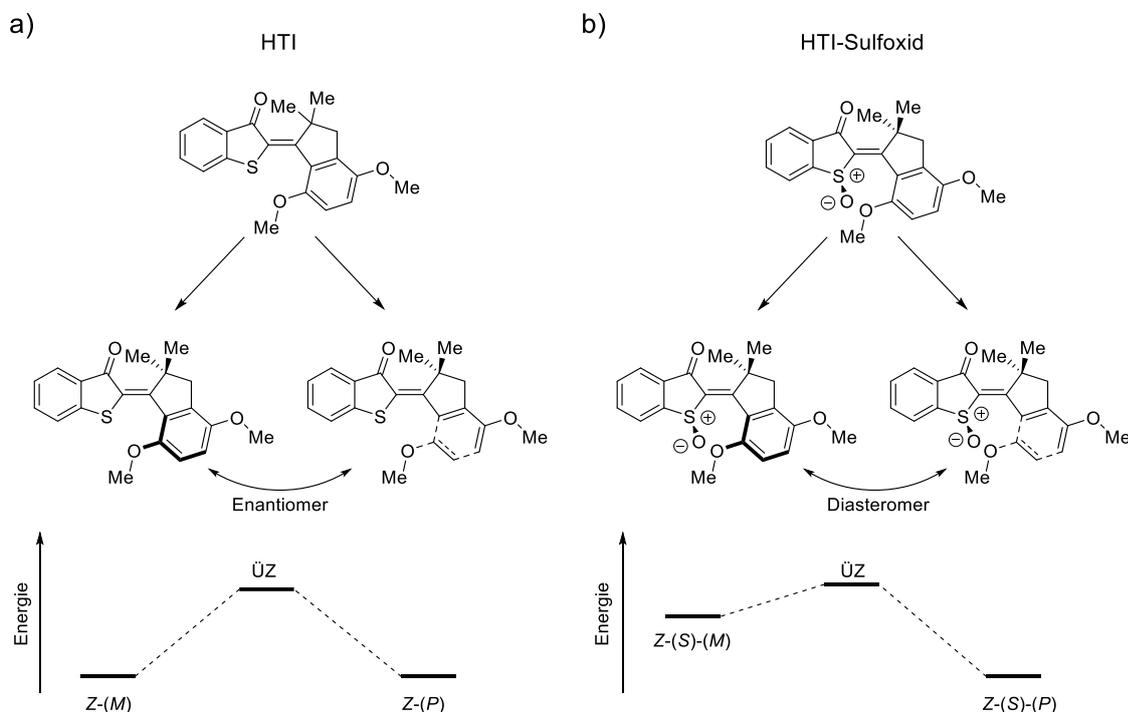


Abbildung 19: Konzept der Asymmetrisierung am Beispiel des unoxidierten und oxidierten HTI auf der Seite des *Z* Isomers a) potentielle Helices des HTI sind Enantiomer zueinander. Sie sind durch eine Spiegelung in der HTI Ebene ineinander überführbar. b) Die Einführung eines Stereozentrums durch Oxidation des Schwefels (HTI-Sulfoxid) führt zu einer Asymmetrisierung der helikalen Stereoisomere. Sie können nicht durch Spiegelung ineinander überführt werden und sind entsprechend diastereomer zueinander.

Das Resultat ist die Erzeugung von vier Diastereomeren, die eine unidirektionale Rotation gewährleisten können. Der Rotationsprozess verläuft ähnlich des *Feringa Motors erster Generation* (Abbildung 20).

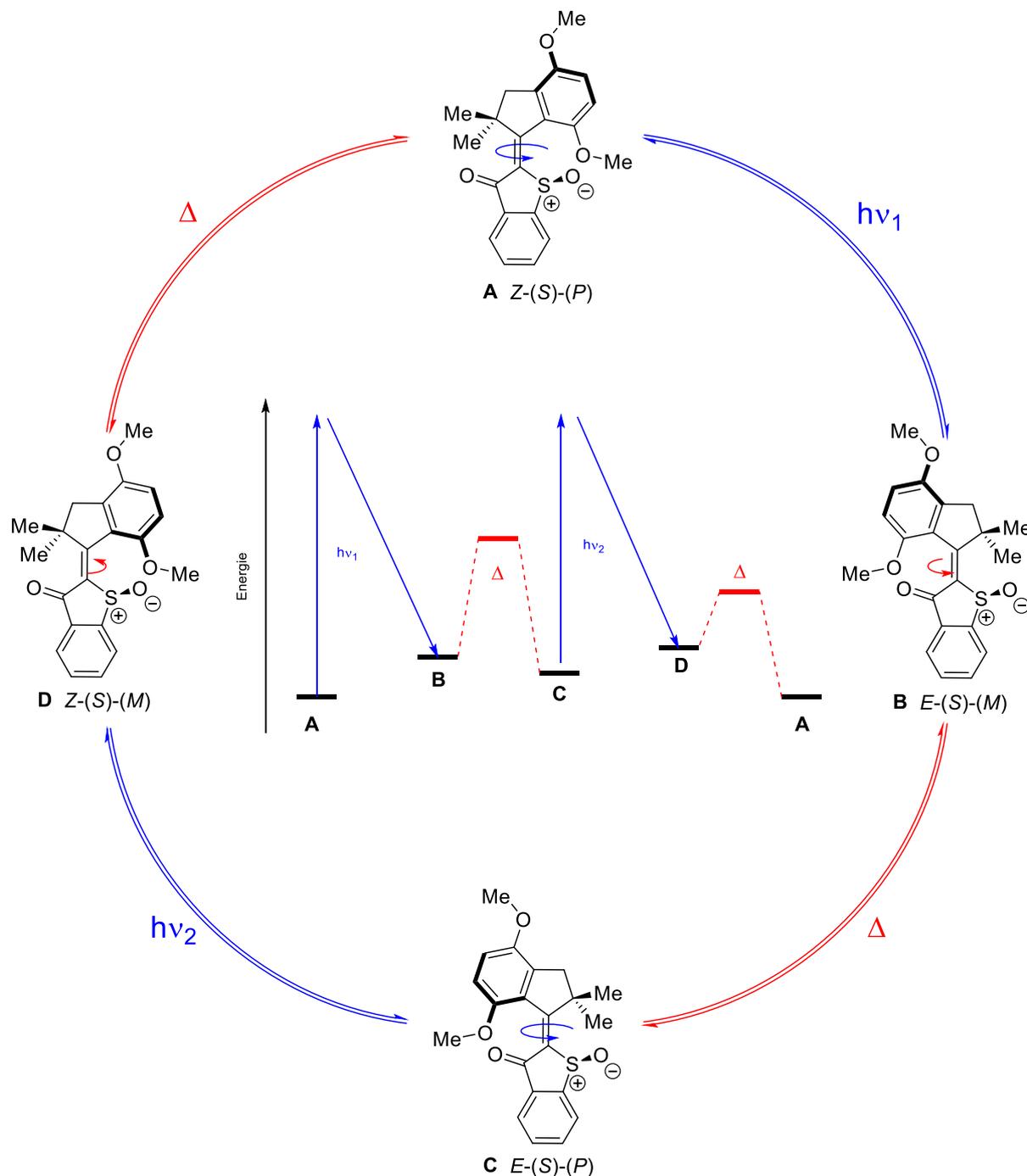


Abbildung 20: Photochemisch betriebener HTI basierter Rotationsmotor von *Güntner et al.*<sup>[149]</sup> Das Prinzip beruht auf zwei photochemisch induzierten Isomerisationsprozessen jeweils gefolgt von einem thermischen Helix Inversionsprozess. Die Energetik des Rotationszyklus ist schematisch in der Mitte als Energiediagramm dargestellt.

Ausgehend vom thermodynamisch stabilsten Intermediat A wird die Rotation zunächst durch eine photochemisch induzierte E/Z Isomerisierung initiiert. Das metastabile Intermediat B

durchläuft eine thermische Helix Inversion zum stabilen Intermediat **C**. Dieses wird erneut photochemisch zum metastabilen **D** Isomer transformiert, welches thermisch zum Ausgangsisomer **A** isomerisiert. Anders als der *Feringa Motor erster Generation* kann das von *Güntner et al.* publizierte System mit Licht des sichtbaren Spektrums und komplett bei Raumtemperatur betrieben werden.<sup>[149]</sup> Diese Umstände ermöglichen bei optimalen Bedingungen eine Rotationsfrequenz im kHz Bereich.<sup>[149]</sup> Diese Bedingungen sind für dieses System jedoch nicht realisierbar, da durch die Photoisomerisationsquantenausbeute der photochemische Isomerisationsschritt den limitierenden Faktor darstellt. Durch die Kurzlebigkeit der nach der Photoisomerisation intermediär auftretenden Isomere stellt die Analytik eine Herausforderung dar. Statische Analysemethoden wie UV/Vis sowie <sup>1</sup>H NMR Spektroskopie besitzen lediglich ein zeitlich eingeschränktes Auflösungsvermögen welches nur bis zu wenigen Sekunden reicht. Aufgrund dessen war die Beobachtung der Intermediate nur unter Kühlung auf  $-80\text{ °C}$  möglich. Zur vollständigen Analytik des Rotationsprozesses wurde die transiente UV/Vis Spektroskopie angewandt. Durch diese konnten sowohl UV/Vis Absorptionen sowie Raten als auch produktive und unproduktive Photochemische Kanäle bestimmt werden.<sup>[151]</sup> Zudem wurden ähnliche Derivate synthetisiert, deren thermische Isomerisationsbarrieren für die Helix Inversion im *Z* Zustand durch die Wahl geeigneter Substituenten erhöht wurden. Die Analyse ist auf quantenchemischer Basis Teil dieser Arbeit und wird in Kapitel 4 genauer diskutiert.

### **3.3.3 Entwicklung in der Erforschung lichtbetriebener Motorsysteme**

Im Laufe der Zeit wurden immer komplexere Motorsysteme synthetisiert. Einige Verbindungen wurden hierbei komplett neu konzipiert,<sup>[152]</sup> während andere auf bereits erlangten Erkenntnissen immer ausgeklügelter optimiert wurden.<sup>[135,137,153–155]</sup> Zusätzlich wurden potentielle molekulare Motoren prognostiziert und *in Silico* entwickelt.<sup>[56,156–161]</sup> Einige dieser neu konzipierten Systeme sind in Abbildung 21 gezeigt.

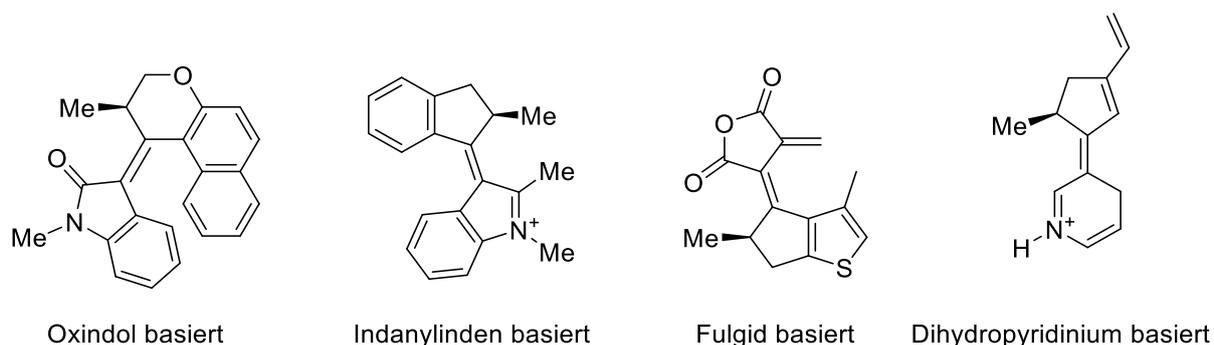
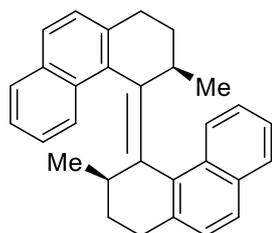


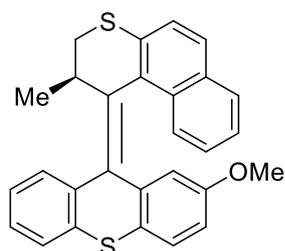
Abbildung 21: Auswahl neuartiger Motorsysteme basierend auf unterschiedlichen Grundstrukturen. Das auf dem Oxindol basierte System ist das Einzige der vier Systeme, welches auch experimentell als Motor bestätigt wurde.<sup>[152]</sup> Die Indanylinden,<sup>[161]</sup> Fulgid<sup>[56]</sup> und Dihydropyridinium<sup>[160]</sup> basierten Systeme wurden quantenchemisch entworfen und mit quanten- sowie moleküldynamischen Methoden als Motorsysteme prognostiziert.

Die bislang nur quantenchemisch entwickelten Systeme müssen zunächst experimentell untersucht werden um die theoretischen Ergebnisse zu bestätigen. Durch die Kurzlebigkeit der jeweiligen Intermediate, stellt sich diese Aufgabe bislang als eine Herausforderung dar. Bereits etablierte Systeme, deren Rotationsmechanismen genauestens untersucht wurden, wurden im Laufe der vergangenen Jahre immer weiterentwickelt. Dabei galten unter anderem die Variation der Systeme, sowie der Bezug zur supramolekularen Steuerung der Rotorgeschwindigkeit besondere Aufmerksamkeit (s. Abbildung 22 b)).

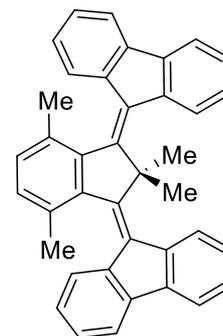
a)



Feringa Motor 1. Generation  
Erster Licht betriebener  
molekularer Motor

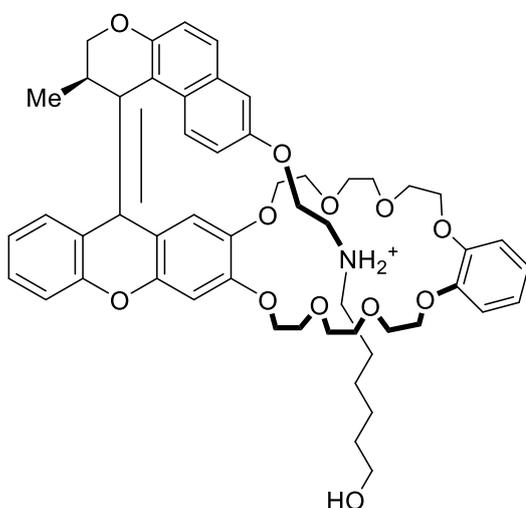


Feringa Motor 2. Generation  
Anpassung der  
Rotationsgeschwindigkeit

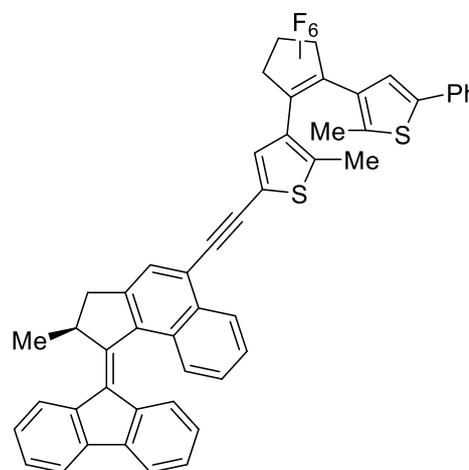


Feringa Motor 3. Generation  
Symmetrischer Motor

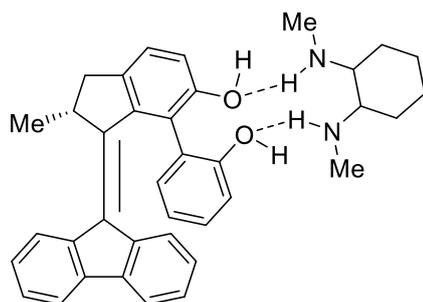
b)



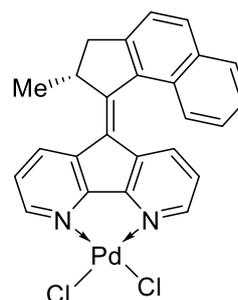
pH gesteuerte Motorfunktion



Licht gesteuerte Motorfunktion



supramolekular gebremster Motor



Metall-Ligand Wechselwirkung  
zur beschleunigung der Motorbewegung

Abbildung 22: Anpassung von *Feringa* Motoren im Laufe der Jahre. a) Entwicklung neuer Konzepte zu variablen Anpassung von Rotationsgeschwindigkeit oder Absorptionsverhalten sterisch überladener Alkene.<sup>[135-137]</sup> b) Steuerung der Motorfunktion durch pH abhängige Komplexbildung,<sup>[155]</sup> Unterbrechung der Motorfunktion durch elektronische Kommunikation mit einem kovalent verknüpften Licht gesteuerten Chromophor,<sup>[154]</sup> Abbremsen eines Motors durch supramolekulare Interaktion<sup>[162]</sup> oder Beschleunigung durch Metallsalz Zugabe.<sup>[163,164]</sup>

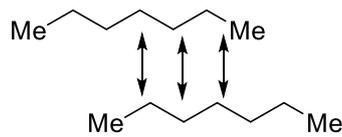
Eine Vielzahl funktionalisierter molekularer Motoren wurde innerhalb der Gruppe von *Ben Feringa* synthetisiert und analysiert. Dabei wurden zunächst die Rotationsgeschwindigkeit und das Absorptionsverhaltens modifiziert. Hierfür wurden eine neue Iteration des Motors der ersten Generation<sup>[135]</sup> (*Feringa Motor 2. Generation* s. Abbildung 22) und eine komplette Umgestaltung des Systems<sup>[165]</sup> (nicht dargestellt) durchgeführt. Zusätzlich wurde der Einfluss der Aromaten Größe<sup>[166]</sup> und Donor-Akzeptor Substituenten<sup>[167]</sup> untersucht (jeweils nicht dargestellt). Weitere Befunde über beispielsweise den Einfluss supramolekularer Interaktion auf die Motorfunktion wurde durch ein Proton gesteuertes Intermolekulares Schloss erzielt (Abbildung 22 b) links oben).<sup>[155]</sup> Die Wechselwirkung eines Diarylethens, welches elektronisch mit dem aromatischen Kern des Motors kommunizieren kann hat ergeben, dass die Motorfunktion ausgeschalten werden kann, wenn das Diarylethen vorher in die geschlossene Form geschalten wird (Abbildung 22 b) rechts oben).<sup>[154]</sup> Des Weiteren konnte die bremsende beziehungsweise beschleunigende Wirkung eines Wasserstoffbrückendonors oder eines Metallsalzes auf zwei Motorsysteme gezeigt werden (Abbildung 22 b) unten links und rechts).<sup>[153,162,163]</sup>

Sowohl ähnliche als auch grundverschiedene Konzepte lassen sich auch für HTI basierte Systeme entwickeln. Hierbei wird zum einen versucht die Sulfoxid Gruppe zu inkorporieren, da diese als Alleinstellungsmerkmal umfangreiche Anwendungsmöglichkeiten zulässt. Zum anderen kann der HTI Farbstoff in frühen Stadien der Synthese einfach funktionalisiert werden um die gewünschten Konzepte zu realisieren. Die vorgenommenen Anpassungen und Anwendungen HTI basierter Motoren ist Teil dieser Arbeit und wird in folgenden Kapiteln genauer beschrieben.

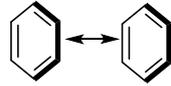
## 3.4 Supramolekulare Erkennung

### 3.4.1 Intermolekulare Wechselwirkungen

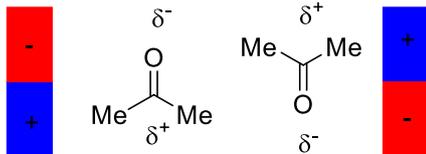
Organische Moleküle bestehen aus Elementen, die sich in teilweise hochgradig komplexen Strukturen miteinander verbinden. Diese Verknüpfung basiert auf dem Prinzip, dass sich bindungsbeteiligten Atome, zwei oder mehrere Valenzelektronen teilen. Dieses Konzept wird Atombindung oder kovalente Bindung genannt. Die geknüpften Bindungen dienen einer Stabilisierung des ansonsten lose vorliegenden Atomverbunds. Um sie zu lösen und die Atome in ihrer freien Form zu erhalten wird einer Energie benötigt, die, abhängig vom Bindungstyp (Einfach-, Zweifach-, Dreifachbindung) und den beteiligten Atomen zwischen 100 und 1000 kJ/mol (etwa 24 bis 240 kcal/mol) liegt.<sup>[168]</sup> Neben den beschriebenen interatomaren Wechselwirkungen existieren weiterhin Kräfte, die der Stabilisierung von Molekülen untereinander dienen. Diese Kräfte werden übergreifend als intermolekulare Wechselwirkungen bezeichnet. Sie sind mit  $<1 - 5$  kcal/mol weitaus schwächer als interatomare Bindungen sind jedoch für Eigenschaften wie deren Aggregatzustand bei Standardbedingungen verantwortlich.<sup>[169]</sup> Ihre Stärke hängt sowohl von der Polarität als auch der Größe der beteiligten Verbindungen ab. Für unpolare oder schwach polare Substanzen überwiegt die nach dem niederländischen Physiker *Johannes Diderik van der Waals* benannte *Van-der-Waals-Kraft*.<sup>[170]</sup> Sie beschreiben das wechselwirkende Verhalten von überwiegend unpolaren Substanzen, in denen eine kurzzeitig ungleichmäßige Verschiebung der Elektronendichte einen schwachen Dipol erzeugt, der wiederum andere schwache Dipole induziert und infolge dessen mit diesen schwach attraktiv wechselwirkt. Überbegrifflich umfasst dieser Term auch die von *Fritz London* beschriebenen *London Dispersionswechselwirkung*,<sup>[171]</sup> die Dominant bei aromatischen Wechselwirkungen genannt werden. Hierbei wechselwirkt die aromatische  $\pi$  „Elektronenwolke“ mit Fragmenten anderer Aromaten mit niedriger Elektronendichte. Substanzen mit konstantem Dipolmoment wechselwirken untereinander via Dipol-Dipol Interaktion. Sind stark polarisierte Protonen im Molekül vorhanden und elektronendonierende Gruppen vorhanden, findet die Ausbildung von Wasserstoffbrücken statt. Eine Sonderform zwischenmolekularer Wechselwirkungen ist die Halogen-Bindung bei der ein Elektronendonator mit dem sogenannten  $\sigma$ -Loch des Halogens interagieren.<sup>[172,173]</sup> Generell gilt, je höher die Polarität der Wechselwirkung, desto stärker ist sie. Schematisch sind einige dieser Wechselwirkungen in Abbildung 23 dargestellt.



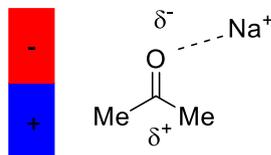
Van-der-Waals Wechselwirkung  
(London-Dispersionswechselwirkung)



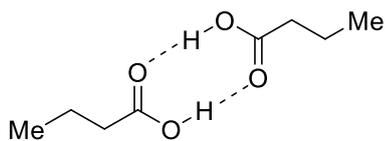
Aromatische-(Dispersions)Wechselwirkung



Dipol-Dipol Wechselwirkung



Ion-Dipol Wechselwirkung



Wasserstoffbrücken

Abbildung 23: Beispiele für intermolekulare Wechselwirkungen. Sie werden in Wechselwirkungen apolarer Substanzen (Beispiel *n*-Heptan: Van-der-Waals-Wechselwirkung und Benzol: London-Dispersionswechselwirkung) und polarer Substanzen (Propanon: Dipol-Dipol-Wechselwirkung, Propanon-Natrium-Kation: Ion-Dipol Wechselwirkung und Butansäure: Wasserstoff Brücken) unterteilt.

In der Natur bilden sich durch diese sogenannten sekundären Wechselwirkungen häufig übergeordnete Strukturen. Hierzu zählt die Basenpaarung von DNA Nukleotiden<sup>[174–177]</sup> (Abbildung 24) die zur Ausbildung der DNA Doppelhelix beitragen oder die Wechselwirkung der Aminosäure Reste, die für die Bildung von Peptidstrukturen verantwortlich ist.<sup>[178]</sup>

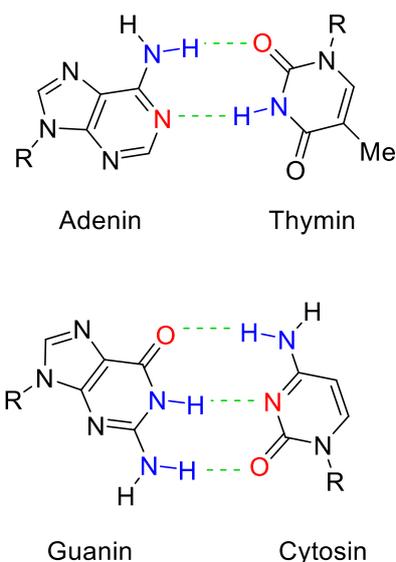


Abbildung 24: Die Bildung der Watson und Crick Doppelhelix basiert zum Teil auf der Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Adenin und Thymin beziehungsweise Guanin und Cytosin.<sup>[174]</sup>

Die hohe Selektivität der Bindung zwischen Adenin und Thymin beziehungsweise Guanin und Cytosin basiert auf der passgenauen Ausbildung von Wasserstoffbrücken zueinander. Diese Passgenauigkeit ist Grundlage vieler künstlicher Systeme, deren Ziel es ist, Moleküle selektiv voneinander zu unterscheiden. Diese Systeme werden unter anderem als molekulare Rezeptoren bezeichnet.

### 3.4.2 Künstliche molekulare Rezeptoren

Der Begriff Rezeptor stammt ursprünglich aus der Biochemie und beschreibt die selektive Bindung eines Moleküls an einen Bestandteil der Zelle die infolge dessen eine Signalkaskade auslöst.<sup>[179]</sup> Künstliche Rezeptoren dienen gleichermaßen der selektiven Erkennung und Bindung von Molekülen. Das supramolekulare Begriffspendant zu Substrat und dessen bindender Rezeptor ist Gast und der Bindende Wirt. Zur effizienten Unterscheidung oder Trennung von Molekülen, Modulierung katalytischer Aktivitäten oder anderer Sensorik wurden auf Basis von Sekundärwechselwirkungen Systeme mit geeigneten Strategien entwickelt zu welchen unter anderem Koronanden,<sup>[44,115,180,181]</sup> Kryptanden,<sup>[182–184]</sup> Sphäranden,<sup>[185–187]</sup> Podanden,<sup>[188,189]</sup> Calixarene<sup>[190,191]</sup> oder Cucurbiturile<sup>[192,193]</sup> zählen (von der Auswahl wurden die ersten drei Verbindungstypen in Abbildung 25 dargestellt).

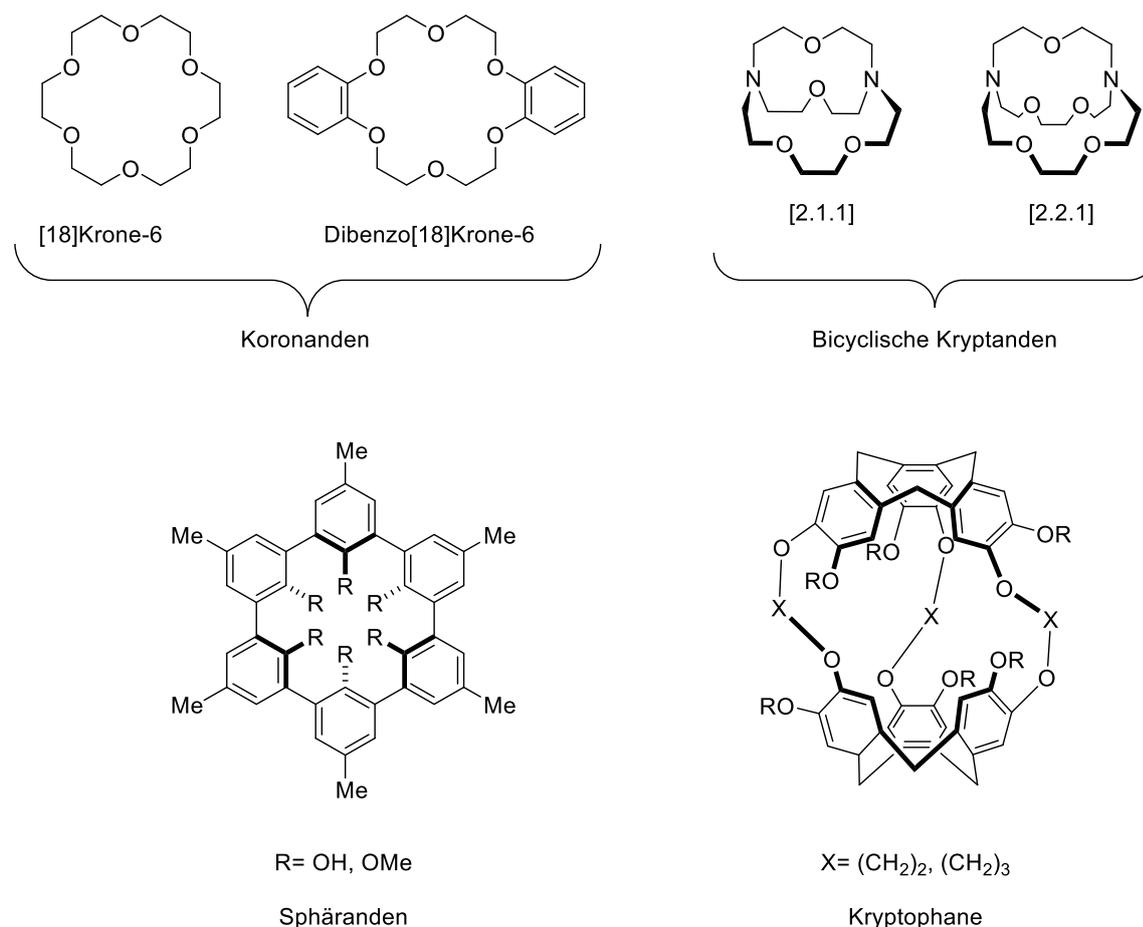


Abbildung 25: Selektion synthetischer Rezeptoren welche in der Lage sind selektiv Kationen oder kleine Moleküle zu binden. Die von *Pedersen*<sup>[180]</sup> und *Lehn*<sup>[194]</sup> entwickelten Koronanden beziehungsweise Kryptanden basieren auf makrozyklischen Polyethern, während die von *Cram*<sup>[195]</sup> und *Collet/Gabard*<sup>[196,197]</sup> makrozyklisch verknüpfte aromatische Einheiten aufweisen.

Die in Abbildung 25 gezeigten Systeme besitzen einen eingeschränkten Konformerenraum, was ihnen ermöglicht, selektiv bestimmte Substrate zu binden. Die von *Pedersen* entwickelten Koronanden (Abbildung 26 links oben) zeigen abhängig von der Makrozyklus Größe eine hohe Affinität zu bestimmten Metallkationen.<sup>[180,181]</sup> *Lehn* entwickelte später eine fortgeschrittene Klasse der makrozyklischen Rezeptoren. Die von ihm synthetisierten Kryptanden (Abbildung 26 rechts oben) besitzen gegenüber der Klasse der Koronanden bei vielen Metallen eine höhere Affinität.<sup>[184]</sup> Ihre Protonenakzeptor Eigenschaft machte sie zudem vielseitig einsetzbar bei der Bindung von Anionen.<sup>[194]</sup> Die Kationenaffinität von Sphäranden (Abbildung 26 links unten) zeigt durch Präorganisation, einen stark eingeschränkten Konformerenraum und durch Anpassung der Kavitätengröße eine Selektivität gegenüber Lithium und Natrium Kationen.<sup>[195]</sup> Das in Abbildung 25 rechts unten gezeigte Kryptophan stellt unter den gezeigten Rezeptoren eine Ausnahme dar, da es in der Lage ist kleine neutrale Moleküle wie Dichlormethan oder

Chloroform zu binden.<sup>[198]</sup> Wie selektiv beziehungsweise effizient Rezeptoren/Wirte die jeweiligen Gast-Verbindungen binden können hängt von einigen Faktoren ab.

### 3.4.3 Quantifizierung supramolekularer Wechselwirkungen

Die Stärke einer Wechselwirkung kann nicht zuletzt in Zahlen ausgedrückt werden. Das Gleichgewicht der Bindung zwischen Wirt (W) und Gast (G) Systeme (Gl. 17) spielt hierbei eine entscheidende Rolle.



In (Gl. 17) ist die vereinfachte Reaktionsgleichung für die Interaktion zwischen einem Wirt und einem Gast die zu einem Wirt-Gast (WG) Komplex reagieren gezeigt. Nach dem Massenwirkungsgesetz (Gl. 18) kann die Gleichgewichtskonstante dieser Reaktion ermittelt werden. In diesem Fall wird diese Konstante auch *Bindungskonstante* ( $K_B$ ) genannt und wird durch den Quotienten der Konzentration des Wirt-Gast Komplexes und den Einzelkonzentrationen von Wirt und Gast ausgedrückt.

$$K_B = \frac{[W_{a/c}G_{b/c}]^c}{[W]^a[G]^b} \quad (\text{Gl. 18})$$

Die Bindungskonstante ist größer, je weiter das Gleichgewicht auf der Seite des Komplexes liegt. Eine enthalpische Verknüpfung mit dem Massenwirkungsgesetz lässt sich durch die sogenannte *Van- 't Hoff* Gleichung (Gl. 19) ziehen.

$$\Delta G^0 = -RT \ln(K_B) \quad (\text{Gl. 19})$$

Die Differenz der freien Reaktionsenthalpie ( $\Delta G^0$ ) steht im linearen Zusammenhang zur allgemeinen Gaskonstante ( $R = 8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ) und der Temperatur ( $T$  in Kelvin) sowie dem natürlichen Logarithmus der Bindungskonstante ( $K_B$ ). Die freie Reaktionsenthalpie lässt sich auch aus der Differenz der Reaktionsenthalpie und dem Produkt aus Temperatur (in Kelvin) und der Reaktionsentropie (Gl. 20) beschreiben.

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 \quad (\text{Gl. 20})$$

In der sogenannten *Gibbs-Helmholtz Gleichung* (Gl. 20) tritt zum ersten Mal die Entropie  $S^0$  auf. Der in vielen Reaktionen zu vernachlässigende Term spielt in der supramolekularen Chemie eine essentielle Rolle. Kleine Moleküle und Ionen liegen im Normalfall in solvatisierter Form vor oder sie bilden Komplexe mit dem Lösemittel.



Die Reaktionsgleichung (Gl. 21) zeigt einen allgemeinen Fall der Solvation eines Gastes durch Lösemittel (*Solv*), der mit dem Wirt einen 1:1 Komplex bildet. Durch Bildung dieses Komplexes werden  $n$  Teilchen Lösemittel frei, was vereinfacht gesprochen zu einer Erhöhung der Entropie führt (vgl. Abbildung 26 a)).

Diese entropischen Beiträge sind den enthalpischen Beiträgen betragsmäßig meist untergeordnet, weshalb die Bindungsstärke zwischen zwei Systemen häufig von der Bindungsenthalpie bestimmt wird. Werden bei der Komplexierung größere Mengen an Lösemittel frei, kann der entropische Beitrag schnell überwiegen und die Komplexbildung begünstigen (Abbildung 26 a)). Häufig steht dieser Effekt auch in Zusammenhang mit dem sogenannten *Chelat Effekt*.<sup>[199,200]</sup>

Ein ebenfalls wichtiges Kriterium für eine effiziente Wirt-Gast Interaktion ist die Präorganisation des Wirtes. Je rigider die vorgeformte Wirtstruktur und je angepasster das System an den zu bindenden Gast, umso stärker ist die Interaktion (Abbildung 26 b)). Dieses Phänomen ist beispielsweise bei molekularen Pinzetten oder Makrozyklen deutlich ausgeprägt.<sup>[195–197]</sup>

Auch die Art des Lösemittels spielt bei der Wirt-Gast Interaktion eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Basiert die Wirt Gast Interaktion auf aromatischen Wechselwirkungen, ist die Assoziation der Reaktionspartner in einem Lösemittel wie Benzol oder Toluol durch die Solvation durch das Lösemittel gehemmt. Entsprechend sollten hierfür Lösemittel gewählt werden, die geringfügig mit Wirt und Gast interagieren (Abbildung 26 c)).

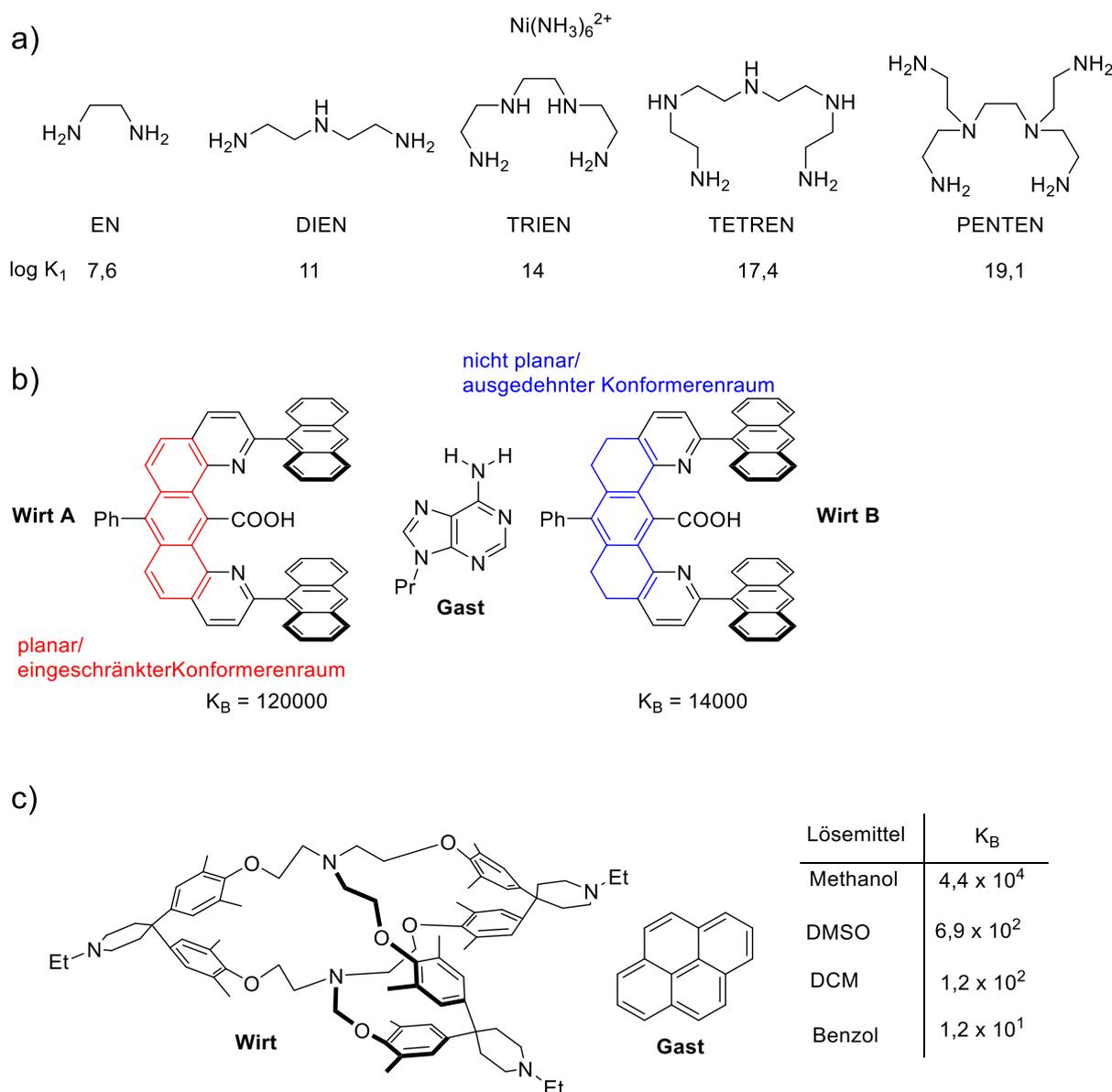


Abbildung 26: Darstellung der Einflüsse auf die Bindungskonstante  $K_B$ . a) Chelatisierung von  $\text{Ni}^{2+}$  Kationen im Hexamin Komplex durch dargestellte Chelat Liganden. Die Berechnung von  $\log K_1$  bezieht sich auf den Vergleich des multidentaten Liganden zu seinem monodentaten Äquivalent. Je größer entsprechend  $\log K_1$  ist, umso besser bindet der N-dentate Ligand im Vergleich zu N monodentaten Liganden an das Kation.<sup>[199]</sup> Durch die Freisetzung von Ammoniak bei der Chelatisierung ist der Ligandentausch entropisch zunehmend begünstigt.<sup>[200]</sup> b) Bindung eines Adenin Derivats an einen präorganisierten Wirt (Rigidität der aromatischen Einheit) ist gegenüber einem Wirt mit einem weniger starren Gerüst, wie hier die ungesättigten Cyclohexan Einheiten, begünstigt.<sup>[201]</sup> c) Komplexbildung eines Gastes durch einen Wirt kann durch den Einfluss von Lösemitteln drastisch verändert werden. Einerseits kann entweder der Wirt durch das Lösemittel besser komplexiert sein oder der Gast kann besser an das Lösemittel binden. Hydrophobe Effekte spielen vor allem auch bei aromatischen Wirten und Gästen eine große Rolle.<sup>[202]</sup>

Um die Assoziation und Dissoziation von Wirt und Gast *in situ* steuern zu können, gibt es die Möglichkeit Bindungen durch externe Stimuli zu modulieren. Eine Form dieser Steuerung ist

die Verwendung von Licht induzierten Schaltprozessen zur Aktivierung oder Deaktivierung der Bindung.

### **3.4.4 Photoschaltbare Rezeptoren**

Synthetische Rezeptormoleküle werden mit dem Ziel entworfen eine hohe Affinität und Selektivität gegenüber bestimmten Verbindungen oder Ionen aufzuweisen. Zusätzlich möchte man auch eine zeitliche Komponente in diesen Prozess integrieren um beispielsweise sogenannte „Einfangen und Freilassen“-Prozesse (*engl.: catch and release*) besser kontrollieren zu können. Die Entwicklung eines Mechanismus der es erlaubt die Bindung selektiv zu aktivieren und zu deaktivieren ist ein neuartiger Schritt, der neuartige Anwendungsgebiete eröffnet. Durch einen externen Stimulus wie Licht, kann eine inaktive Spezies oder eine Spezies mit niedriger Bindungsaffinität in eine aktive Spezies mit entsprechend hoher Bindungsaffinität überführt werden und *vice versa*. Eine simple und effiziente Verknüpfung wurde von *Shinkai et al.* mit der Entwicklung eines „Schmetterlings Rezeptors“ geschaffen (Abbildung 27 a)). Im *trans* Zustand des Azobenzols können die Kronenether Einheiten kleinere Kationen wie Natrium oder Kalium binden. Wird der Schalter in den *cis* Zustand überführt, werden durch die Ausbildung eines Sandwichartigen Komplexes größere Kationen wie Rubidium oder Cäsium komplexiert. Durch den lipophilen Charakter des Ethylenglykol Rings, wird vor allem die Transportrate von Kationen durch eine Membran beschleunigt.<sup>[203]</sup>

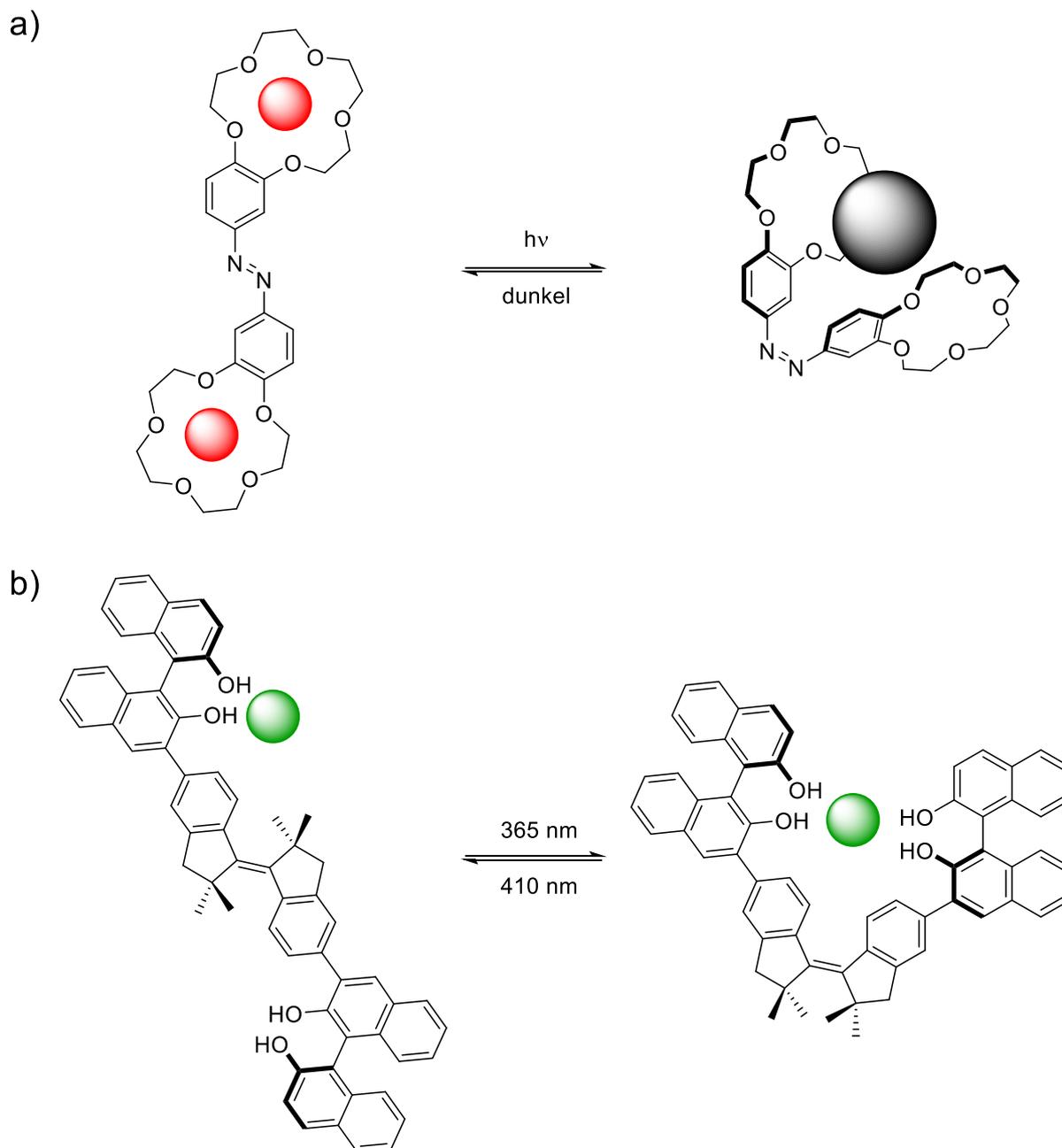


Abbildung 27: Beispiele mit Licht schaltbarer Molekularen Kationen und Anionen Rezeptoren a) Die [15]-Krone-5 Koronanden des von *Shinkai et al.*<sup>[203]</sup>entwickelten Systems sind jeweils mit einer Phenyleinheit eines Azobenzols verknüpft. In der *trans* Konfiguration können Kronenether spezifisch kleinere Kationen (Rot,  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$ ) komplexieren. Beim Schalten in die *cis* Konfiguration ist durch Ausbildung eines „Sandwich Komplexes“ die Bindung größerer Kationen (Grau;  $\text{Rb}^+$  oder  $\text{Cs}^+$ ) möglich. b) Das rigide Stilben ist mit zwei (R)-BINOL (1,1-Binaphthol) Einheiten verknüpft, die Anionen wie  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{F}^-$  und  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  binden können. Für  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{F}^-$  sind sowohl für die *cis* als auch *trans* Konfiguration ein 1:1 Verhältnis von Wirt und Gast bestimmt worden.<sup>[204]</sup>

Das von *Shimasaki et al.* konzipierte rigide Stilben (Abbildung 27 b)) hingegen ist in der Lage durch die Interaktion der mit BINOL (1,1-Binaphthol) substituierten Bindungsarme Anionen wie Chlorid und Fluorid zu binden.<sup>[204]</sup> Die Bindung findet in beiden schaltbaren Isomeren jeweils in einem 1:1 Verhältnis statt. Neben diesen Systemen konnten lichtschaltbare

Rezeptoren bereits im Bereich der Katalyse angewandt werden. Dadurch konnte beispielsweise die Bildung eines Amids aus einem freien Amin und einem Ester photochemisch katalysiert werden.<sup>[205]</sup> Neben photoisomerisierbaren Rezeptoren gibt es des weiteren Redox<sup>[206,207]</sup> sowie pH schaltbare Systeme.<sup>[208–210]</sup> Ein weiteres Stilben basiertes Rezeptorsystem, dessen Anwendungen durch dezente Variationen ausgesprochen vielseitig sind, wurde von der Gruppe von *Ben Feringa* entwickelt (Abbildung 28). Ausgehend von einer (Thio)Harnstoff Koordinationseinheit, kann das System so angepasst werden, dass die Schalteinheit beispielsweise Einfluss auf die Selektivität der supramolekularen Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast nimmt.<sup>[164]</sup> Gleichermaßen kann auch der Gast das Schalt- und Rotationsverhalten des Wirts selektiv beeinflussen wodurch der Rezeptor c) (Abbildung 28) zum Molekularen Motorsystem transformiert werden kann.<sup>[211]</sup>

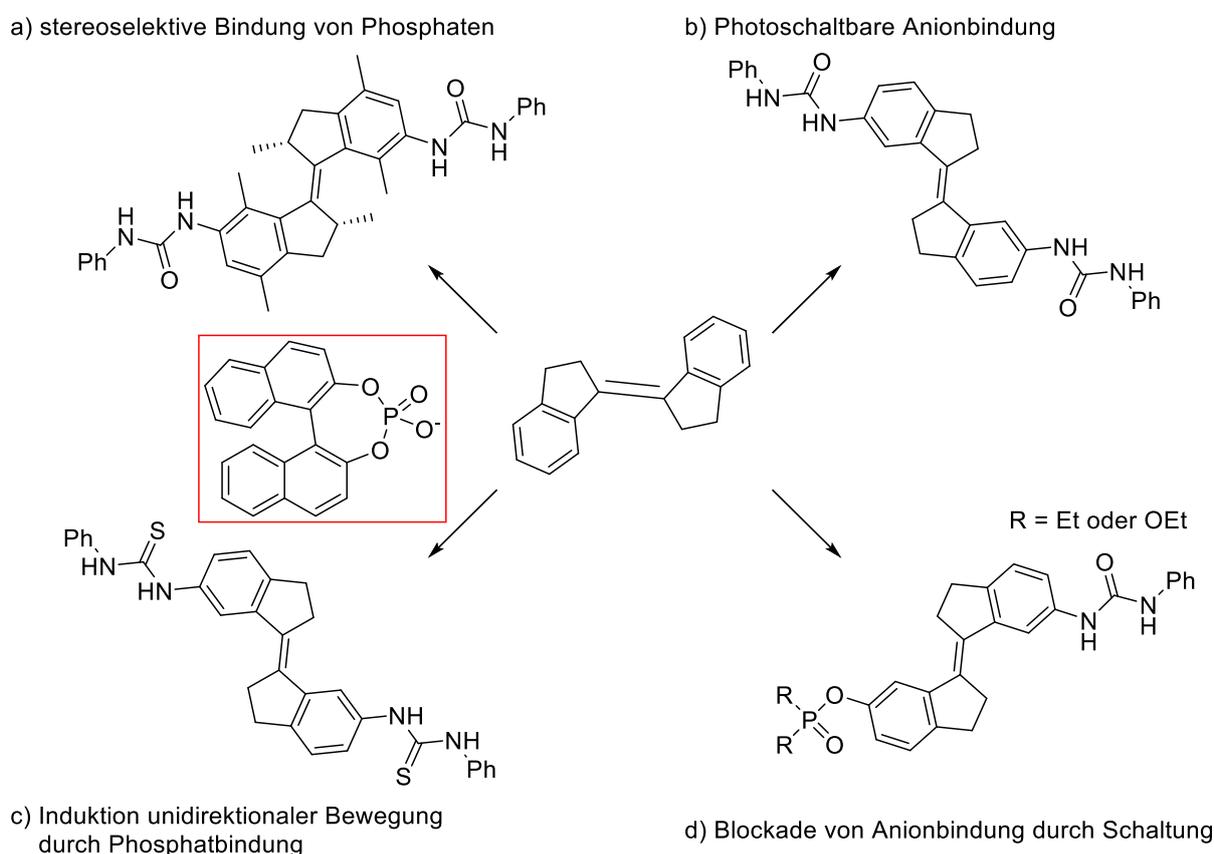


Abbildung 28: Photoschaltbare Anionen Rezeptoren auf Basis eines rigiden Stilbens (Mitte) mit unterschiedlicher Funktion. a) Motor/Rezeptor der innerhalb des Zyklus stereoselektiv das  $R_a$  oder  $S_a$  Enantiomer von eines BINOL Phosphats (roter Kasten) Bindet.<sup>[164]</sup> b) Rezeptor der nach Schaltung in der cis Isomer in der Lage ist freie Anionen zu binden.<sup>[212]</sup> c) Thioharnstoff Derivat von b) welches durch Zugabe eines BINOL Phosphat Enantiomers die unidirektionale Drehrichtung verändern kann.<sup>[211]</sup> d) Anionen Rezeptor, welcher durch Schaltung in das cis Isomer seine Bindungsfähigkeit blockiert.<sup>[213]</sup>

Auch HTI kann als Rezeptorbasis fungieren. 2016 gelang es dem Team von *Henry Dube* einen *bis*-HTI Rezeptor zu synthetisieren, dessen Bindungsmodus auf polar aromatischen Wechselwirkungen basiert (Abbildung 29).<sup>[214]</sup>

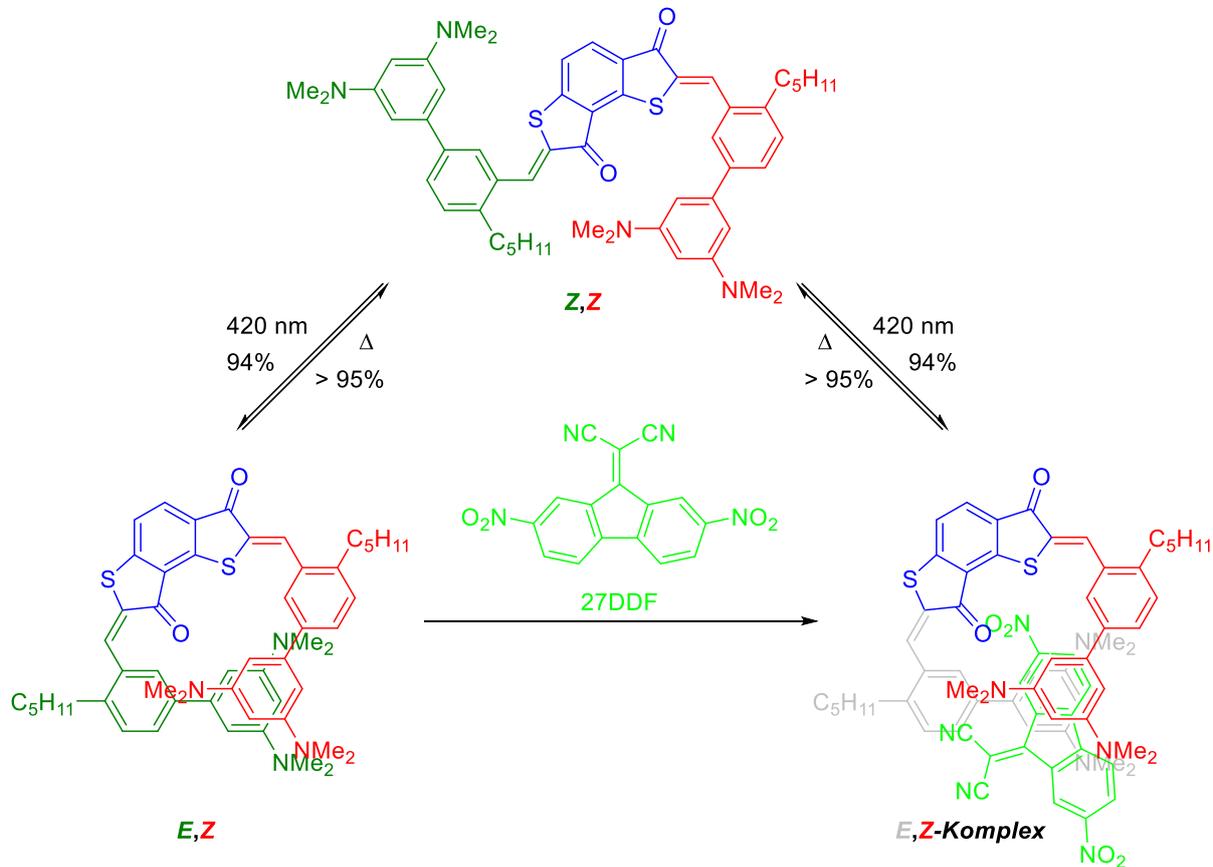


Abbildung 29: Bis-HTI Chromophor (blau) basierter Rezeptor von *Güntner et al.* Die elektronenreichen Bindungsarme (rot und dunkelgrün) interagieren mit dem elektronenarmen Gast (27DDF, hellgrün). In der *Z,Z* Form des Rezeptors ist beinahe keine Bindung des Gastes messbar. Bei selektiver Schaltung eines Bindungsarms (dunkelgrün) in die *E* Konformation wird die hoch affine Rezeptorform gebildet, die selektiv 27DDF bindet. Das System kann sowohl bei Ab- als auch Anwesenheit des Gastes geschaltet werden.<sup>[214]</sup>

Das von *Güntner et al.* synthetisierte Rezeptormolekül versammelt beispielhaft, welche Design Elemente zur erfolgreichen und selektiven Bindung führen.<sup>[214]</sup> *n*-Pentyl Gruppen sorgen für eine Präorganisation der Bindungsarme, während die Aromaten derselben mit stark elektronendonierenden Gruppen dekoriert wurden. Das selektive Schaltverhalten eines der beiden Bindungsarme sorgt für die exklusive Bildung des hoch affinen Rezeptors. Zwei weitere Beispiele HTI basierter Rezeptoren sind Teil dieser Arbeit und werden in Kapitel 6 genauer diskutiert.



## Teil A



## 4 Molekulare Motoren

Molekulare Motoren sind ein recht junges Feld der Grundlagenforschung und erfahren vor allem seit der Verleihung des Nobelpreises 2016 an *Ben Feringa*, *Jean-Pierre Sauvage* und *Fraser Stoddart* einen großen Interessenszuwachs.

Das Motorsystem **1** (Abbildung 30 links) gehört zu den ersten lichtbetriebenen molekularen Motoren, die mit Photonen des sichtbaren Spektrums betrieben werden können und fand erstmals 2015 Erwähnung in der Literatur.<sup>[149]</sup>

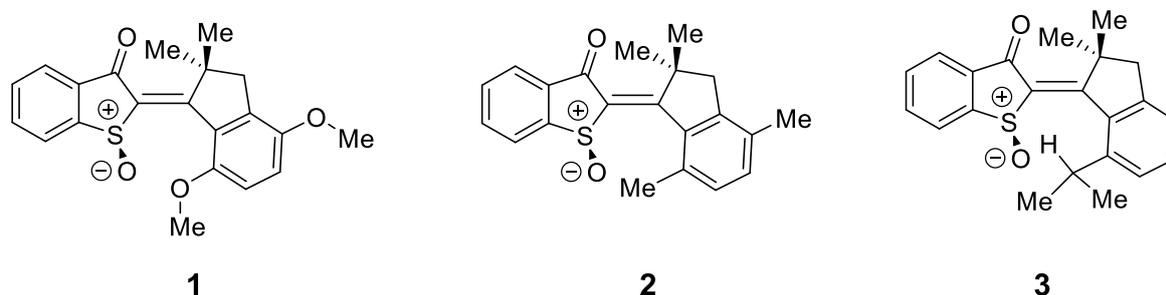


Abbildung 30: Quantenchemisch untersuchte molekulare Motorsysteme **1**, **2** und **3**.

Das Arbeitsprinzip entspricht dem eines Ratschen-Mechanismus (vgl. Kapitel 3.3). Hierbei vollführt ein Teil des Motors, der Rotor Abschnitt, eine Bewegung um eine Rotationsachse (in diesem Fall die zentrale Doppelbindung) beziehungsweise einen fixen Abschnitt des Motors, der Stator Abschnitt genannt wird. Diese gerichtete Drehbewegung kann nur erfolgen, wenn ein zwischen den Intermediären Zuständen ein Rückschritt nicht möglich ist. Entsprechend ist dem Rotor im Folgeschritt nur eine thermische Vorwärtsrotation zum nächsten Zustand erlaubt. Um diesem Mechanismus zu entsprechen muss während der Bewegung das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität gebrochen werden weswegen mindestens drei getrennt intermediäre Zustände existieren müssen. Am Beispiel des Energieschema in Abbildung 31 wurde das Rotationsprinzip repräsentativ für Motor **1** dargestellt.

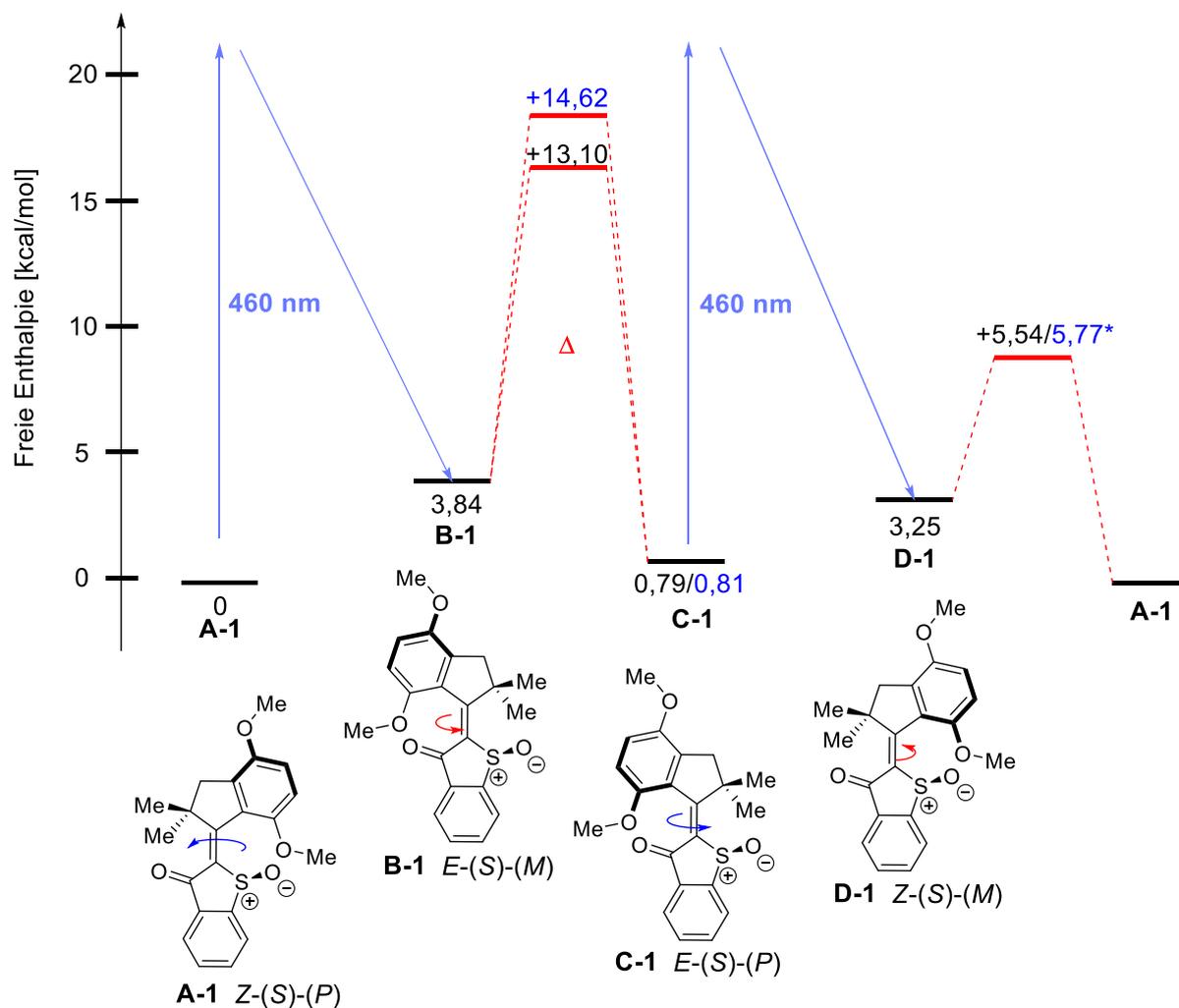


Abbildung 31: Energieschema der Rotationsbewegung von Motor 1. Experimentell ermittelte Werte (blau) wurden durch  $^1\text{H}$  NMR spektroskopische Untersuchungen erhalten. Quantenchemisch erhaltene Werte (schwarz) wurden auf dem MPW1K/6-31+G(d,p) Theorielevel erhalten. Repräsentativ ist nur der Rotationszyklus für das (S) Isomer des Motors dargestellt (\* Wurde nicht in der Originalliteratur, sondern erst später mittels transientser Absorptionsspektroskopie ermittelt).<sup>[149,151]</sup>

Ausgehend vom thermodynamisch stabilsten Z-(S)-(P) Isomer wird durch Bestrahlung mit 460 nm eine Photoisomerisierung zum metastabilen E-(S)-(M) Isomer induziert. Es folgt eine schnelle thermische Helix Inversion hin zum thermodynamisch stabilen E-(S)-(P) Isomer. Dieses kann erneut durch Bestrahlung mit 460 nm zur Isomerisierung angeregt werden. Das resultierende Z-(S)-(M) Isomer durchläuft eine thermische Helix-Inversion zum stabilen Z-(S)-(P) Isomer und schließt damit den Rotationszyklus. Dieser Ratschen-Mechanismus umgeht das Gesetz der Mikroreversibilität und ist die Grundlage eines der wichtigsten Prinzipien für die Funktion dieses molekularen Motorsystems. Die Motorsysteme 2 und 3 folgen dem gleichen Rotationsprinzip unterscheiden sich jedoch in den relativen Energien und Barrieren.

Wie aus dem Energiediagramm (Abbildung 31) hervorgeht ist ein kritischer Punkt der Untersuchungen die schnelle thermische Isomerisierung des metastabilen Z-(S)-(M) Isomers

zum thermodynamisch stabileren *Z-(S)-(P)* Isomer. Nach den quantenchemisch berechneten Abschätzungen von *Güntner et al.* von 5,54 kcal/mol konnte die Lebensdauer des schwer fassbaren Zustands auf eine Halbwertszeit von 3,17  $\mu\text{s}$  bei  $-105\text{ }^\circ\text{C}$  festgelegt werden. Das machte es unmöglich diesen Zustand auf der  $^1\text{H}$  NMR Zeitskala mit den vorhandenen Methoden zu beobachten. Die Messung der exakten Energiebarriere erfolgte in späteren Experimenten anhand von transienten UV/Vis Messungen welche einen Wert von 5,77 kcal/mol bei  $22\text{ }^\circ\text{C}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ergaben.<sup>[151]</sup> Angesichts der geringen Diskrepanz zwischen theoretisch ermittelten und gemessenen Werten, eignen sich quantenchemische Berechnungen zur Vorhersage beziehungsweise Abschätzung von Barrieren der thermischen Helix Inversionen. Dennoch wichen diese Ergebnisse zwischen 4 und 10 % vom Experiment ab. Diese Abweichung entspricht bei kleinen Barrieren nur wenigen Nanosekunden Unterschied, bedeutet aber für größere Barrieren oftmals ob ein Intermediat beobachtbar ist oder nicht. Um die Vorhersagekraft quantenchemischer Berechnungen von HTI basierten Motorsystemen zu optimieren wurden Versuchsreihen durchgeführt, um die Zusammenhänge der berechneten Energien und der hierfür verwendeten Methoden besser zu verstehen.

## **4.1 Ziel der Quantenchemischen Untersuchungen von Motor (1) bis (3)**

*Anmerkung: Die experimentellen Arbeiten zur Untersuchung wurden von Dr. Manuel Güntner<sup>†</sup> (Motor 1), Dr. Monika Schildhauer<sup>†</sup> (Motor 1), Dr. Ludwig Huber<sup>†</sup> (Motor 2 und 3), Kerstin Grill (geb. Hofmann)<sup>†</sup> (Motor 2) und Dr. Roland Wilcken<sup>‡</sup> (Motoren 1-3) in den Arbeitskreisen von Prof. Henry Dube<sup>†</sup> und Prof. Eberhard Riedle<sup>‡</sup> durchgeführt. Die Durchführung der Experimente wird, sofern sie für die Auswertung der quantenchemischen Untersuchungen nicht essentiell ist, nicht explizit angegeben. In diesem Abschnitt geht es explizit um die Korrelation zwischen Experiment und quantenchemischen Berechnungen mit Fokus auf den Berechnungen.*

Wie einführend erläutert, stellt die quantenchemische Berechnung eine oftmals ausgezeichnete Kontroll-, Analyse- und nicht zuletzt Designmethode dar. In den folgenden Kapiteln wurden sowohl thermodynamische, kinetische als auch spektroskopische Größen berechnet und mit den experimentell ermittelten Werten verglichen. Ziel war es eine optimale theoretische Methode oder Methodenkombination für eine effiziente Vorhersage dieser Größen zu finden. Hierbei sollte keine umfassende Benchmark Untersuchung unter Einbezug unzähliger Funktionale und Basissätze durchgeführt werden, sondern lediglich eine kostengünstige Methodenkombination durch sukzessive Verbesserung der Parameter erhalten werden.

## **4.2 Untersuchung der Korrelation von Optimierungsmethode und Energie von Motor (1)**

Ausgehend von Motor 1 wurden erste publizierte quantenchemische Untersuchungen durchgeführt.<sup>[149]</sup> Die Berechnungen waren zu der Zeit mit dem MPW1K Funktional und dem relativ kleinen double  $\zeta$  Basissatz 6-31+G(d,p) durchgeführt worden und lieferten das Energieschema aus Abbildung 31.

Die größte Diskrepanz war bei der thermischen Barriere ausgehend vom metastabilen  $E-(S)-(M)$  zum stabilen  $E-(S)-(P)$  Zustand zu verzeichnen. Die Differenz zwischen berechnetem und gemessenem Wert beträgt 1,52 kcal/mol, womit sie in einem Bereich, nahe der chemischen Messgenauigkeit von 1 kcal/mol liegt. In kinetischen Untersuchungen ergibt sich hieraus jedoch ein Unterschied der Reaktionsgeschwindigkeit von einem Faktor 50. Zur Optimierung der Genauigkeit der Berechnung wurde zunächst eine Auswahl an Vergleichsfunktionalen mit diversen Basissätzen kombiniert und auf ihre Sensitivität hinsichtlich der thermischen Barriere und der Thermodynamik der isomeren Zustände untersucht.

Bei den untersuchten Funktionalen handelt es sich zum einen um das bekannte und vielzählig in der Literatur verwendete B3LYP<sup>1</sup> Funktional und zum anderen um eine Reihe von Funktionalen, die für thermochemische und kinetische Untersuchungen entwickelt wurden. Die Vertreter hierfür sind die Funktionale MPW1K, MPWB1K, und M06-2X. Neben dem Einfluss der Funktionale sollte der Einfluss von Kontinuumslösemittel-Effekten in Bezug auf die gewählten Methoden untersucht werden. Hierzu wurden zunächst drei unterschiedliche Methoden angewandt. Die Optimierung der Struktur im Lösemittel mit dem polarisierbaren Kontinuumsmodell (PCM, *engl.: polarizable continuum model*), die Singlepoint Berechnung mit dem PCM auf Basis der Gasphasen-optimierten Struktur oder die Singlepoint Berechnung mit dem auf Dichte basierendem Solvatationsmodell (SMD, *engl.: solvation model based on density*) auf Basis der Gasphasen-optimierten Struktur. Eine Übersicht der verwendeten Methodenkombinationen gibt hierbei Tabelle 1.

---

<sup>1</sup> Anzahl Suchergebnisse bei Eingabe von B3LYP in <https://scholar.google.de/> beträgt 246 000 während das nur wenig jüngere Hybrid Funktional B97 nur 24 100 und B3PW91 nur 16 300 Ergebnisse liefert [Stand 11. Oktober 2021].

Tabelle 1: Verwendete Methodenkombination zur sukzessiven Verbesserung der Vorhersagekraft thermodynamischer und kinetischer Kennzahlen der Isomerisierung von Motor 1.

Berechnungsansatz	Funktional	Basissatz	Lösemittelmodell
1	MPW1K	6-31+G(d,p)	Gasphase
2	MPW1K	6-31G(d,p)	Gasphase
3	MPW1K	6-311G(d,p)	Gasphase
4	MPW1K	6-311+G(d,p)	Gasphase
5	MPW1K	6-311+G(2df,p)	Gasphase
6	MPW1K	cc-pVDZ	Gasphase
7	MPW1K	cc-pVTZ	Gasphase
8	MPW1K	def2-TZVP	Gasphase
9	MPW1K	6-31+G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
10	MPW1K	6-311G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
11	MPW1K	6-311G(d,p)	PCM(Toluol)-Opt
12	MPW1K	6-31+G(d,p)	SMD(DCM)-SP
13	MPW1K	6-31+G(d,p)	PCM(DCM)-SP
14	MPWB1K	6-31+G(d,p)	Gasphase
15	MPWB1K	6-31+G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
16	B3LYP	6-311G(d,p)	Gasphase
17	B3LYP	6-31+G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
18	B3LYP	6-311G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
19	B3LYP	6-311G(d,p)	PCM(Toluol)-Opt
20	M06-2X	6-311G(d,p)	Gasphase
21	M06-2X	6-311G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
22	M06-2X	6-311G(d,p)	PCM(Toluol)-Opt

Analog der Auflistung aus Tabelle 1, wurde zunächst eine Abhängigkeit der *Gibbs freien Enthalpie* Differenz zur Basissatzgröße ermittelt. Die Untersuchungen wurden vorerst ausschließlich auf das in *Güntner et al.* verwendete MPW1K Funktional beschränkt (Berechnungsansatz 1 – 8). Diese Entscheidung wurde vor allem auf Basis des Einsatzgebiets dieses Funktionals gefällt, welches sich vor allem für thermochemischen und kinetischen Untersuchungen am besten eignet.<sup>[215]</sup>

Die Abweichungen der *Gibbs Freien Enthalpien* wurden nach (Gl. 22) berechnet:

$$\Delta G_{Diff} = \Delta G_R(\text{berechnet}) - \Delta G_R(\text{gemessen}) \quad (\text{Gl. 22})$$

Durch Auswertung der vorläufigen Ergebnisse (Abbildung 32), konnte die weitere Verwendung von Singlepoint Rechnungen sowohl mit dem PCM als auch SMD Lösemittelmodell für weitere Betrachtungen verworfen werden, da sie die mitunter größte Diskrepanz bei der Berechnung der thermischen Barrieren im *E* Zustand lieferten. Auch die Vergrößerung der Basissätze (6-311+G(2df,p); def2-TZVP, *cc*-VDZ und *cc*-VTZ) lieferte eher schlechtere Ergebnisse, weswegen auf die Wahl aufgrund der hohen Berechnungsdauer verzichtet wurde. Der im Schnitt beste Basissatz war der *Pople* 6-311G(d,p). Entsprechend wurde dieser neben dem 6-31+G(d,p) Basissatz als Referenz für weitere Rechnungen verwendet. Das MPWB1K Funktional lieferte vergleichsweise schlechte Ergebnisse, weswegen es ebenfalls nicht weiter in Betracht gezogen wurde. Sowohl B3LYP als auch M06-2X zeigten gemischte Ergebnisse, die in den folgenden Betrachtungen noch genauer untersucht werden sollten.

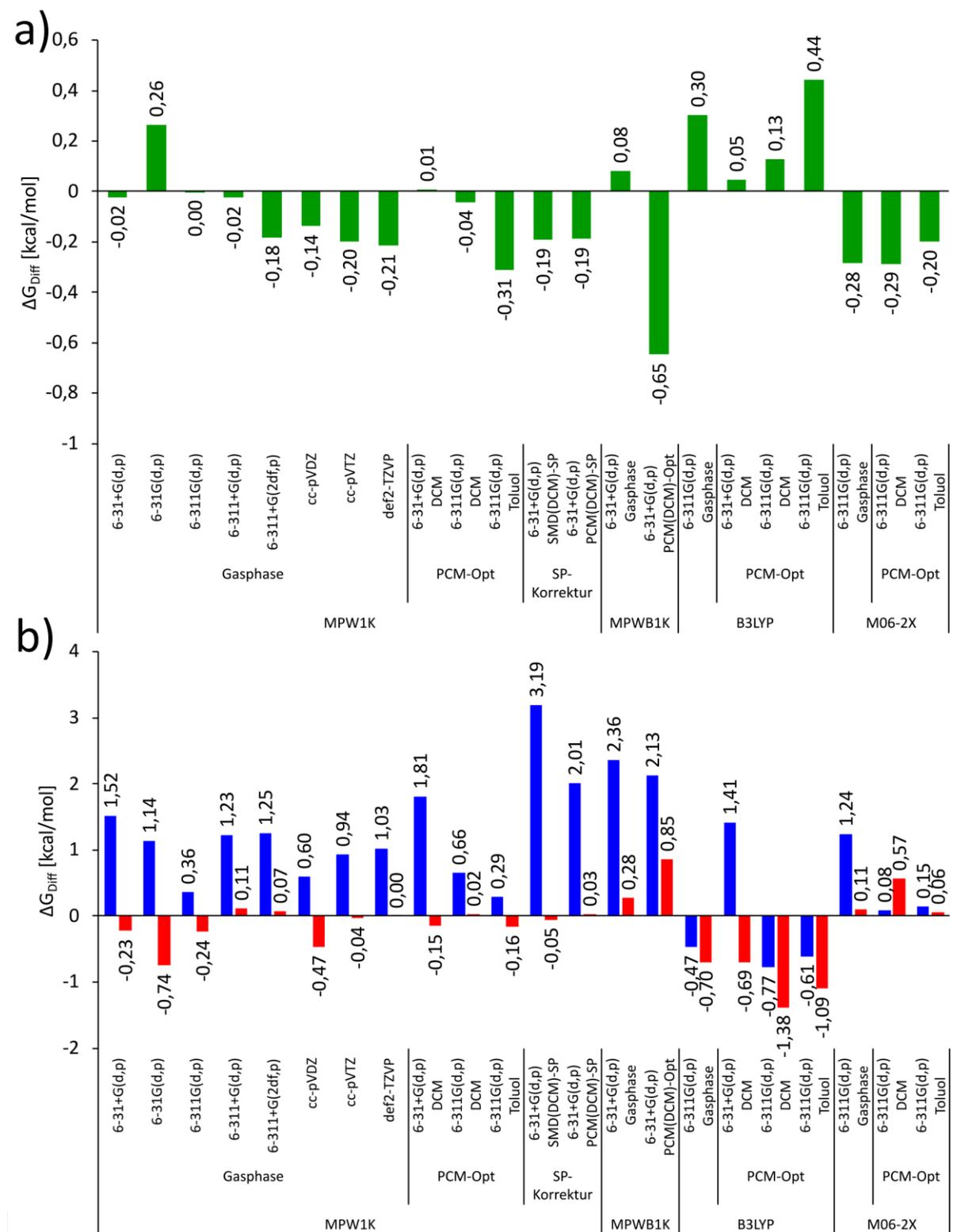


Abbildung 32: Berechnete Abweichung der quantenchemisch berechneten a) freien Reaktionsenthalpie von *E*-(*S*)-(P) nach *Z*-(*S*)-(P) (grün) und b) freien Aktivierungsenthalpie von *E*-(*S*)-(M) nach *E*-(*S*)-(P) (blau) und *Z*-(*S*)-(M) nach *Z*-(*S*)-(P) (rot) von den experimentell ermittelten Werten von Motor 1.

Betrachtet man den Verlauf der freien Reaktionsenthalpie von *E*-(*S*)-(M) zum stabilen *E*-(*S*)-(P) geht klar hervor, dass allein das Auslassen der diffusen Funktionen an Schweratomen

(gekennzeichnet durch +) und eine Erweiterung der Basissatzgröße auf Pople triple  $\zeta$  einen drastischen Effekt zeigen. Die einhergehende Verbesserung der Genauigkeit berechneter Reaktionsenthalpien mit der Vergrößerung von double auf triple  $\zeta$  kann jedoch nur für die Reihe der Pople Basissätze bestätigt werden. Werden *Dunning correlation consistent* Basissätze verwendet, so ist der gegenteilige Effekt zu beobachten und die Übereinstimmung mit experimentell ermittelten Werten sinkt. Der Effekt bei der Verwendung des *Karlsruher* triple  $\zeta$  Basissatzes def2-TZVP, der eine ähnliche Größe wie das *Dunning correlation consistent* Pendant besitzt, liefert ähnliche Ergebnisse.

Die Untersuchungen geben bereits erste Hinweise auf das Zusammenspiel von Molekül, Methode und Basissatz:

1. Eine Vergrößerung des Basissatzes zum Basissatzlimit führt zu einer Unterschätzung der freien Enthalpie in Relation zum gemessenen Wert.
2. Die Verwendung von diffusen Funktionen für das formal zwitterionische Sulfoxid liefert keine bessere Voraussage der Energie.
3. Die beste Voraussagekraft wird mit der Verwendung von *Pople* triple  $\zeta$  Basisfunktionen erzielt.

Für das Thermochemie Funktional MPW1K eignet sich demnach die Verwendung des kleinen triple  $\zeta$  Basissatzes 6-311G(d,p). Ein Grund hierfür ist die Verwendung eines kleinen Basissatzes (6-31+G(d,p)) bei der originalen Optimierung des Funktionals, wonach entsprechend gute Ergebnisse für einen kleinen Basissatz erwartet werden konnten.<sup>[215]</sup> Nachdem der Satz an Reaktionen mithilfe denen das Funktional angepasst wurde im Vergleich zu Motor **1** nur simple Bindungsverhältnisse aufweist, könnte dies ein Grund sein, wieso eine Erweiterung auf einen tripple  $\zeta$  Basissatz im Fall des Motors bessere Ergebnis liefert. Zusätzlich lässt sich eine Kompensation von Fehlern durch die Kombination aus Methode und Basissatz nicht ausschließen.

Die Verwendung des weitaus später entwickelten Funktionals MPWB1K wurde zwar auf ein viel umfangreicheres Repertoire an Datensätzen angepasst, liefert jedoch im Vergleich mit dem MPW1K/6-31+G(d,p) Pendant ein deutlich schlechteres Ergebnis und wurde deswegen nicht weiter betrachtet.

Das B3LYP Funktional ist das einzig getestete Funktional, welches bei der Optimierung der Strukturen beinahe allen Barriere Höhen unterschätzt. Dieser Effekt tritt für die Optimierung

mit dem 6-311G(d,p) Basissatz sowohl in Gasphase als auch bei der Optimierung mit PCM(DCM) auf.

Bei Einbezug eines Kontinuumslösemittels stellt sich klar heraus, dass eine zusätzliche Nachoptimierung innerhalb der Lösemittelkavität eine bessere Option darstellt, als die sukzessive Verbesserung einer Gasphasen-optimierten Struktur mit SMD oder PCM Einzelpunkt Rechnungen.

Während die Zusammenhänge für die thermische Barriere relativ klar zu erkennen sind, ist es aufgrund der Divergenz der Ergebnisse für die freie Reaktionsenthalpie schwerer eine eindeutige Struktur zu erkennen.

### **4.3 Untersuchung der Korrelation von Optimierungsmethode und Energie der Motoren (2) und (3)**

Nachdem für Motorsystem 1 erste Tendenzen auszumachen waren, wurden die Motorsysteme 2 und 3 den Methoden mit den für Motor 1 besten Ergebnissen (Tabelle 1 und Abbildung 32) unterzogen. Zusätzlich wurde der Einfluss von Dispersionseffekten auf die Enthalpien untersucht.

Tabelle 2: Berechnungsansätze für die quantenchemische Analyse der Motorsysteme **2** (Berechnungsansatz 23 - 36) und **3** (Berechnungsansatz 37- 47)

<b>Berechnungsansatz</b>	<b>Funktional</b>	<b>Basissatz</b>	<b>Lösemittel Modell</b>
23	MPW1K	6-31+G(d,p)	Gasphase
24	MPW1K	6-311G(d,p)	Gasphase
25	MPW1K	6-311G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
26	MPW1K	6-311G(d,p)	PCM(Toluol)-Opt
27	MPWB1K-D3	6-311G(d,p)	Gasphase
28	MPWB1K-D3	6-311G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
29	B3LYP	6-311G(d,p)	Gasphase
30	B3LYP	6-311G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
31	B3LYP	6-311G(d,p)	PCM(Toluol)-Opt
32	B3LYP-D3	6-311G(d,p)	Gasphase
33	B3LYP-D3	6-311G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
34	M06-2X	6-311G(d,p)	Gasphase
35	M06-2X	6-311G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
36	M06-2X	6-311G(d,p)	PCM(Toluol)-Opt
37	MPW1K	6-31+G(d,p)	Gasphase
38	MPW1K	6-311+G(d,p)	Gasphase
39	MPW1K	6-311G(d,p)	Gasphase
40	MPW1K	6-311G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
41	MPW1K	6-311G(d,p)	PCM(Toluol)-Opt
42	B3LYP	6-311G(d,p)	Gasphase
43	B3LYP	6-311G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
44	B3LYP	6-311G(d,p)	PCM(Toluol)-Opt
45	M06-2X	6-311G(d,p)	Gasphase
46	M06-2X	6-311G(d,p)	PCM(DCM)-Opt
47	M06-2X	6-311G(d,p)	PCM(Toluol)-Opt

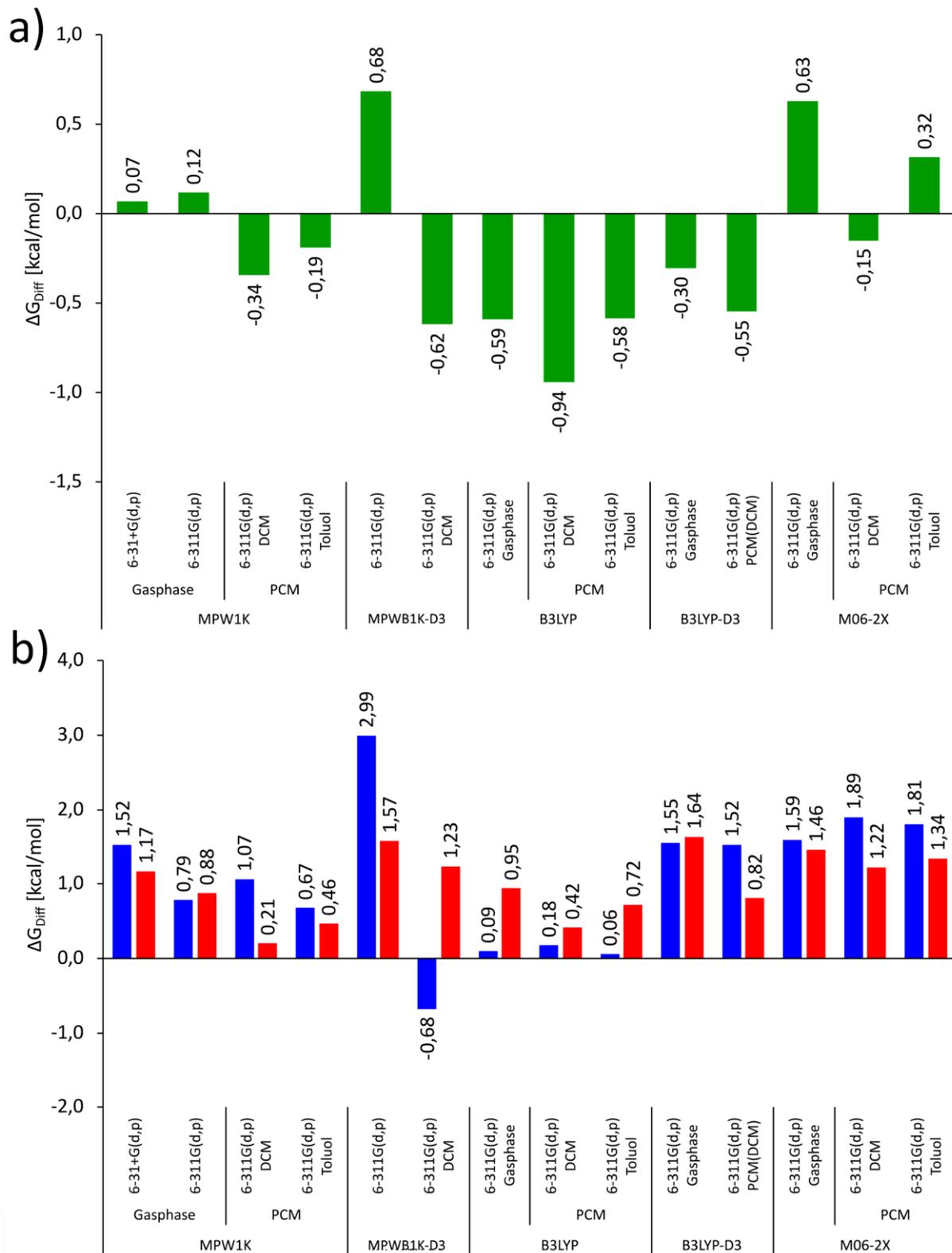


Abbildung 33: Berechnete Abweichung der quantenchemisch berechneten a) freien Reaktionsenthalpie von  $E$ -( $S$ )-( $P$ ) nach  $Z$ -( $S$ )-( $P$ ) (grün) und b) freien Aktivierungsenthalpie von  $E$ -( $S$ )-( $M$ ) nach  $E$ -( $S$ )-( $P$ ) (blau) und  $Z$ -( $S$ )-( $M$ ) nach  $Z$ -( $S$ )-( $P$ ) (rot) von den experimentell ermittelten Werten von Motor **2**.

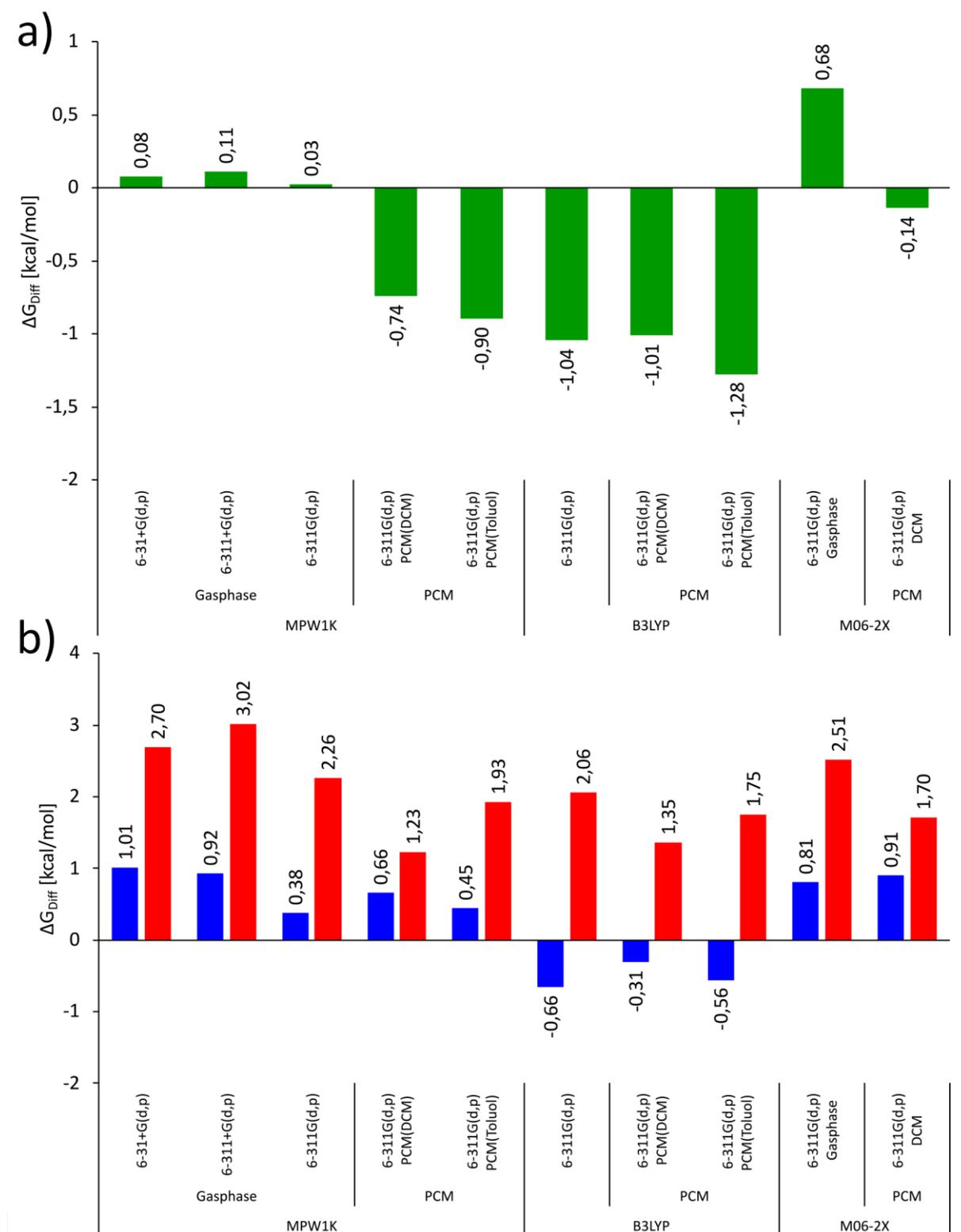


Abbildung 34: Berechnete Abweichung der quantenchemisch berechneten a) freien Reaktionsenthalpie von *E*-(*S*)-(*P*) nach *Z*-(*S*)-(*P*) (grün) und b) freien Aktivierungsenthalpie von *E*-(*S*)-(*M*) nach *E*-(*S*)-(*P*) (blau) und *Z*-(*S*)-(*M*) nach *Z*-(*S*)-(*P*) (rot) von den experimentell ermittelten Werten von Motor **3**.

Aus den in diesem Vergleich verwendeten Funktional-, Basissatz- und Lösemittel-Kombinationen kann ein Gesamtbild in Bezug auf die Abweichung der

Berechnungen zu den experimentell erhaltenen Werten abgeleitet werden. Zur besseren Darstellung wurden die mittlere Abweichung (MSD, *engl.: mean signed deviation*) (Gl. 23) und mittlere absolute Abweichung (MAD, *engl.: Mean absolute deviation*) (Gl. 24) der Werte berechnet.

$$MSD = \frac{1}{N} \sum_A^N \Delta G_{Diff}^A \quad (\text{Gl. 23})$$

$$MAD = \frac{1}{N} \sum_A^N |\Delta G_{Diff}^A| \quad (\text{Gl. 24})$$

Die Berechnungen beziehen sich jeweils auf die Methoden wobei der Summenindex  $A$  über die Motormoleküle **1** bis **3** läuft.

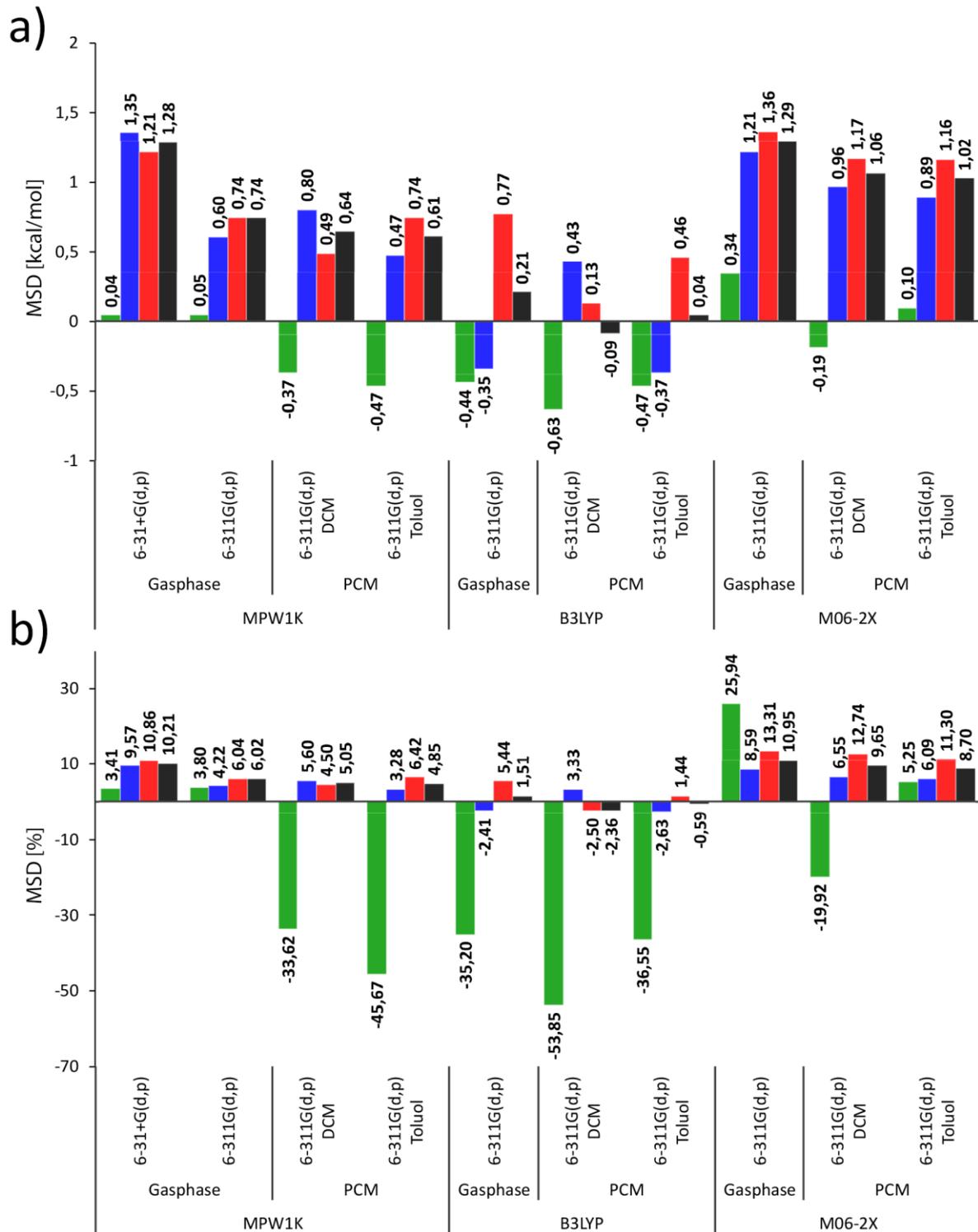


Abbildung 35: Abweichung der Funktional abhängigen freien Enthalpien zu den experimentell ermittelten Werten. a) Mittlere vorzeichenbehaftete Abweichung (MSD) und b) prozentuelle mittlere vorzeichenbehaftete Abweichung (%MSD) der freien Reaktionsenthalpie von  $E(S)-P$  nach  $Z(S)-P$  (grün), der freien Aktivierungsenthalpie von  $E(S)-M$  nach  $E(S)-P$  (blau), der freien Aktivierungsenthalpie von  $Z(S)-M$  nach  $Z(S)-P$  (rot) und der freien Aktivierungsenthalpie beider thermischer Helix Inversionen im Mittel (schwarz).

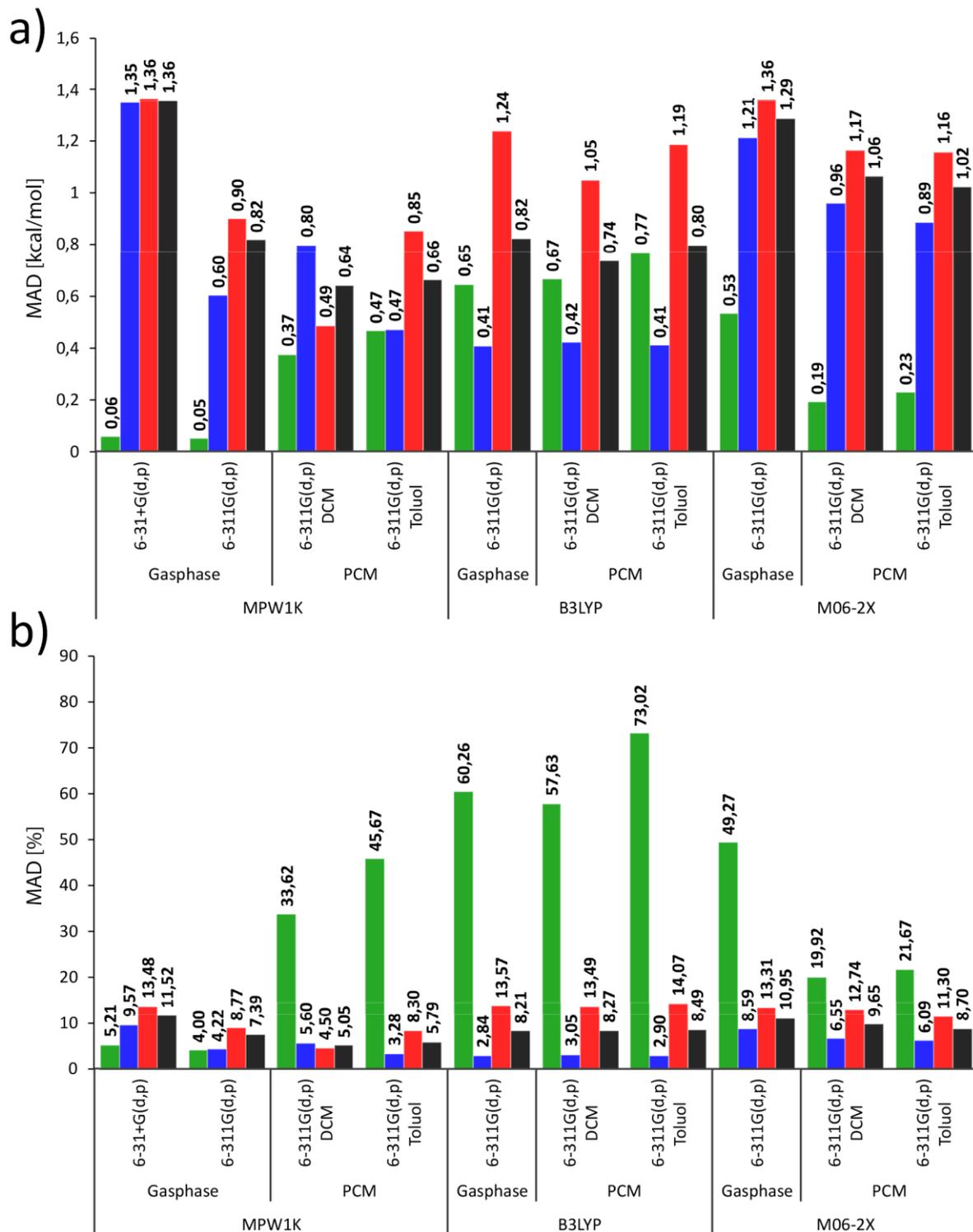


Abbildung 36: Mittlere absolute Abweichung (MAD) der funktional abhängigen freien Enthalpien zu den experimentell ermittelten Werten in a) absoluten Einheiten und b) prozentuellen Einheiten. Fehler beziehen sich auf die freien Reaktionsenthalpien von *E*-(*S*)-(P) nach *Z*-(*S*)-(P) (grün), der freien Aktivierungsenthalpie von *E*-(*S*)-(M) nach *E*-(*S*)-(P) (blau), der freien Aktivierungsenthalpie von *Z*-(*S*)-(M) nach *Z*-(*S*)-(P) (rot) und der freien Aktivierungsenthalpie beider thermischer Helix Inversionen im Mittel (schwarz).

Der Vergleich der berechneten Fehler für die jeweils angewandten Methoden führt zu dem Ergebnis, dass augenscheinlich alle getesteten Funktionale absolute gesehen gute bis sehr gute Ergebnisse bei der Berechnung der thermochemischen und kinetischen Daten erzielen (Abweichungen  $<1,4$  kcal/mol). Prozentual betrachtet wurde jedoch mit dem B3LYP Funktional bei der Berechnung der *Gibbs freien Reaktionsenthalpien* ein außerordentlich schlechtes Ergebnis erzielt, wie vor allem die mittlere absolute Abweichung zeigt. Auch die Kombination eines Kontinuumlösemittels mit dem MPW1K Funktional liefert schlechte Ergebnisse für diese thermodynamische Größe. Hierfür kann vor allem das MPW1K Funktional in der Gasphase überzeugen. Das M06-2X Funktional liefert unter Berücksichtigung der Kontinuumlösemittel Effekte hier ebenfalls gute Ergebnisse. Diese sind aber, wie vorher anhand des Beispiels der B3LYP Barrieren erklärt, auf eine Mittelung von über- und unterschätzten Werten zurückzuführen (vgl. Abbildung 35 b) und Abbildung 36 b)). Die durchweg beste Leistung kann mit dem MPW1K Funktional in Kombination mit dem Pople Triple  $\zeta$ -Basissatz 6-311G(d,p) ohne Berücksichtigung von Kontinuumlösemittel Effekten erzielt werden. Hier können zwar die berechneten Barrieren durch die Einführung eines Kontinuumlösemittels leicht verbessert werden, dies geschieht jedoch zu Ungunsten der enthalpischen Unterschiede der thermodynamisch stabilen Zustände. Zusammengefasst liefert die Wahl des MPW1K Funktionals stets solide Ergebnisse ist jedoch in Bezug auf die Gibbs freie Reaktionsenthalpie sehr anfällig auf Kontinuumlösemittel Effekte. B3LYP liefert im Mittel gute Ergebnisse für die Barrieren der thermischen Helix Inversion auf der Seite der *E* Isomere, versagt aber bei der Beschreibung der freien Reaktionsenthalpien durchgängig. M06-2X liefert bezüglich der Barrieren ein solides Ergebnis, schwankt aber stark bei der Berechnung von freien Reaktionsenthalpien.

## **4.4 Korrelation von Optimierungsmethode und Struktur der Motoren (1) bis (3)**

Ausgehend von den in Kapitel 4.2 und 4.3 erhaltenen Ergebnissen zum Zusammenhang zwischen Energie und Methode wurde eine weitere Korrelationsebene eingeführt. Hierin soll der Zusammenhang zwischen Struktur und Methode genauer analysiert werden. Als Basis dieser Untersuchung, dient der Vergleich von Kristallstruktur und quantenchemisch optimierter Struktur. In diesem Kontext ist vor allem der Vergleich von Bindungslängen geeignet, da sie sich für entsprechende organische Moleküle in Hinsicht auf die Packungseffekte im Kristall nur wenig verändern. Weniger geeignet sind Winkel und Torsionen, die von Wechselwirkungen innerhalb des Kristalls stark beeinflusst sein können. Für diese strukturellen Parameter eignet sich der Vergleich chemischer Verschiebungen der Protonensignale im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum. Hierin spiegeln sich generelle strukturelle Veränderungen sehr gut wider. Aufgrund ab- und entschirmender Effekte wie Ringstrom Effekt oder Wasserstoffbrücken kann die relative Lage einzelner Protonen im Molekül im Rahmen der Berechnungsmethode genau bestimmt werden.

### **4.4.1 Korrelation von Optimierungsmethode und Struktur von Motor (1)**

Die im folgenden Abschnitt durchgeführten Strukturvergleiche basieren jeweils auf mit dem Basissatz 6-311G(d,p) optimierten Strukturen.

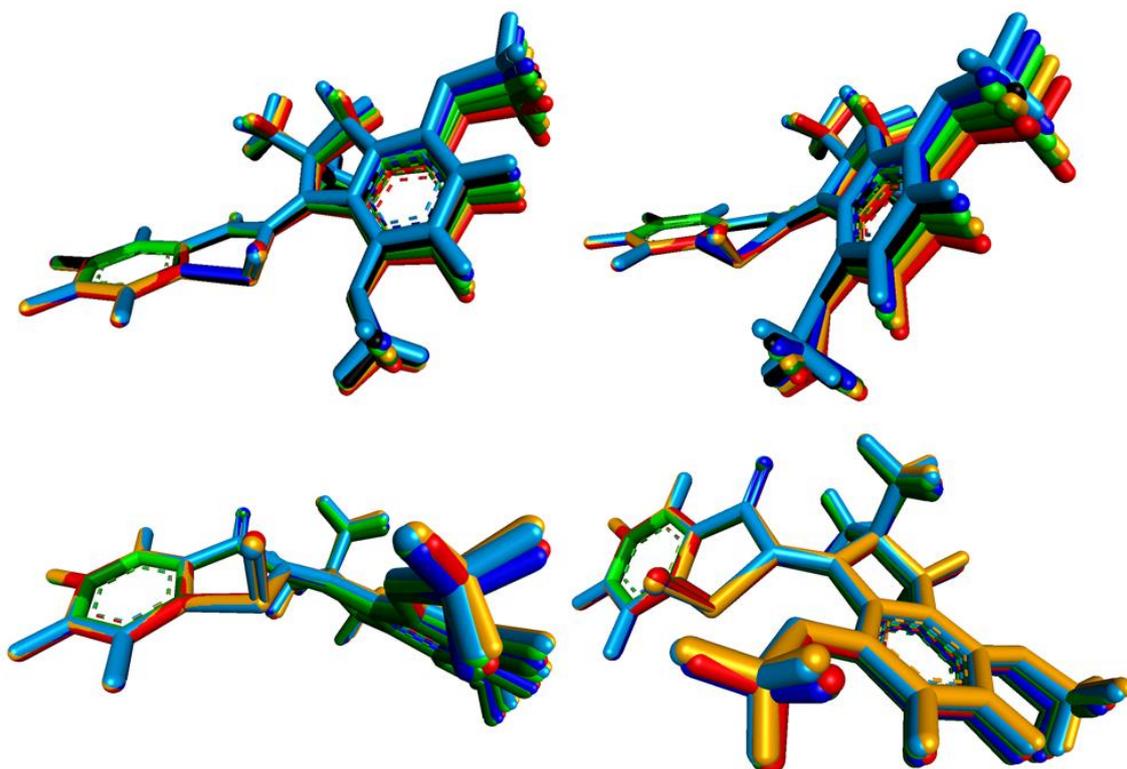


Abbildung 37: Überlagerung berechneter Strukturen der *Z* Isomere von Motor **1**. Das *Z*-(*S*)-(*P*) Isomer (oben) wurde zusätzlich mit der entsprechenden Kristallstruktur (schwarz) verglichen. Vom *Z*-(*S*)-(*M*) Isomer konnte keine Kristallstruktur erhalten werden. Verglichen wurden die Methoden B3LYP//Gasphase (orange), B3LYP//PCM(DCM) (rot), MPW1K//Gasphase (hellgrün), MPW1K//PCM(DCM) (dunkelgrün), M06-2X//Gasphase (hellblau) und M06-2X//Gasphase (dunkelblau). Die Berechnungen wurden jeweils mit dem Basissatz 6-311G(d,p) durchgeführt.

Die Darstellung der *Z* Isomere des Motorsystems **1** in Abbildung 37 ist in die *Z*-(*S*)-(*P*) Isomere (oben) und *Z*-(*S*)-(*M*) Isomere (unten) untergliedert. Zur besseren Übersicht wurden zwei unterschiedliche Darstellungen gewählt (je links und rechts). Da nur von den thermodynamisch stabilen Isomeren *Z*-(*S*)-(*P*) und *E*-(*S*)-(*P*) eine Kristallstruktur erhalten werden konnte, sind die Darstellungen hierfür um eine Struktur (schwarz) an den jeweiligen Positionen (Abbildung 37 und Abbildung 38 jeweils oben) erweitert. Sowohl bei dem thermodynamisch stabilen *Z*-(*S*)-(*P*) Isomer also auch dem metastabilen *Z*-(*S*)-(*M*) Isomer sind wenig strukturelle Veränderungen sichtbar. Jegliche Änderungen sind zu einem Großteil durch den Pucker des Fünfrings des Sulfoxid-Abschnitts verursacht. Vor allem bei den *Z*-(*S*)-(*P*) Isomeren ist die Helizität abhängig von der verwendeten Methode mehr oder weniger stark ausgeprägt. Dezentere Unterschiede finden sich auch bei dem Öffnungswinkel der Methoxy-Gruppen. In anderen Worten: innerhalb der Vergleichsstrukturen liegt der Schwefel des Sulfoxids im Ring teilweise unterhalb der Aromaten Ebene des Benzothiophenon Abschnitts. Aus strukturellen Gründen muss bei

Veränderungen der Sulfoxid Position der benachbarte olefin Kohlenstoff die Strukturelle Veränderung ausgleichen. Hierzu wird dieser aus der Ebene gehoben wodurch sich der gesamte Fünfring Pucker verändert. Diese Veränderung tritt in folgenden Beobachtungen häufiger auf und basiert auf den genannten Prinzipien. Die Erklärung wird in den folgenden Abschnitten gekürzt mit Veränderung des Fünfring Puckers beschrieben.

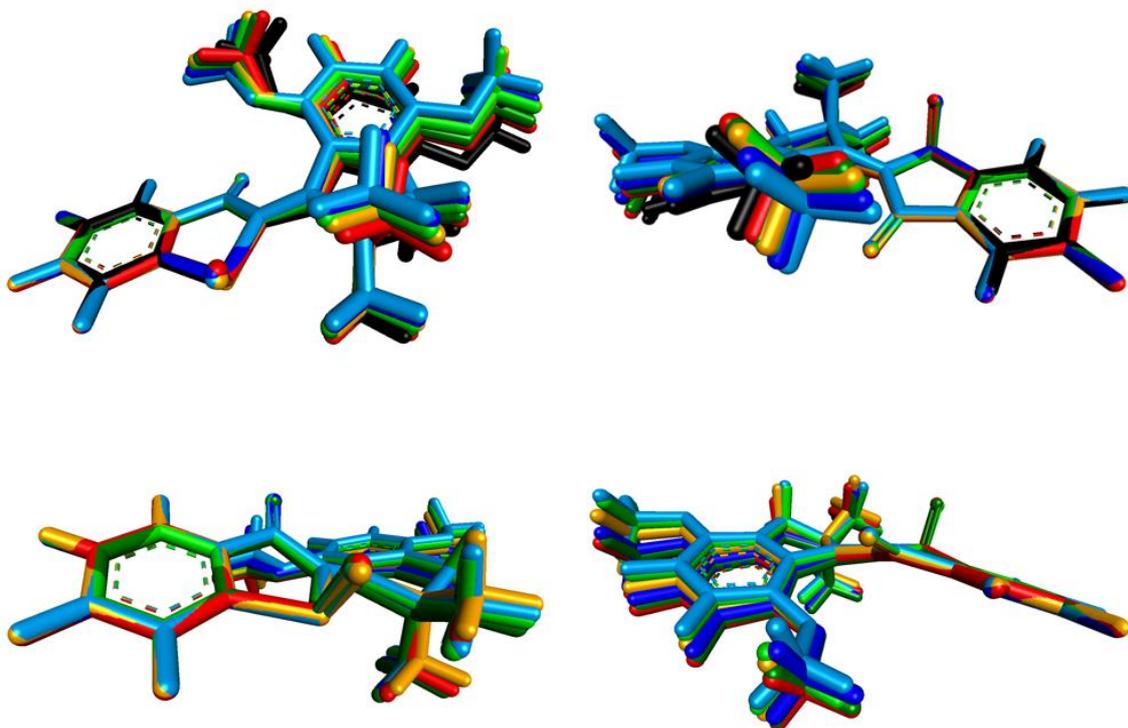


Abbildung 38: Überlagerung berechneter Strukturen der *E* Isomere von Motor **1**. Das *E*-(*S*)-(*P*) Isomer (oben) wurde zusätzlich mit der entsprechenden Kristallstruktur (schwarz) verglichen. Vom *E*-(*S*)-(*M*) Isomer konnte keine Kristallstruktur erhalten werden. Verglichen wurden die Methoden B3LYP//Gasphase (orange), B3LYP//PCM(DCM) (rot), MPW1K//Gasphase (hellgrün), MPW1K//PCM(DCM) (dunkelgrün), M06-2X//Gasphase (hellblau) und M06-2X//Gasphase (dunkelblau). Die Berechnungen wurden jeweils mit dem Basissatz 6-311G(d,p) durchgeführt.

Bei der Betrachtung der *E* Isomere von Motor **1** fallen die strukturellen Unterschiede, vor allem die des *E*-(*S*)-(*M*) Isomers, zueinander ebenfalls schwach aus. Analog beider *Z* Isomere ist die Helix vor allem beim thermodynamisch stabilen *E*-(*S*)-(*P*) methodenabhängig mehr oder weniger stark ausgeprägt. Eine Sonderrolle stellen die mit dem M06-2X Funktional optimierten Strukturen dar. Hier sind beide Fünfring-Pucker etwas mehr aus der Planarität gehoben als bei den anderen Vergleichsstrukturen.

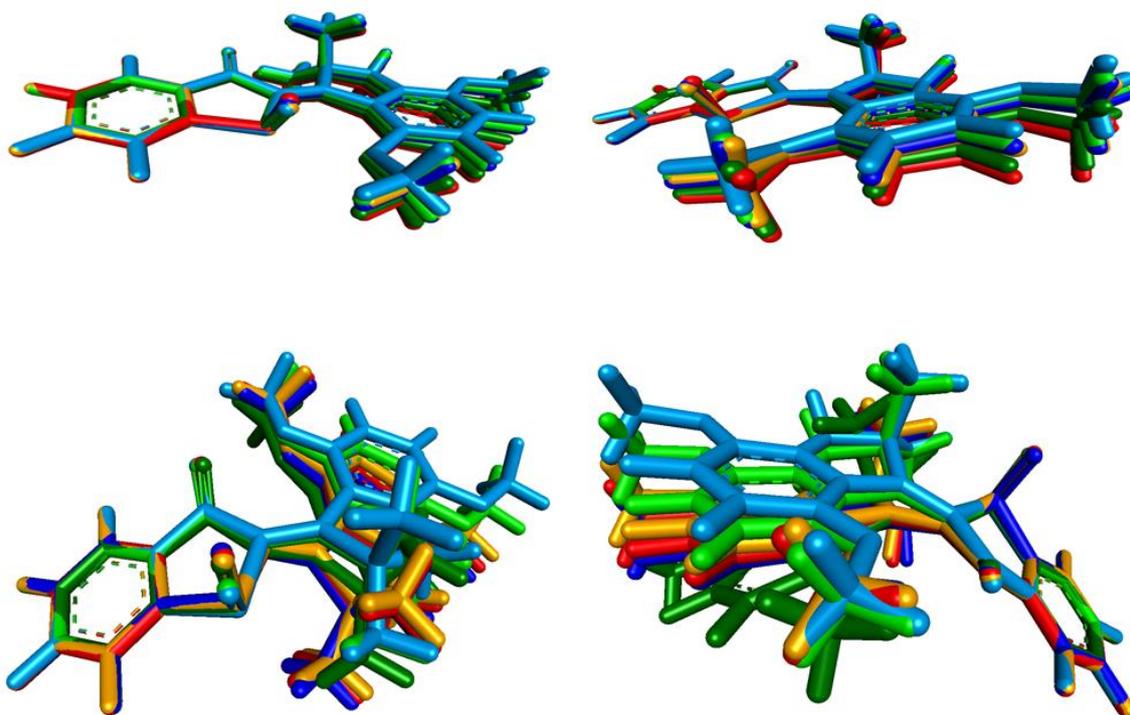


Abbildung 39: Überlagerung berechneter Strukturen der Übergangszustandsstrukturen von Motor **1**. Gezeigt sind der *Z*-Übergangszustand (oben) und der *E*-Übergangszustand (unten). Verglichen wurden die Methoden B3LYP//Gasphase (orange), B3LYP//PCM(DCM) (rot), MPW1K//Gasphase (hellgrün), MPW1K//PCM(DCM) (dunkelgrün), M06-2X//Gasphase (hellblau) und M06-2X//Gasphase (dunkelblau). Die Berechnungen wurden jeweils mit dem Basissatz 6-311G(d,p) durchgeführt.

In Analogie zu den Minima von Motor **1** zeigen die optimierten Übergangszustände die die *Z* Isomere verbinden ebenfalls wenig strukturelle Abweichung zueinander. Dieser Sachverhalt steht in starkem Kontrast zur strukturellen Abweichung der Übergangszustände, die die *E* Isomere verbinden. Hierbei sind Lageveränderungen der Methyl-Gruppen des Fünfrings und der Fünfring-Pucker des Sulfoxids die prägnantesten Unterschiede. Die Struktur ist, abhängig von der Methode, mehr oder weniger Planar. Dabei zeigen die Strukturen die mit den B3LYP Methoden und der M06-2X//DCM Methode optimiert wurden, die größten Ähnlichkeiten. Die Gemeinsamkeiten beziehungsweise Unterschiede korrelieren in keiner klaren Linie mit der berechneten freien Aktivierungsenthalpie.

#### 4.4.2 Korrelation von Optimierungsmethode und Struktur von Motor (2)

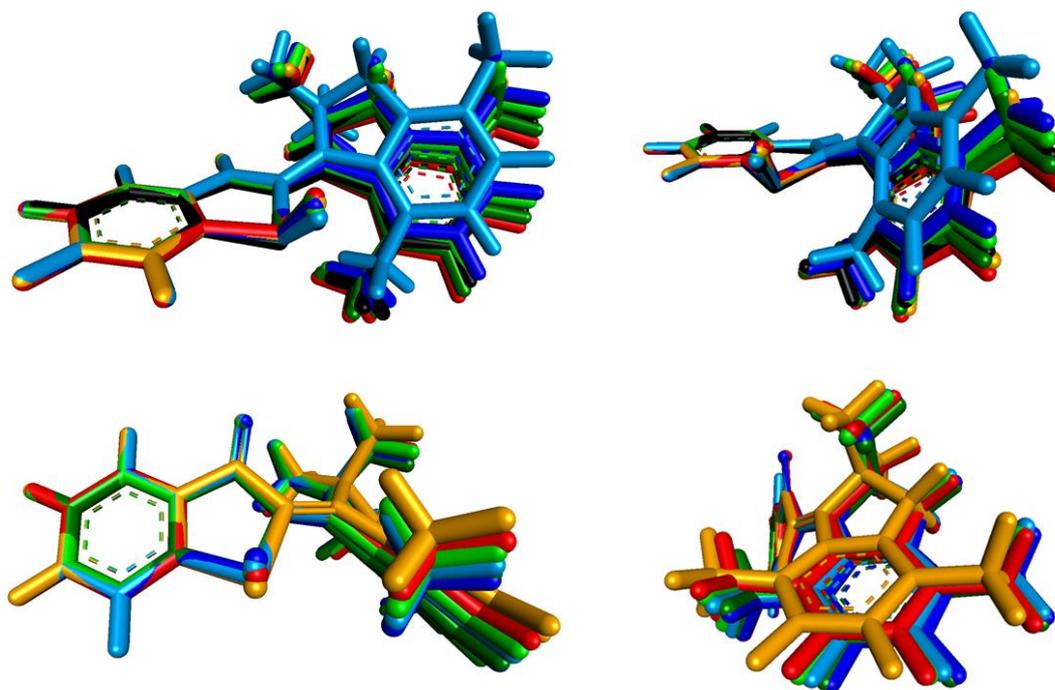


Abbildung 40: Überlagerung berechneter Strukturen der *Z* Isomere von Motor **2**. Das *Z*-(*S*)-(*P*) Isomer (oben) wurde zusätzlich mit der entsprechenden Kristallstruktur (schwarz) verglichen. Vom *Z*-(*S*)-(*M*) Isomer konnte keine Kristallstruktur erhalten werden. Verglichen wurden die Methoden B3LYP//Gasphase (orange), B3LYP//PCM(DCM) (rot), MPW1K//Gasphase (hellgrün), MPW1K//PCM(DCM) (dunkelgrün), M06-2X//Gasphase (hellblau) und M06-2X//Gasphase (dunkelblau). Die Berechnungen wurden jeweils mit dem Basissatz 6-311G(d,p) durchgeführt.

Anders als bei den *Z* Isomeren von Motor **1** festgestellt, sind die strukturellen Unterschiede für die *Z* Isomere von Motor **2** etwas stärker ausgeprägt. Auch hier sind die Veränderungen der Geometrien abhängig von der Methode auf die Beschreibung des Fünfring-Puckers des Sulfoxids zurückzuführen. Diese resultieren in stärker oder schwächer ausgeprägten Helices. Analog den optimierten Geometrien von *Z*-(*S*)-(*M*)-**1** bilden die Extrema für Motor **2** die Methoden MPW1K//PCM(DCM) (dunkelgrün, starker Pucker) und B3LYP//Gasphase (orange, planar).

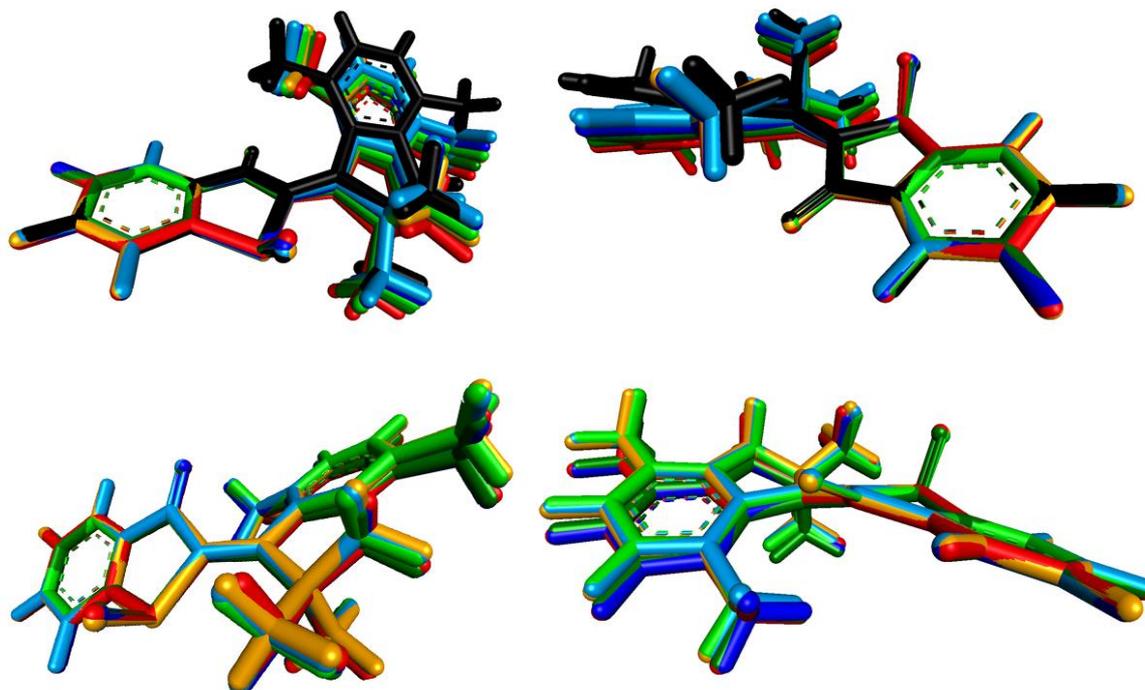


Abbildung 41: Überlagerung berechneter Strukturen der *E* Isomere von Motor **2**. Das *E*-(*S*)-(*P*) Isomer (oben) wurde zusätzlich mit der entsprechenden Kristallstruktur (schwarz) verglichen. Vom *E*-(*S*)-(*M*) Isomer konnte keine Kristallstruktur erhalten werden. Verglichen wurden die Methoden B3LYP//Gasphase (orange), B3LYP//PCM(DCM) (rot), MPW1K//Gasphase (hellgrün), MPW1K//PCM(DCM) (dunkelgrün), M06-2X//Gasphase (hellblau) und M06-2X//Gasphase (dunkelblau). Die Berechnungen wurden jeweils mit dem Basissatz 6-311G(d,p) durchgeführt.

Ähnlich der Beschreibung der strukturellen Unterschiede von Motor *E*-1 kann im Fall der *E*-2 Isomere kein bedeutender struktureller Unterschied festgestellt werden. Auch hier ist der Unterschied der berechneten Geometrien (orange, rot, hell/dunkelgrün und hell/dunkelblau) zu der der Kristallstruktur (schwarz) größer, als der zu den berechneten Geometrien untereinander. Die Helices des thermodynamisch stabilen *E*-(*S*)-(*P*) Isomers ist Analog zu Motor **1** methodenabhängig deutlich ausgeprägt.

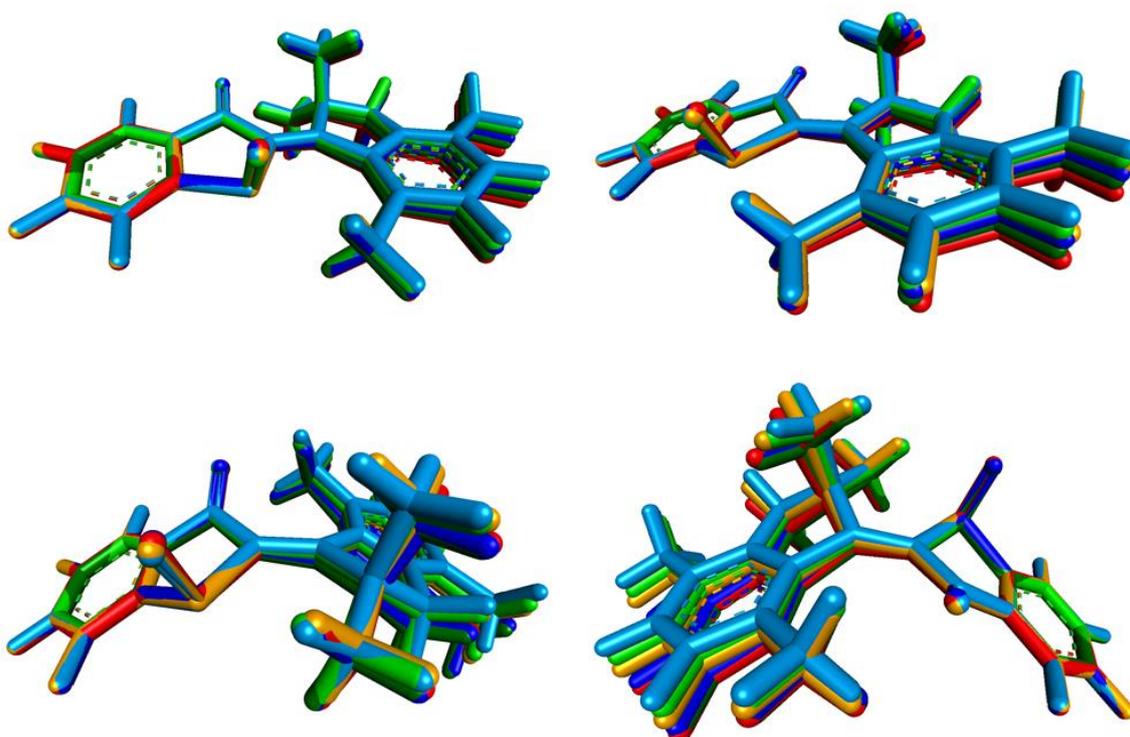


Abbildung 42: Überlagerung berechneter Strukturen der Übergangszustandsstrukturen von Motor 2. Gezeigt sind der *Z*-Übergangszustand (oben) und der *E*-Übergangszustand (unten). Verglichen wurden die Methoden B3LYP//Gasphase (orange), B3LYP//PCM(DCM) (rot), MPW1K//Gasphase (hellgrün), MPW1K//PCM(DCM) (dunkelgrün), M06-2X//Gasphase (hellblau) und M06-2X//Gasphase (dunkelblau). Die Berechnungen wurden jeweils mit dem Basissatz 6-311G(d,p) durchgeführt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass vor allem der Fünfring-Pucker des Sulfoxids sowie die daraus resultierende Ausprägung der Helix innerhalb der Methoden unterschiedlich beschrieben wird. Eine Korrelation zwischen Struktur und Energie kann jedoch nicht mit Sicherheit getroffen werden.

### 4.4.3 Korrelation von Optimierungsmethode und Struktur von Motor (3)

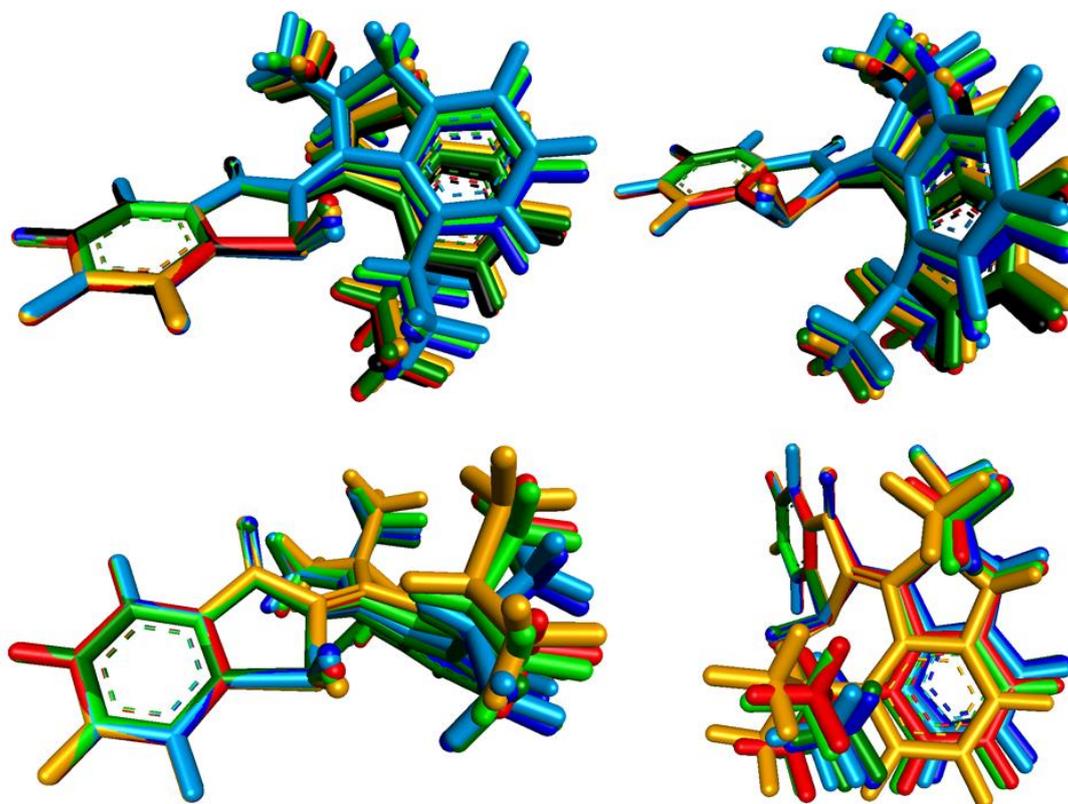


Abbildung 43: Überlagerung berechneter Strukturen der *Z* Isomere von Motor **3**. Das *Z*-(*S*)-(*P*) Isomer (oben) wurde zusätzlich mit der entsprechenden Kristallstruktur (schwarz) verglichen. Vom *Z*-(*S*)-(*M*) Isomer konnte keine Kristallstruktur erhalten werden. Verglichen wurden die Methoden B3LYP//Gasphase (orange), B3LYP//PCM(DCM) (rot), MPW1K//Gasphase (hellgrün), MPW1K//PCM(DCM) (dunkelgrün), M06-2X//Gasphase (hellblau) und M06-2X//Gasphase (dunkelblau). Die Berechnungen wurden jeweils mit dem Basissatz 6-311G(d,p) durchgeführt.

Die Darstellung der *Z* Isomere des Motorsystems **3** in Abbildung 43 ist in die *Z*-(*S*)-(*P*) Isomere (oben) und *Z*-(*S*)-(*M*) Isomere (unten) untergliedert. Zur besseren Übersicht wurden zwei unterschiedliche Darstellungen gewählt (je links und rechts). Da nur von den thermodynamisch stabilen Isomeren *Z*-(*S*)-(*P*) und *E*-(*S*)-(*P*) eine Kristallstruktur erhalten werden konnte, sind die Darstellungen hierfür um eine Struktur (schwarz) an den jeweiligen Positionen (Abbildung 43 und Abbildung 44 jeweils oben) erweitert. Bei der Betrachtung des thermodynamisch stabilen *Z*-(*S*)-(*P*) Isomers fällt vor allem der strukturelle Unterschied der mit der MPW1K//Gasphase Methode und dem M06-2X Funktional berechneten Geometrie auf. Dieser wird zu einem Großteil durch den Pucker des Fünfrings des Sulfoxid-Abschnitts verursacht. Die mit den weiteren angegebenen Methoden berechneten Strukturen ähneln sich sowohl untereinander, als auch der erhaltenen Kristallstruktur des Isomers. Etwas geringfügiger fällt der Unterschied bei der Struktur des *Z*-(*S*)-(*M*) Isomers aus. Hier ist ebenfalls der Pucker des genannten Fünfrings

maßgeblich an der Strukturgebung beteiligt. Abhängig von der Methode wird dieser mehr oder weniger planar optimiert. Die Extrema bilden hierbei die Methoden MPW1K//PCM(DCM) (dunkelgrün, starker Pucker) und B3LYP//Gasphase (orange, planar).

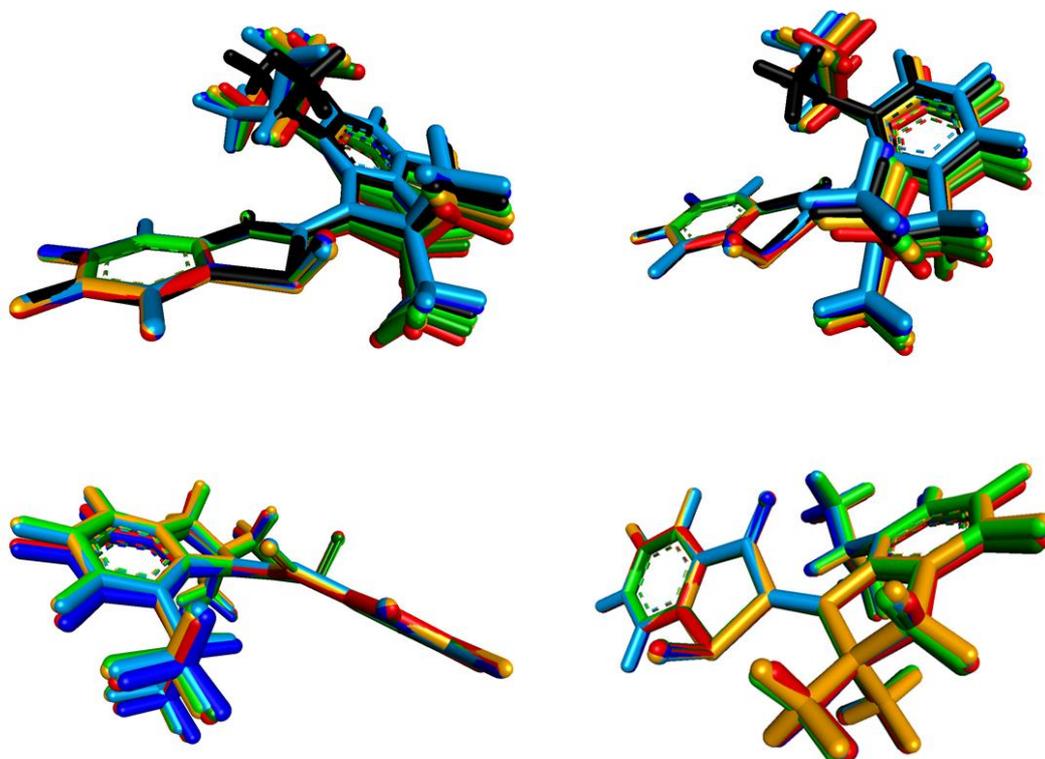


Abbildung 44: Überlagerung berechneter Strukturen der *E* Isomere von Motor **3**. Das *E*-(*S*)-(*P*) Isomer (oben) wurde zusätzlich mit der entsprechenden Kristallstruktur (schwarz) verglichen. Vom *E*-(*S*)-(*M*) Isomer konnte keine Kristallstruktur erhalten werden. Verglichen wurden die Methoden B3LYP//Gasphase (orange), B3LYP//PCM(DCM) (rot), MPW1K//Gasphase (hellgrün), MPW1K//PCM(DCM) (dunkelgrün), M06-2X//Gasphase (hellblau) und M06-2X//Gasphase (dunkelblau). Die Berechnungen wurden jeweils mit dem Basissatz 6-311G(d,p) durchgeführt.

Bei der Betrachtung der *E* Isomere von Motor **3** fallen die strukturellen Unterschiede deutlich schwächer aus. Abgesehen von der Drehung der *iso*-Propyl-Gruppe in der Kristallstruktur (Abbildung 44 oben) kann kaum ein nennenswerter Unterschied der Geometrien in Abhängigkeit der Methode festgestellt werden.

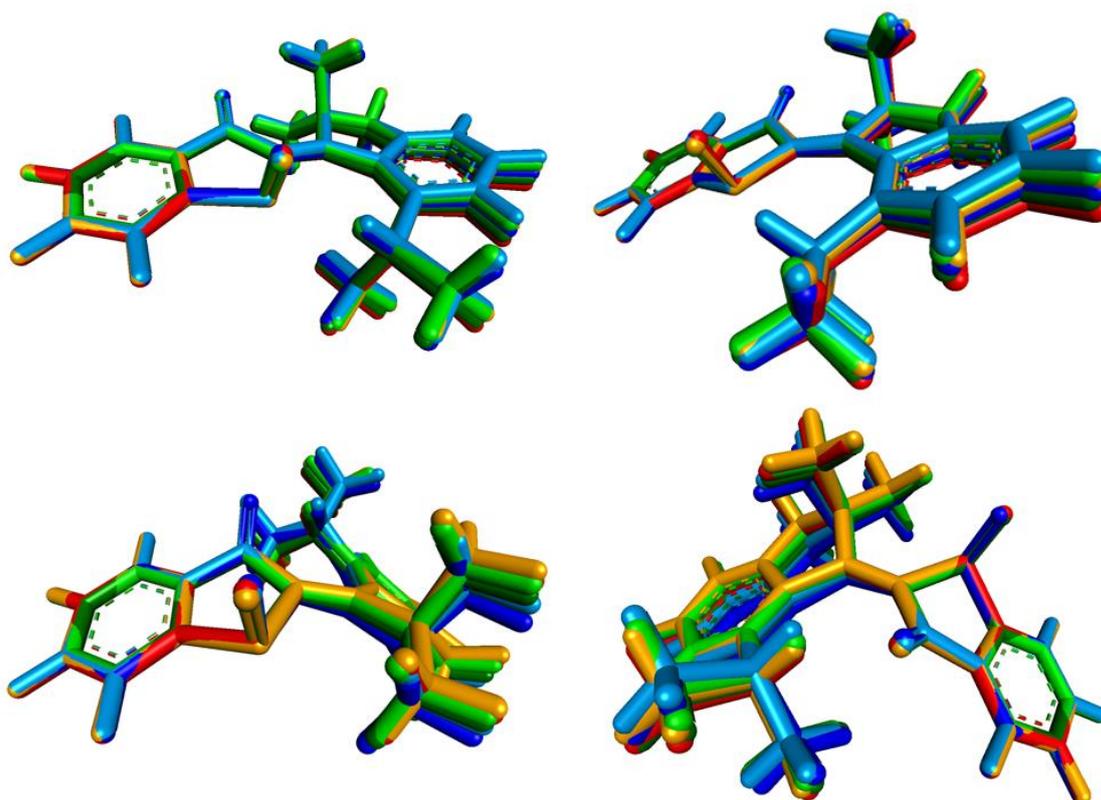


Abbildung 45: Überlagerung berechneter Strukturen der Übergangszustandsstrukturen von Motor **3**. Gezeigt sind der *Z*-Übergangszustand (oben) und der *E*-Übergangszustand (unten). Verglichen wurden die Methoden B3LYP//Gasphase (orange), B3LYP//PCM(DCM) (rot), MPW1K//Gasphase (hellgrün), MPW1K//PCM(DCM) (dunkelgrün), M06-2X//Gasphase (hellblau) und M06-2X//Gasphase (dunkelblau). Die Berechnungen wurden jeweils mit dem Basissatz 6-311G(d,p) durchgeführt.

Auch für die *Z* Isomere von Motor **3** ist abgesehen von den Fünfring Puckern kein wesentlicher Unterschied zu verzeichnen.

Auf eine Diskussion der Übergangszustand Strukturen wird verzichtet, da sie durch die nachfolgenden Analysen wie  $^1\text{H}$  NMR- sowie UV/Vis Spektroskopie nicht nachgewiesen werden können. Über Röntgenstrukturanalyse kann ebenfalls kein Anhaltspunkt zur Struktur der Übergangszustände erhalten werden.

## **4.5 Korrelation von Optimierungsmethode und berechneten <sup>1</sup>H NMR Verschiebungen am Beispiel der Motoren (1) bis (3)**

Die Genauigkeit struktureller Parameter kann quantenchemisch auf vielerlei Arten bestimmt werden. Eine Möglichkeit ist beispielsweise der Vergleich einer auf DFT Niveau berechneten Struktur mit der gleichen Struktur, die auf einem möglichst exakten Niveau optimiert wurde. Häufig verwendet man hierfür Referenzstrukturen, die auf dem CCSD(T) Niveau mit einem relativ vollständigen Basissatz wie *cc*-pVQZ optimiert wurde. Bei der Verwendung dieser Methode ist die Molekülgröße ein limitierender Faktor, weshalb sie eher für kleine Moleküle mit wenigen Schweratomen (größer als Helium) eingesetzt werden kann. Neben dieser Methode ist der Vergleich von quantenchemischen Strukturen mit erhaltenen Kristallstrukturen möglich. Auch diese Option ist in ihrer Anwendung sehr limitiert, da nur thermodynamisch stabile Zustände kristallisiert und verglichen werden können. Zudem erhält man keinerlei Bezug zur Struktur in kondensierter Phase. Die strukturelle Analyse von Molekülen in Lösung geschieht in der Mehrzahl der Fälle mit <sup>1</sup>H NMR (seltener mit UV/Vis Methoden). Sowohl NMR Verschiebungen als auch UV/Vis Absorptionen lassen sich quantenchemisch berechnen. Hierbei geben vor allem NMR Spektren einen guten Hinweis auf strukturelle Parameter, während UV/Vis Spektren indirekt, über den Vergleich mit experimentell ermittelten Spektren Rückschlüsse auf die generelle Struktur ziehen lassen.

Im folgenden Abschnitt soll zunächst auf die <sup>1</sup>H-NMR Untersuchungen der Motoren **1** bis **3** eingegangen werden. Hierbei wurden repräsentativ die Strukturen der Minima zweier Optimierungsmethoden verwendet. Bei der ersten Methode handelt es sich um MPW1K/6-311G(d,p)//Gasphase, die im Schnitt die experimentell ermittelten Reaktionsenthalpien der thermodynamisch globalen Minima am besten widerspiegelt (vgl. Kapitel 4.3). Die zweite Methode ist B3LYP/6-311G(d,p)//PCM(DCM). Innerhalb dieser Methode wurden die Reaktionsenthalpien der thermodynamisch globalen Minima zum Teil drastisch unterschätzt (vgl. Kapitel 4.3). Für alle Molekül Geometrien wurden die chemischen Abschirmungstensoren mit drei Methoden in zwei Variationen berechnet (die Berechnung erfolgte jeweils mit dem „Ursprung beinhaltende Atom Orbitale“ (GIAO, *engl.*: *gauge independent atomic orbitals*) Formalismus).

Die Berechnungen der Abschirmungstensoren erfolgten somit:

1. mit dem jeweiligen Funktional, mit dem die Geometrie optimiert wurde (respektive MPW1K, B3LYP oder M06-2X) und dem Basissatz 6-311++G(d,p) (**M1.1**)
2. B97-2/6-311++G(d,p) (**M1.2**)
3. PBE/6-311++G(d,p) (**M1.3**)
4. Die Berechnung mit den in 1. - 3. Genannten Methoden mit und ohne Berücksichtigung von Kontinuumslösemittel Effekten bei der Berechnung der Abschirmungstensoren. (**M2.1** bis **M2.3** analog der Nummerierung der ersten drei Methoden)

Methode 1 wurde gewählt um zu überprüfen, ob eine konsistente Wahl der Methodik einen Effekt bei der Berechnung der chemischen Verschiebungen erzielt. Methoden 2 und 3 wurden bereits in einem NMR Benchmark der Gruppe von *Prof. Ochsenfeld*<sup>[216]</sup> untersucht und gaben jeweils sehr unterschiedliche Ergebnisse. Hierbei galt besonders das B97-2 Funktional als sehr robust und lieferte durchgängig niedrige Standardabweichungen, während mit dem PBE Funktional eher schlechtere Ergebnisse erzielt wurden.

Aus den Abschirmungstensoren konnten nach (Gl. 30) Kapitel 11.2.5 die chemischen Verschiebungen erhalten werden. Die Ergebnisse wurden nach einer Fehleranalyse die mithilfe der Gleichungen (Gl. 25) bis (Gl. 28) beurteilt.

$$\Delta\delta_A = \delta_A - \delta_A^{exp} \quad (\text{Gl. 25})$$

$$MSD = \frac{1}{N} \sum_A^N \Delta\delta_A \quad (\text{Gl. 26})$$

$$MAD = \frac{1}{N} \sum_A^N |\Delta\delta_A| \quad (\text{Gl. 27})$$

$$STD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_A^N (MSD - \Delta\delta_A)^2} \quad (\text{Gl. 28})$$

Der Index *A* steht hierbei für den Index einzelner Verschiebungen.

Die Fehlergrößen MSD (Gl. 26), MAD (Gl. 27) und STD (Gl. 28) wurden für folgende Kombinationen mit jeder einzelnen Rechnungsmethode berechnet:

- Die Gesamtheit der Isomere eines Motorsystems
- Die Gesamtheit der aromatischen Protonen jedes einzelnen Isomers
- Die Gesamtheit der aliphatischen Protonen jedes einzelnen Isomers

- Jedes Isomer für sich

Aus dieser detaillierten Unterteilung der Fehlergrößenberechnung kann eine Einschätzung erhalten werden, welche Methode die chemischen Strukturen beziehungsweise die gemessenen  $^1\text{H}$  NMR Spektren am besten repräsentiert. Bei kleineren Wertemengen ist die Streuung der Ergebnisse voraussichtlich hoch und sollte deswegen nur als ungefähres Richtmaß interpretiert werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Nennung des verwendeten Basissatz in der Interpretation der Ergebnisse ausgelassen. Die Ergebnisse beziehen sich jeweils auf optimierte Geometrien mit einem 6-311G(d,p) Basissatz und einer NMR Methode mit dem 6-311++G(d,p) Basissatz.

### 4.5.1 Korrelation von Optimierungsmethode und experimenteller Übereinstimmung berechneter $^1\text{H}$ NMR Verschiebungen der Gesamtheit der Motorisomere von Motor (1) bis (3)

Die Betrachtung der drei berechneten Fehlergrößen in Bezug auf die einzelnen Isomere und verwendeten Methoden liefern zunächst einen groben Überblick. Hieraus lässt sich abschätzen, welche Methode welche Fehlerpotentiale bergen.

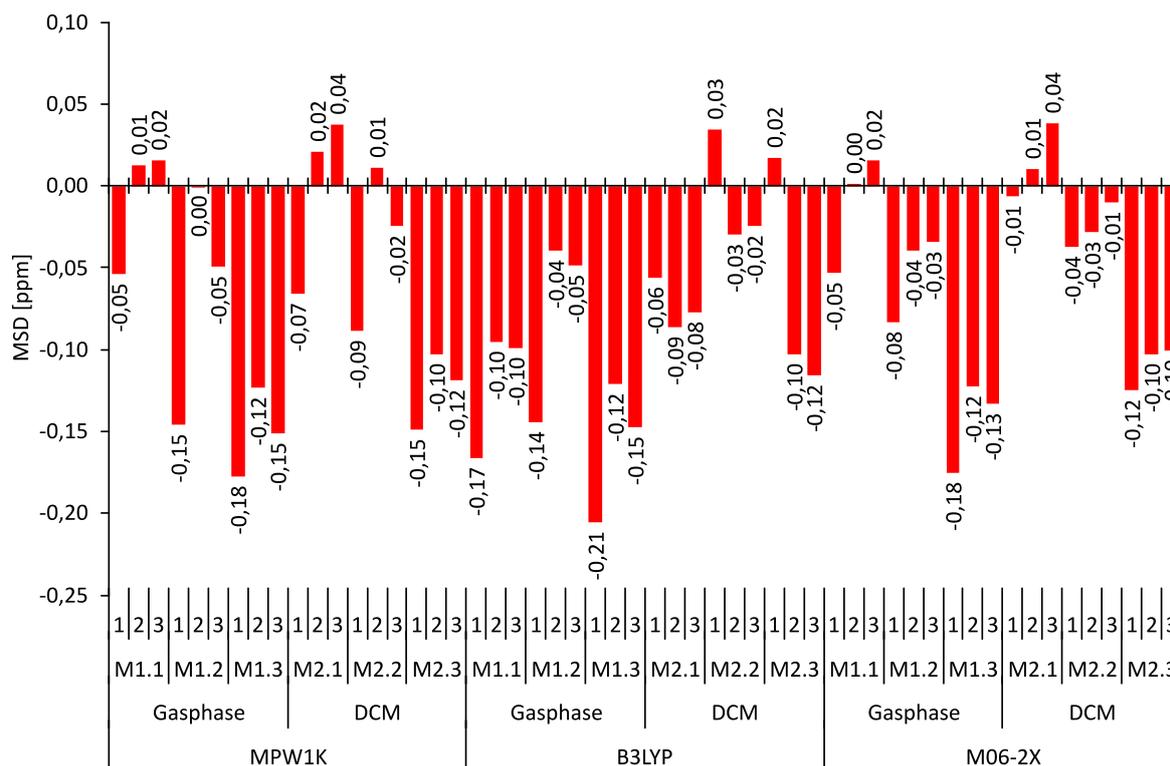


Abbildung 46: MSD aller berechneten Verschiebungen mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5 Kürzeln für Motor 1 bis 3. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

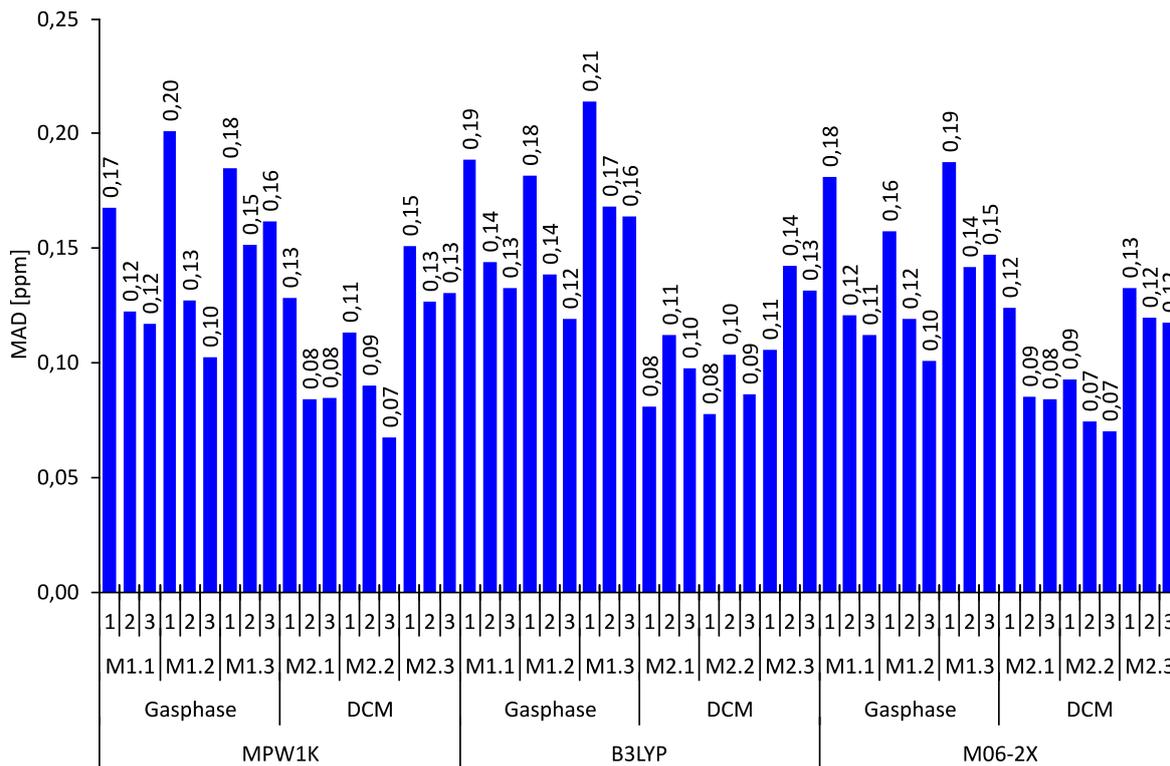


Abbildung 47: MAD aller berechneten Verschiebungen mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5 Kürzeln für Motor 1 bis 3. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

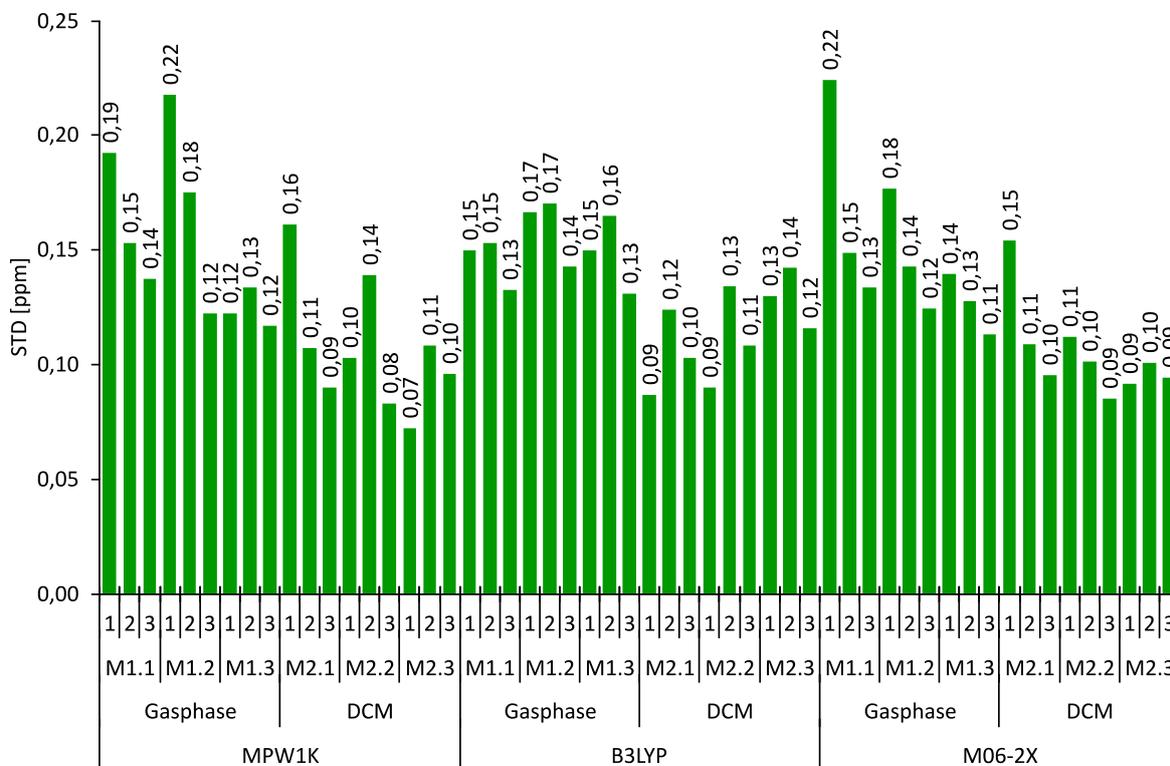


Abbildung 48: STD aller berechneten Verschiebungen mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5 Kürzeln für Motor 1 bis 3. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

Zunächst zeigt Abbildung 46, dass in der Mehrzahl der Methodenkombinationen die chemischen Verschiebungen der  $^1\text{H}$  NMR Signale unterschätzt werden. Durch Einführung eines Kontinuumslösemittel Effekts (hier am Beispiel von DCM gezeigt) kann dieses Verhalten geringfügig kompensiert werden. Durch die Kompensation wechselt in einigen Beispielen die mittlere vorzeichenbehaftete Abweichung ihr Vorzeichen. Dieser kompensierende Effekt macht sich ebenfalls bei der mittleren absoluten Abweichung bemerkbar. Hierbei sinkt der Fehler bei Einführung des Kontinuumslösemittels unabhängig von der Methode. In allen Methoden-Triplets für die Berechnungen der chemischen Verschiebung auf Basis der genannten Geometrien schneiden die des Motors **1** am schlechtesten ab. Geometrien, die mit dem B3LYP Funktional erhalten wurden divergieren in diesem Zusammenhang. Werden die chemischen Verschiebungen, unter Vernachlässigung des Kontinuumslösemittels berechnet, weichen analog der genannten Fälle die Verschiebungen von Motor **1** am stärksten ab. Wird der Kontinuumslösemittel Effekt jedoch berücksichtigt, erweisen sich die berechneten Protonen Verschiebungen des Motors **1** sogar als jene mit dem geringsten Fehler. Methodenunabhängig weisen die Motoren **2** und **3** ähnliche Abweichungen auf. Diese beschriebene Korrelation lässt folgende Vermutung zu:

Bei Motor **1** handelt es sich um den einzigen der betrachteten Motoren, der  $\pi$ -Donor Substituenten am Rotorabschnitt besitzt. Diese können beispielweise auch einen weitreichenden, nicht-kovalenten Effekt bei der Interaktion mit dem Sulfoxid oder Carbonyl bewirken, welche unter Umständen in Strukturverzerrungen resultieren. Nachdem es sich bei Motor **1** um das System mit der geringsten sterischen Hinderung zwischen Rotor und Stator handelt, kann ausgeschlossen werden, dass die Strukturverzerrung einen entsprechenden Hintergrund trägt, da sonst die Reihenfolge der Fehlerqualität Motor **3**, **2** und **1** sein müsste. Hinreichend untermauert werden kann die These jedoch durch einen Vergleich der chemischen  $^1\text{H}$  Verschiebungen einzelner Isomere.

Die Einführung des Kontinuumslösemittels führt wie Abbildung 46 und Abbildung 47 zeigt nicht nur zu einer Verringerung des absoluten Fehlers. Die Verbesserung der Vorhersage chemischer Verschiebung der  $^1\text{H}$  Signale kann zusätzlich in der Standardabweichung (Abbildung 48) gezeigt werden. Nennenswert ist hierbei, dass die Standardabweichung, des zur Berechnung der Abschirmungen verwendeten PBE Funktionals innerhalb der Methodentriplets fast immer am geringsten ist. Dies ist insofern bemerkenswert, da der absolute Fehler der mit diesem Funktional berechneten Verschiebungen unter gleichen Bedingungen der jeweils höchste ist. Es könnte demnach unter Verwendung eines empirisch ermittelten Ausgleichsfaktors möglich sein, unter geringem Berechnungsaufwand gute Werte mit geringer

Streuung abzuschätzen. Diese Überlegung hat einen relativ großen Vorteil den anderen Methoden gegenüber. Die Funktionale MPW1K, B3LYP M06-2X und B97-2 sind jeweils in die Kategorie der Hybrid-Funktionale einzuordnen, während es sich bei dem PBE Funktional um ein reines (GGA) Funktional, also um ein Funktional ohne exakten Hartree-Fock-Austausch handelt. Zwar sind Hybridfunktionale durch ihren „Sprossenplatz auf der Jakobsleiter“ einigen anderen Funktionaltypen qualitativ überlegen,<sup>[217,218]</sup> bringen jedoch den Nachteil der Auswertung der Austausch-Matrix und das einhergehende Skalenverhalten der Berechnung mit sich. Entsprechend ist es schwierig für diese Funktionale viele bereits bekannte Beschleunigungsmethoden wie Auflösung der Identität (RI) oder Multipol basierte Methoden anzuwenden, wie sie für die Coulomb-Anteile der Zwei-Elektronen-Wechselwirkung verwendet werden. Für besonders große Systeme ist demnach die Berechnung der Abschirmungstensoren mit exakten Methoden nur schwer realisierbar oder ist mit großem Zeitaufwand verbunden. Hierfür könnte sich die Anwendung eines reinen Funktionals wie PBE eignen, da dieses nicht den Restriktionen der Hybridfunktionale unterliegt und entsprechende Beschleunigungsmethoden angewandt werden können. Dieser Anwendungsbezug ist jedoch nicht Teil weiterer Bestrebungen innerhalb dieser Arbeit.

Ziel war es, im Weiteren die Fehlerherkunft der Verschiebungen genauer zu untersuchen. Aufgrund dessen wurde im folgenden Abschnitt eine Unterscheidung zwischen aromatischen und aliphatischen Protonenverschiebungen durchgeführt.

#### **4.5.2 Korrelation von Optimierungsmethode und berechneten <sup>1</sup>H NMR Verschiebungen mit Unterscheidung von aromatischen und aliphatischen Protonen**

Zunächst zeigt sich, dass bis auf zwei Ausnahmen, die Verschiebungen für die aromatischen Protonen (Abbildung 49) stets unterschätzt werden. Im Zusammenspiel mit den aliphatischen Protonen (Abbildung 50), deren Verschiebung methodenabhängig über- oder unterschätzt wird, ergibt sich vor allem für die Berechnung der <sup>1</sup>H NMR Verschiebungen mit dem B97-2 Funktional eine Fehlerkompensation.

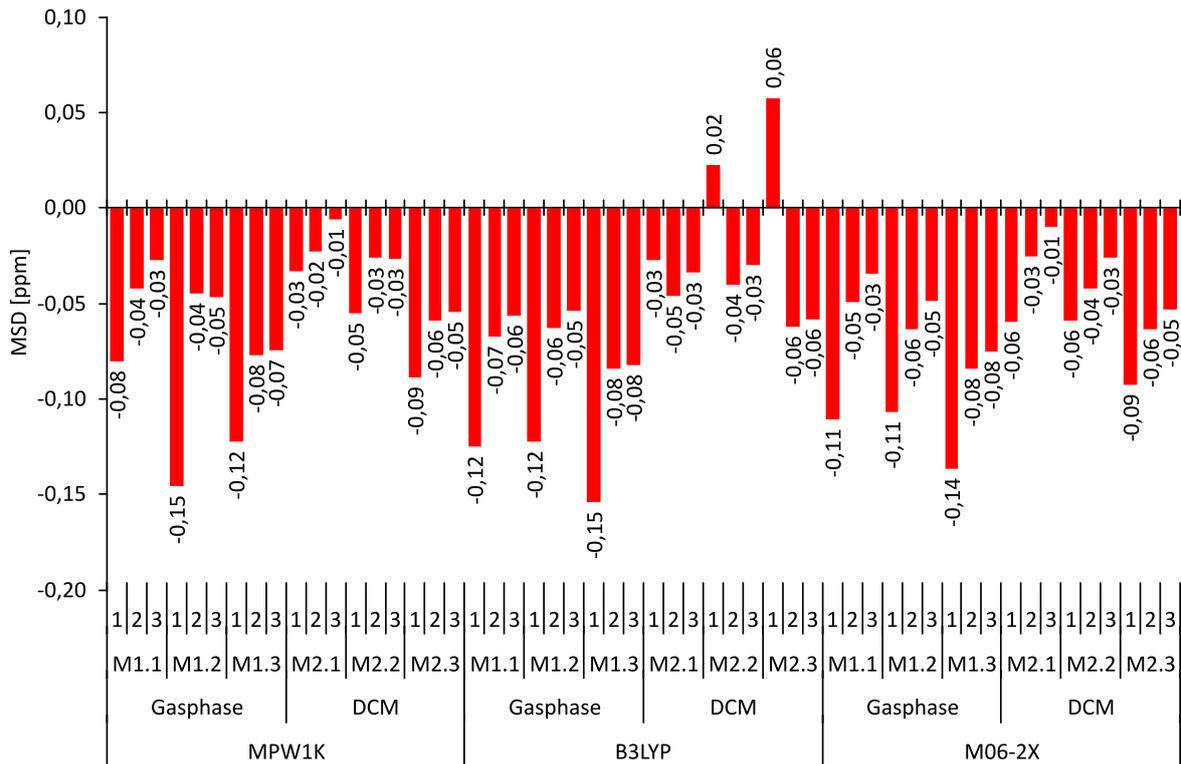


Abbildung 49: MSD der berechneten Verschiebungen aromatischer Protonen mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5 und Kürzeln für Motor 1 bis 3. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

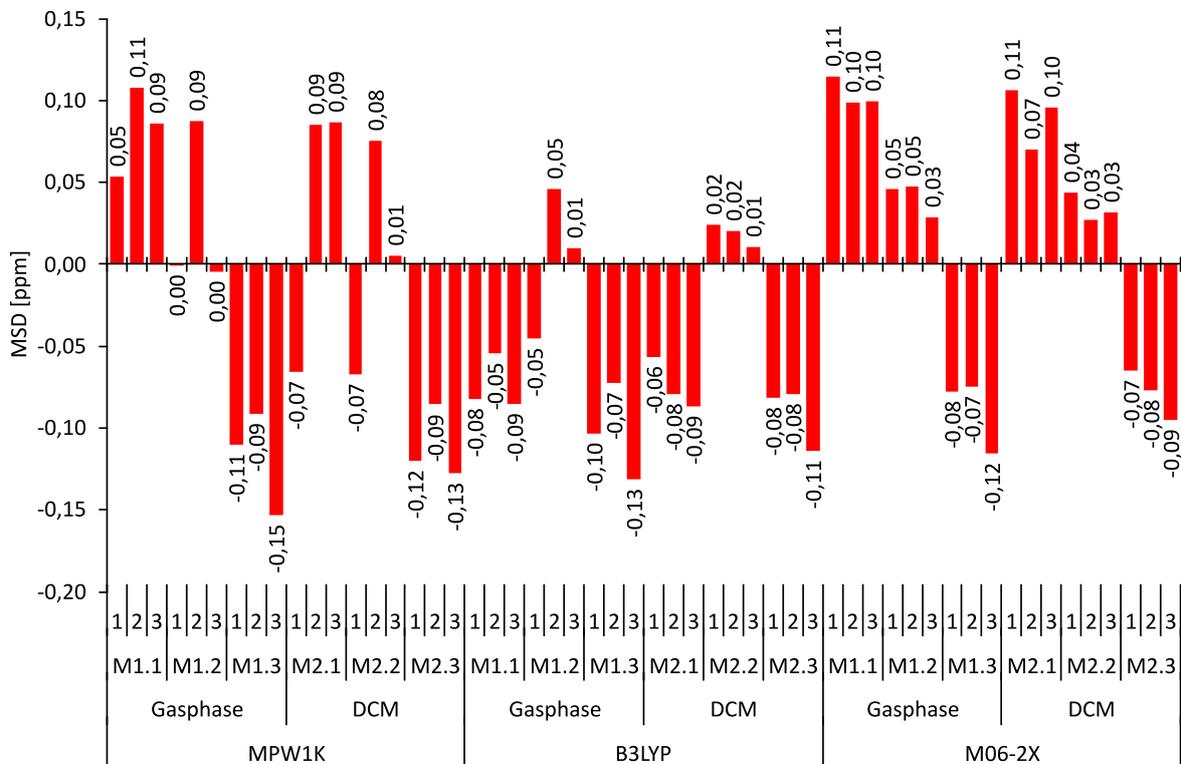


Abbildung 50: MSD der berechneten Verschiebungen aliphatischer Protonen mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5 und Kürzeln für Motor 1 bis 3. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

Die generelle Qualität der mit B97-2 Funktional berechneten Werte gepaart mit vereinzelt Fehlerkompensationen erklärt den geringen vorzeichenbehafteten Fehler dieser Methodenkombination. Eine zusätzliche Auffälligkeit ist das Verbesserungsverhalten bei Einführung des Kontinuumlösemittels. Hier zeigt sich, dass vor allem die Verschiebungen der aromatischen Protonen betroffen sind und sich bei den aliphatischen Protonen meistens keine, nur eine geringe Verbesserung oder sogar eine Verschlechterung der Werte abzeichnet.

Wie Abbildung 52 zeigt, folgt die absolute Abweichung der chemischen Verschiebungen der aliphatischen Protonen, abgesehen von einer kleinen Verbesserung durch Einführung des Kontinuumlösemittels, keinem nachvollziehbaren Trend.

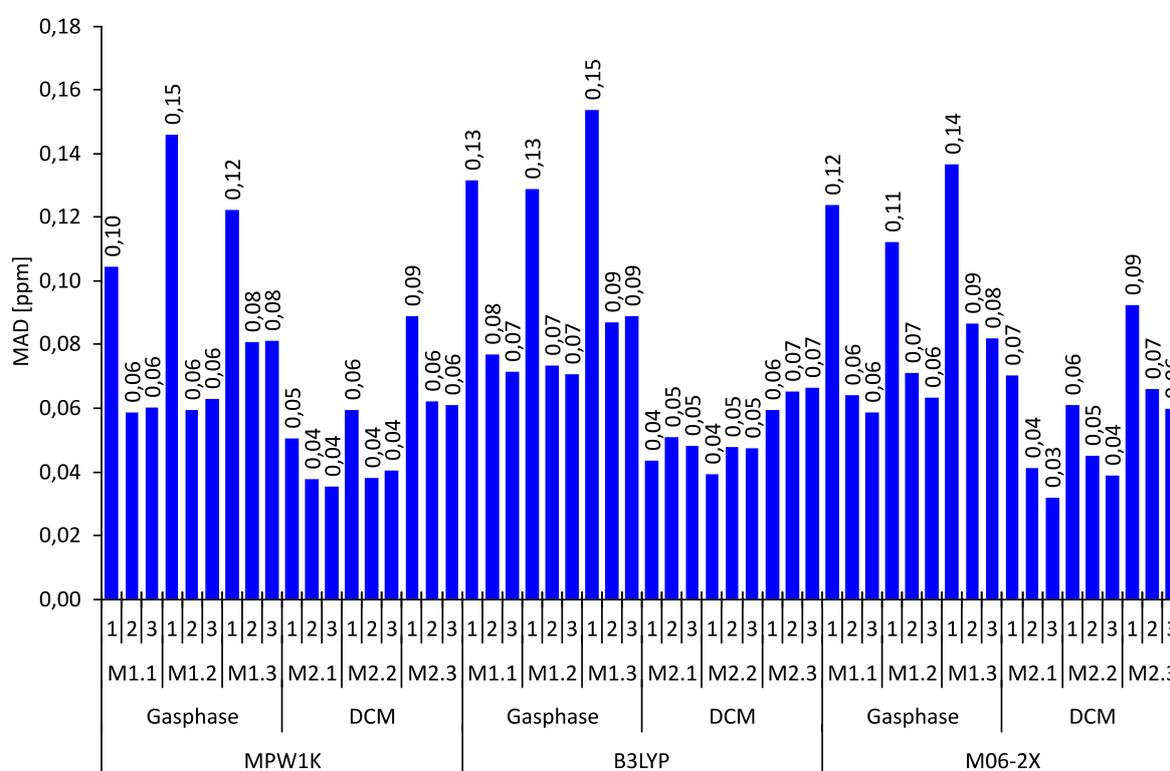


Abbildung 51: MAD der berechneten Verschiebungen aromatischer Protonen mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5 und Kürzeln für Motor **1** bis **3**. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

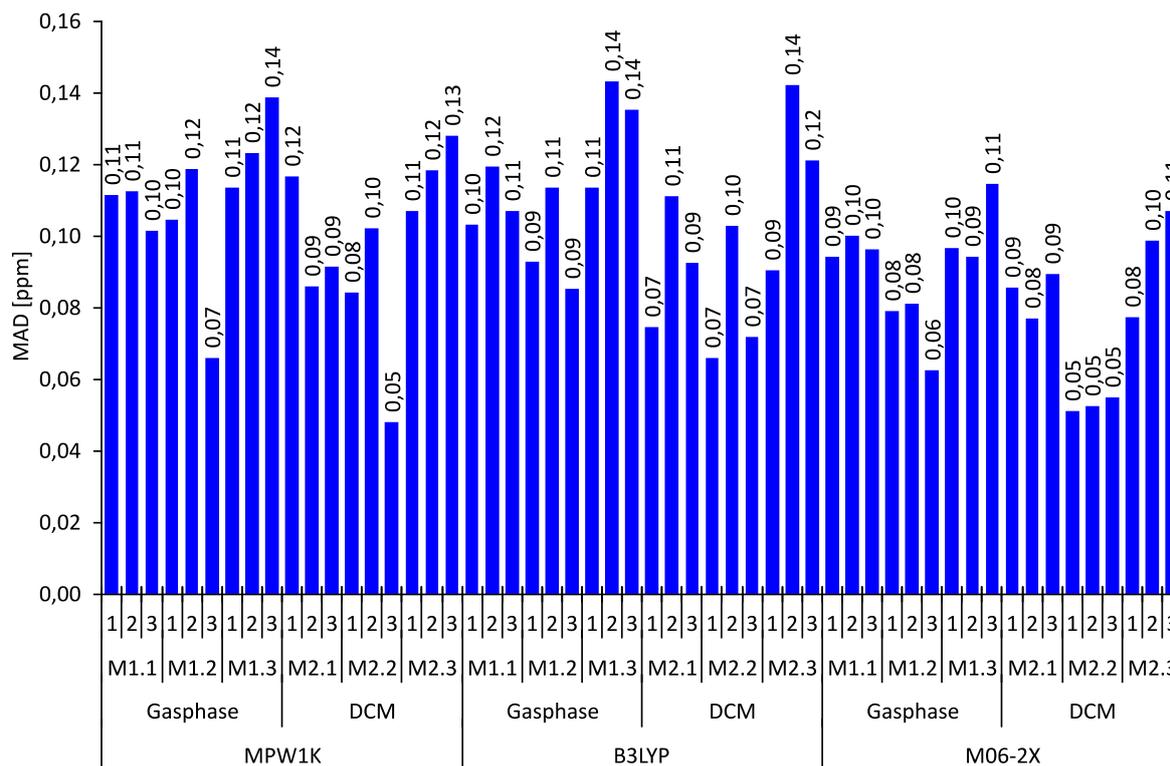


Abbildung 52: MAD der berechneten Verschiebungen aliphatischer Protonen mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5 und Kürzeln für Motor **1** bis **3**. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

Im Gegensatz hierzu zeigt die Methodenabhängigkeit der aromatischen Protonen-Verschiebungen (Abbildung 51) die Herkunft der Qualitätsunterschiede in Bezug auf Motor **1**. Der Fehler lässt sich den Berechnungen zufolge beinahe exklusiv auf die aromatischen Protonen zurückführen. Dies untermauert die These, dass es sich hierbei ausschließlich um einen elektronischen Effekt in Bezug auf das aromatische  $\pi$ -System handelt. Bei genauerer Betrachtung der MSD (Abbildung 49) erkennt man, dass vor allem die Verschiebungen aromatischer Protonen von Motor **1** stärker unterschätzt werden, als die der anderen Systeme. Dies bedeutet, dass die tatsächliche Abschirmung dieser Protonen höher ist als die berechneten. Dies ist ebenfalls auf den donierenden Effekt der Methoxy-Gruppen von Motor **1** zurückzuführen ist, welcher in den Berechnungen unterrepräsentiert ist.

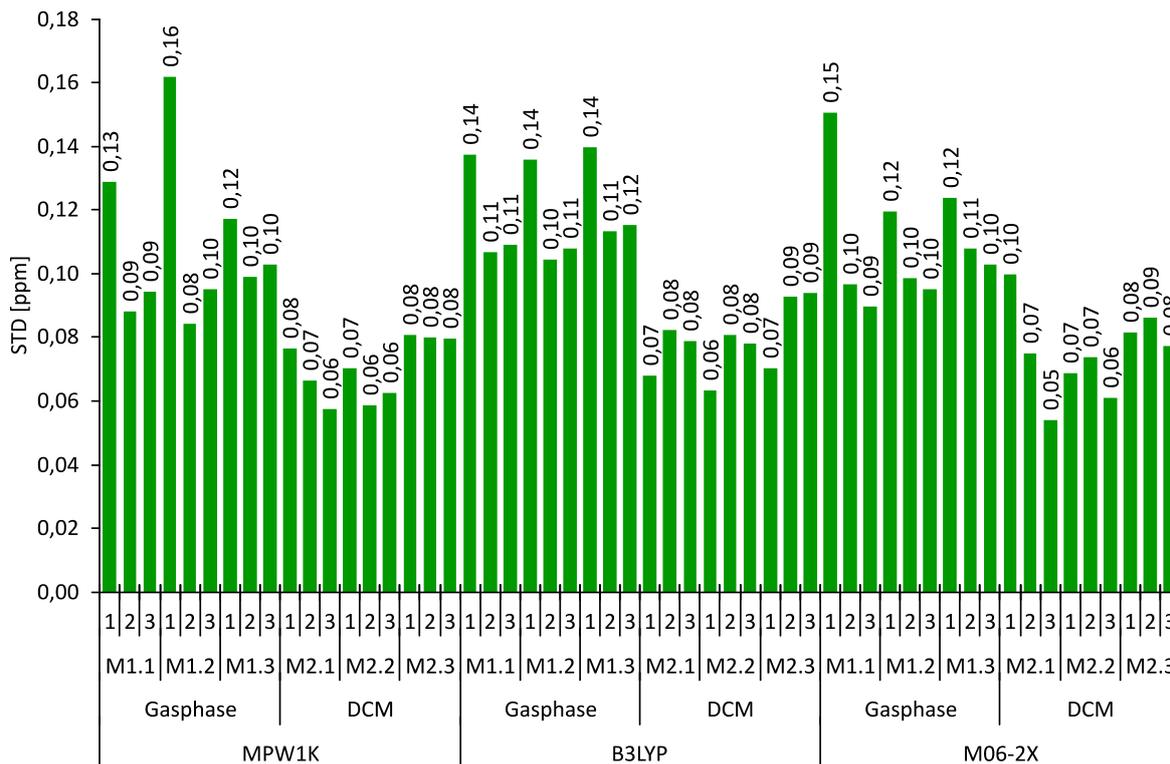


Abbildung 53: STD der berechneten Verschiebungen aromatischer Protonen mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5 und Kürzeln für Motor 1 bis 3. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

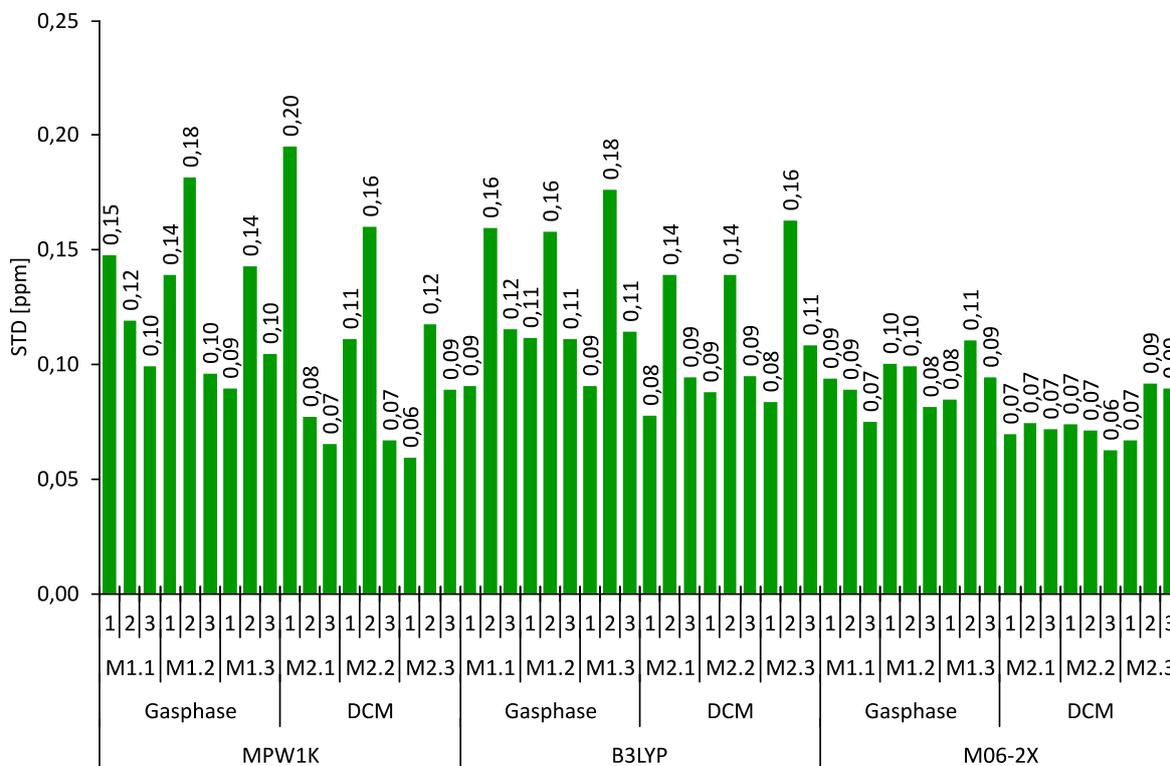


Abbildung 54: STD der berechneten Verschiebungen aliphatischer Protonen mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5 und Kürzeln für Motor 1 bis 3. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

Die Standardabweichung der Verschiebung aromatischer Protonen (Abbildung 53) stellt sich relativ homogen dar und zeigt nur vereinzelte starke Abweichungen innerhalb eines Methodentriplets. Analog zeigt auch die Standardabweichung eine Verringerung bei Verwendung eines Kontinuumlösemittels. Für die Standardabweichung der Verschiebung aliphatischer Protonen zeigt sich eine neue Besonderheit. Vor allem Strukturen von Motor **1** die mit dem MPW1K oder B3LYP Funktional optimiert wurden zeigen gegenüber den anderen Motorsystemen eine erhöhte Varianz der berechneten Abschirmungstensoren. Diese ist weitgehend methoden- und lösemittelunabhängig. Diese Besonderheit könnte in Zusammenhang mit der Qualität individueller Grundzustands-Geometrien stehen und wird entsprechend in den folgenden Abschnitten genauer untersucht. Interessanterweise tritt dieser Effekt bei Geometrien die auf Basis einer M06-2X Optimierung erhalten wurden nicht auf. Generell ist die Standardabweichung der berechneten Verschiebungen aliphatischer Protonen auf Basis der M06-2X optimierten Motorsysteme äußerst methodeninvariant.

#### **4.5.3 Korrelation von Optimierungsmethode und berechneten $^1\text{H}$ NMR Verschiebungen mit Unterscheidung der jeweiligen Isomere von Motor (1) bis (3)**

Entgegen der zu erwartenden Korrelation von Struktur und chemischen Verschiebungen und bei Berücksichtigung der ermittelten Energie der Strukturen, schneiden sowohl die auf dem B3LYP/6-311G(d,p)//PCM(DCM) als auch M06-2X/6-311G(d,p)//PCM(DCM) berechneten Strukturen, in Bezug auf deren Fehlerwerte, überraschend gut ab.

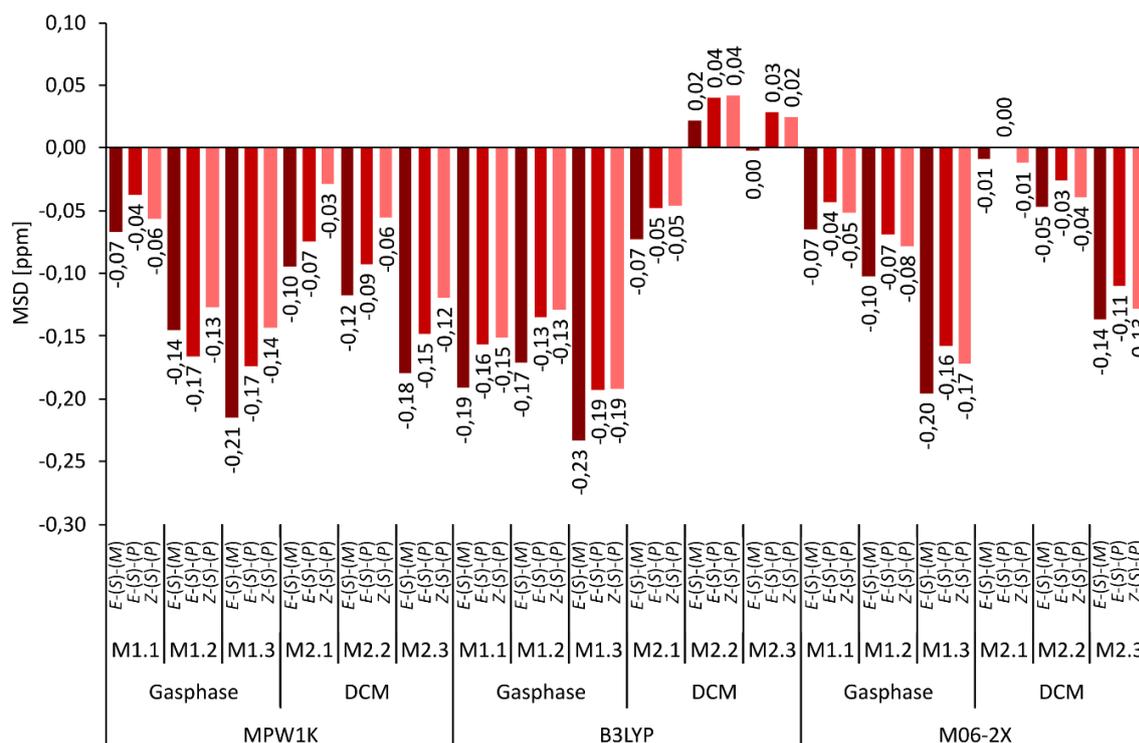


Abbildung 55: MSD der berechneten chemischen Verschiebungen aller Protonen der Isomere *E*-(*S*)-(*M*)-1, *E*-(*S*)-(*P*)-1 und *Z*-(*S*)-(*P*)-1 mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

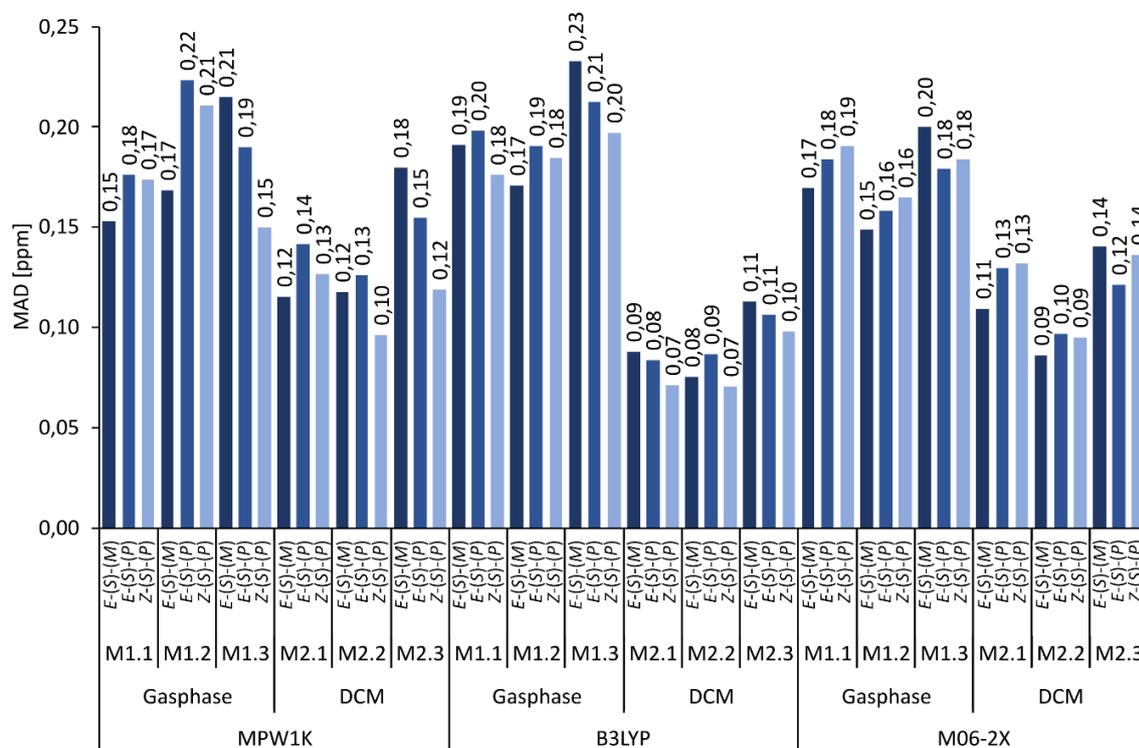


Abbildung 56: MAD der berechneten chemischen Verschiebungen aller Protonen der Isomere *E*-(*S*)-(*M*)-1, *E*-(*S*)-(*P*)-1 und *Z*-(*S*)-(*P*)-1 mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

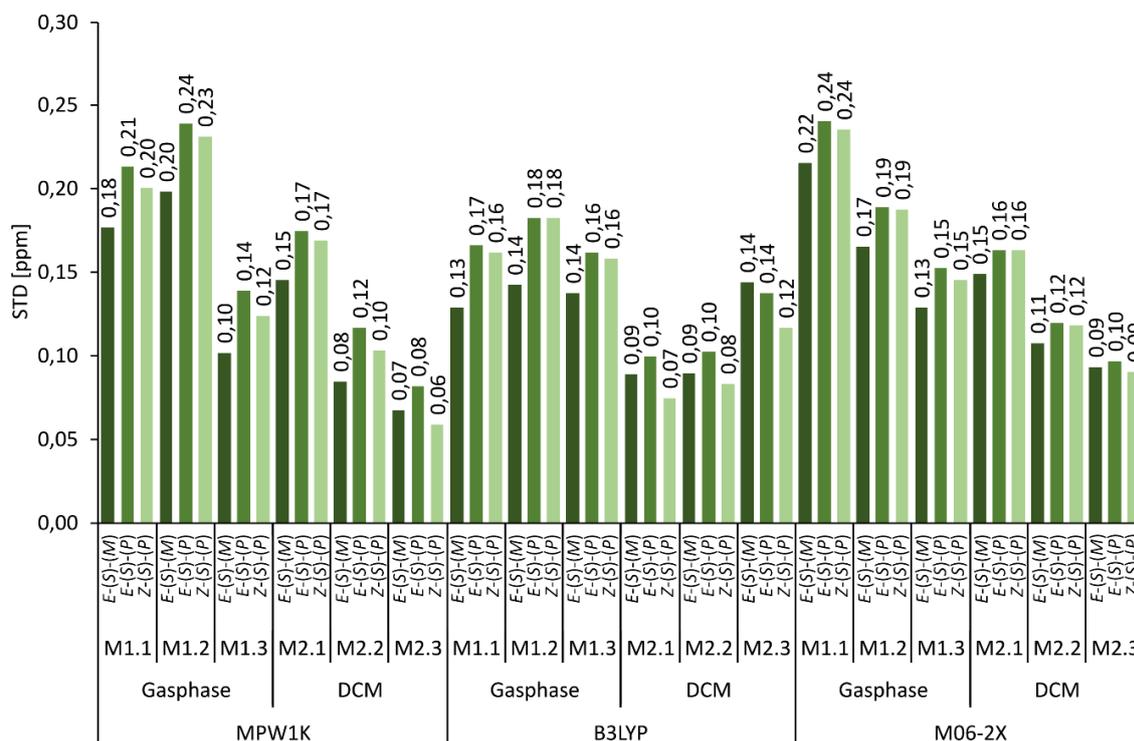


Abbildung 57: STD der berechneten chemischen Verschiebungen aller Protonen der Isomere *E*-(*S*)-(*M*)-**1**, *E*-(*S*)-(*P*)-**1** und *Z*-(*S*)-(*P*)-**1** mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

Sowohl die MSD als auch MAD der Verschiebungen (auf dem B3LYP/6-311G(d,p)//PCM(DCM) beziehungsweise M06-2X/6-311G(d,p)//PCM(DCM) optimierten Theorielevel) sind vor allem für die zur Berechnung von  $\Delta G_0$  relevanten Isomere *E*-(*S*)-(*P*) und *Z*-(*S*)-(*P*) besser als für MPW1K/6-311G(d,p)//Gasphase optimierte Strukturen ermittelt wurden. Diese Beobachtung ist zudem unabhängig vom Funktional mit dem die chemischen Verschiebungen berechnet wurden. Der geringere Fehler korreliert somit nicht mit einem geringeren Fehler bei der Berechnung der *Gibbs* freien Enthalpien (siehe Abbildung 32 bis Abbildung 36). Entsprechend korreliert eine hohe Abweichung der Freien Enthalpie in der Berechnung nicht mit der Qualität der Struktur, welche für die Berechnung von chemischen Verschiebungen verwendet wird. Es ist jedoch ersichtlich, dass die Berechnung der chemischen Verschiebung mit dem PBE Funktional in vielen Fällen einen höheren Fehler aufweist, der jedoch wie bereits in Kapitel 4.5.1 mit einer geringeren Streuung der Werte verbunden ist.

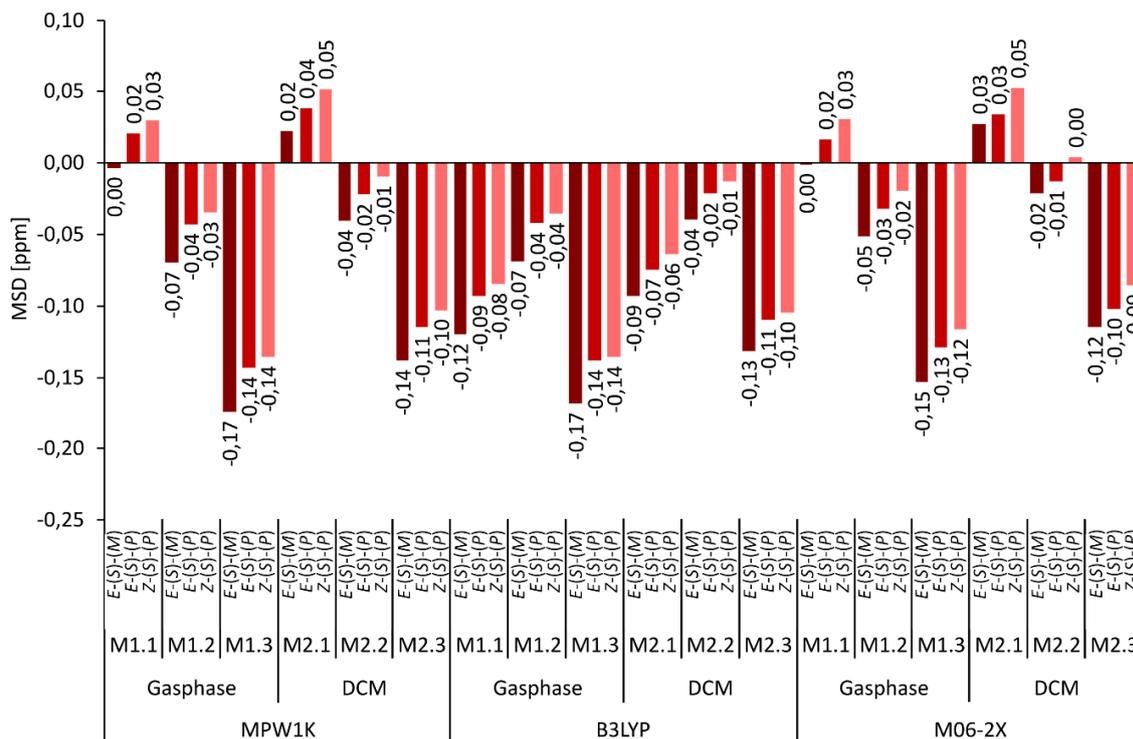


Abbildung 58: MSD der berechneten chemischen Verschiebungen aller Protonen der Isomere *E*-(*S*)-(M)-2, *E*-(*S*)-(P)-2 und *Z*-(*S*)-(P)-2 mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

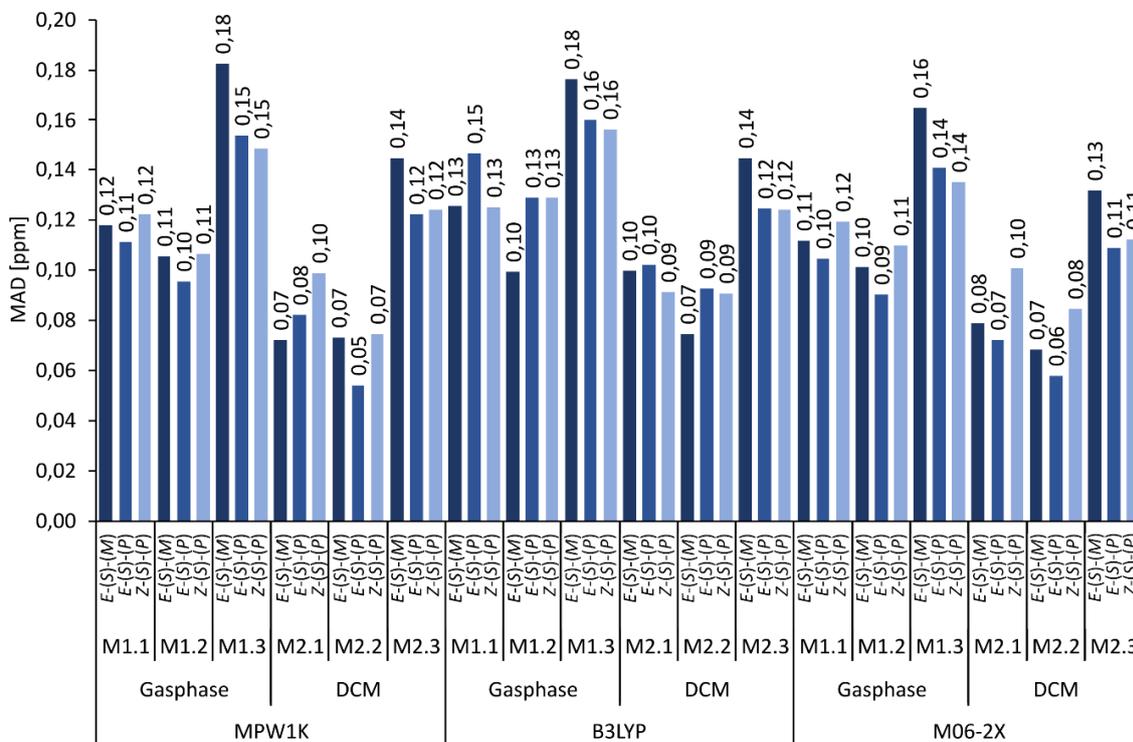


Abbildung 59: MAD der berechneten chemischen Verschiebungen aller Protonen der Isomere *E*-(*S*)-(M)-2, *E*-(*S*)-(P)-2 und *Z*-(*S*)-(P)-2 mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

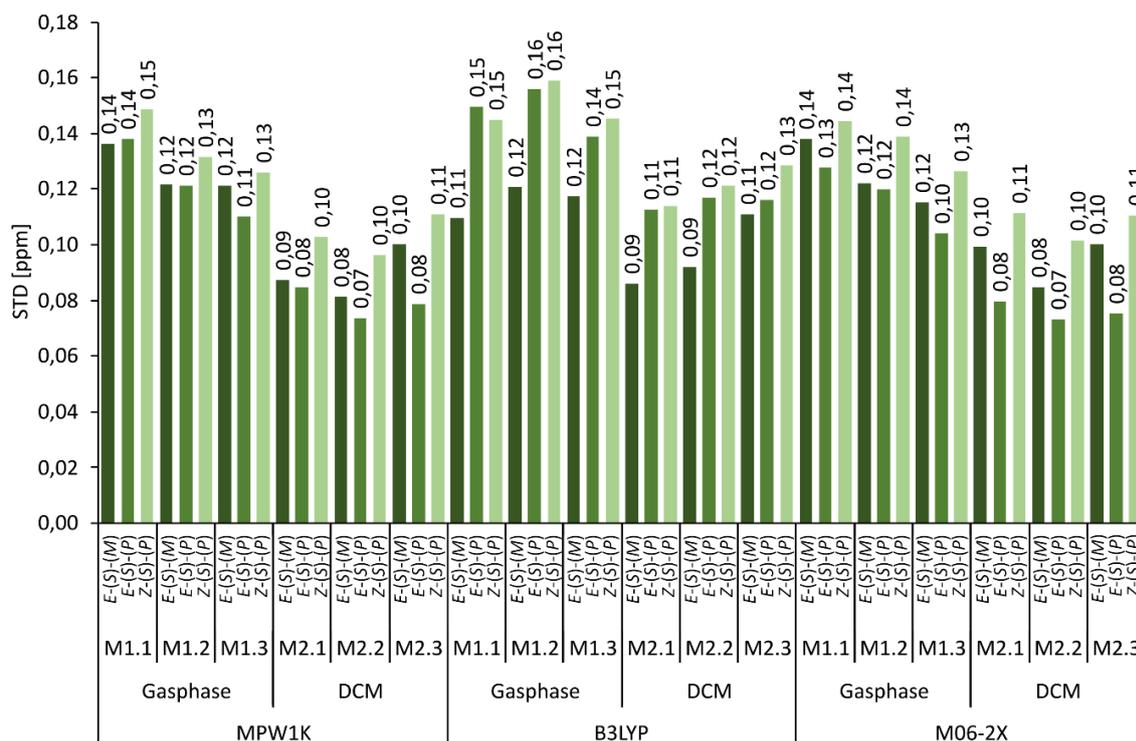


Abbildung 60: STD der berechneten chemischen Verschiebungen aller Protonen der Isomere *E*-(*S*)-(*M*)-2, *E*-(*S*)-(*P*)-2 und *Z*-(*S*)-(*P*)-2 mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

Bei der Betrachtung der Verschiebungsfehler von Motor 2 zeigt sich, dass die berechneten chemischen Verschiebungen der auf Basis der MPW1K/6-311G(d,p)//Gasphase optimierten Strukturen mitunter eines der besten Gesamtergebnisse erzielt. Eine Optimierung mit den anderen beiden Funktionalen, vor allem in Kombination mit dem B97-2 Funktional für die Berechnung der chemischen  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen, liefert ebenfalls akzeptable Ergebnisse.

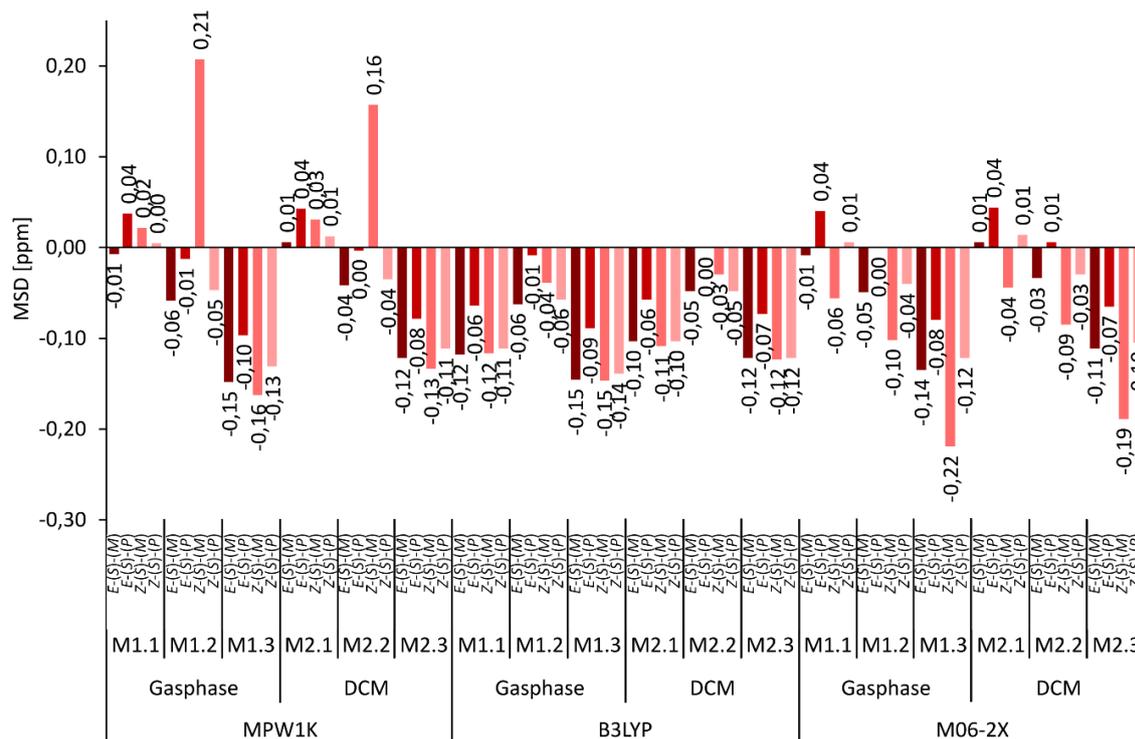


Abbildung 61: MSD der berechneten chemischen Verschiebungen aller Protonen der Isomere *E-(S)-(M)-3*, *E-(S)-(P)-3*, *Z-(S)-(M)-3*, und *Z-(S)-(P)-3* mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

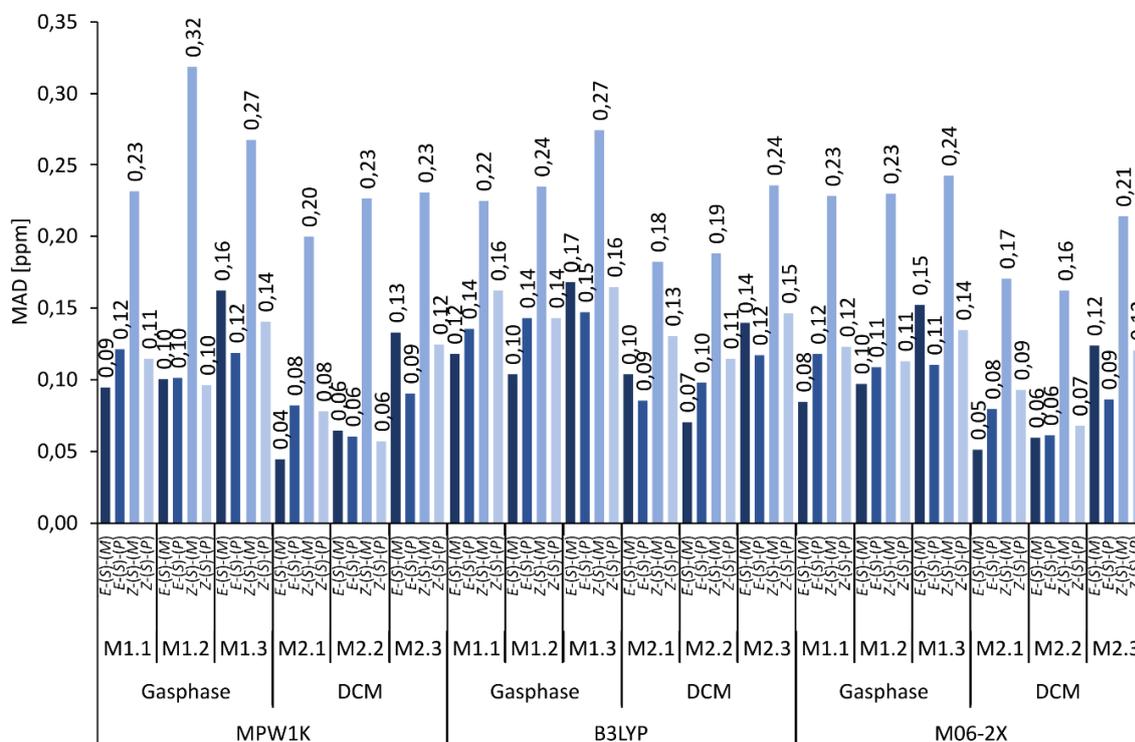


Abbildung 62: MAD der berechneten chemischen Verschiebungen aller Protonen der Isomere *E-(S)-(M)-3*, *E-(S)-(P)-3*, *Z-(S)-(M)-3*, und *Z-(S)-(P)-3* mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

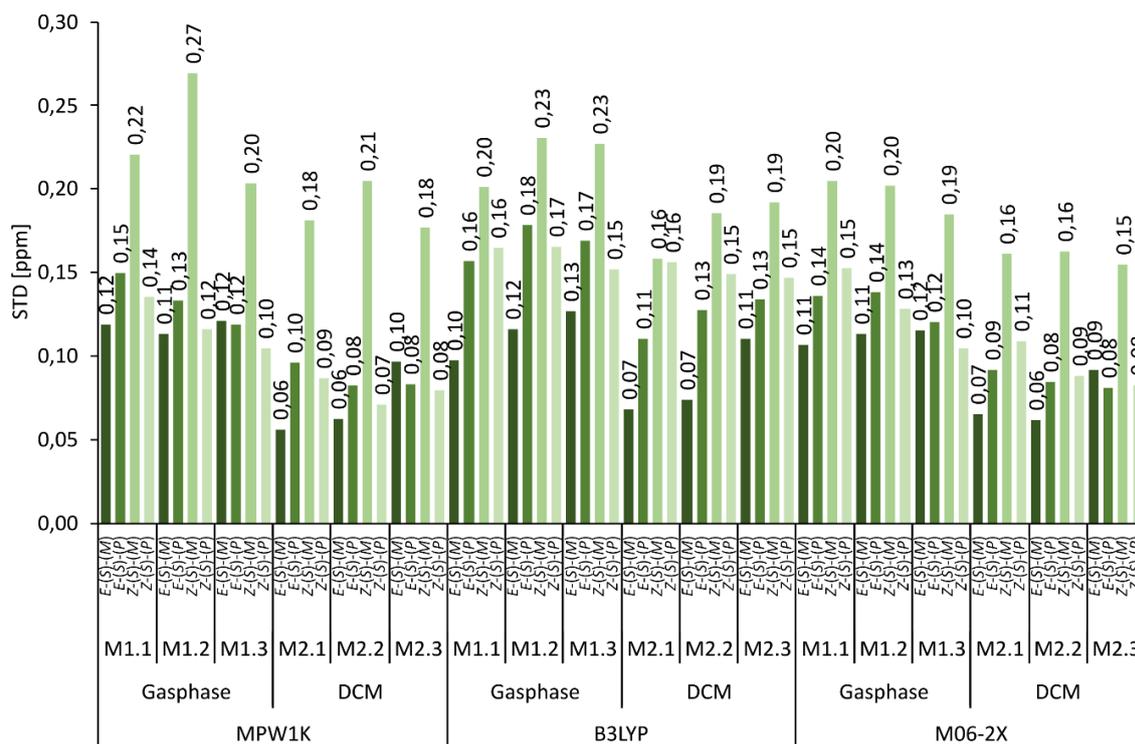


Abbildung 63: STD der berechneten chemischen Verschiebungen aller Protonen der Isomere *E-(S)-(M)-3*, *E-(S)-(P)-3*, *Z-(S)-(M)-3*, und *Z-(S)-(P)-3* mit den jeweiligen Methoden Benennungen nach Kapitel 4.5. Die Erläuterungen von M1.3 bis M2.3 sind auf Seite 89 ff. beschrieben.

Entsprechend den Ergebnissen von Motor **2**, dessen Rotor besonders stark von sterischen Elementen geprägt ist, verhält sich Motor **3**. Die Verschiebungen auf Basis der MPW1K/6-311G(d,p)//Gasphase erhaltenen Strukturen schneiden für dieses System ebenfalls besser ab als jene, die auf Basis der B3LYP/6-311G(d,p)//PCM(DCM) Geometrien berechnet wurden und etwa gleich zu den M06-2X/6-311G(d,p)//PCM(DCM) optimierten Geometrien. Des Weiteren zeigt sich ein hohes Fehlerpotential bei der Berechnung der chemischen Verschiebungen des *Z-(S)-(M)* Isomers. Die starken Abweichungen lassen sich beispielsweise auf die tiefe Temperatur zurückführen, bei denen das *Z-(S)-(M)* Isomer beobachtet und die chemischen Verschiebungen gemessen werden konnten. Experimentell konnte diese Verschiebung von 0,1 ppm bis 0,2 ppm für die thermodynamisch stabilen Isomere gezeigt werden.<sup>[219]</sup> Durch die Veränderung der physikalischen Parameter beim Absenken der Temperatur verändert sich die chemische Umgebung entsprechend. Durch beispielsweise die Erhöhung der Dichte sinkt der mittlere Abstand von Solvens und Solvat. Dies führt zu einer Veränderung der Abschirmung und ist entsprechend nicht mit Standardbedingungen oder PCM-Standardparametern zu berechnen. Neben dieser Besonderheit, wurde zur Beobachtung der flüchtigen Spezies ein eutektisches Gemisch aus DCM und CS<sub>2</sub> verwendet, da bei der Messtemperatur von -105 °C

reines DCM im festen Zustand vorliegt. Dementsprechend war eine Veränderung der elektronischen Umgebung zu erwarten, was ebenfalls mit Standard PCM Parametern nicht realisierbar war. Eine Optimierung der PCM-Parameter war für diesen Spezialfall nicht erstrebenswert und ist entsprechend nicht Teil dieser Arbeit.

#### **4.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Korrelation von Optimierungsmethode und berechneten $^1\text{H}$ NMR Verschiebungen**

Bei der Untersuchung der chemischen Verschiebungen in Abhängigkeit der verwendeten Methoden kann zunächst gezeigt werden, dass in der Vielzahl der Fälle das B97-2 Funktional hervorragend bei der Berechnung chemischer  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen abschneidet. Diese Beobachtung gilt unabhängig davon, ob innerhalb des verglichenen Funktional Triplets bei der Berechnung der Verschiebungen ein Kontinuumslösemittel verwendet wurde oder nicht. Die Verwendung desselben wirkt sich ausschließlich auf die absoluten Werte aus, die nachweislich durch Einsatz des Lösemittels verbessert werden können. Zudem gilt die genannte Beobachtung unabhängig davon, ob für die Optimierung ein Kontinuumslösemittel verwendet wurde. Dies spricht für eine sukzessive Verbesserung der absoluten chemischen Verschiebung einerseits durch die Wahl des Funktionals, welches für die Berechnung dergleichen verwendet wurde und andererseits durch die Miteinbeziehung einer Polarisation durch ein Kontinuumslösemittel. Generell spiegelt sich die Qualität der berechneten chemischen Verschiebungen in der Qualität der methodenabhängigen freien Reaktionsenthalpie wider. Entsprechend schneidet die Methodenkombination B97-2/PCM(DCM)//MPW1K/Gasphase im Schnitt am besten ab, B97-2/PCM(DCM)//M06-2X/PCM(DCM) am zweitbesten und B97-2/PCM(DCM)//B3LYP/PCM(DCM) am drittbesten. Eine Ausnahme stellt hierbei Motor **1** dar. Zunächst ist hier anzumerken, dass die absoluten Abweichungen der berechneten Verschiebung für dieses System unter den untersuchten Systemen am stärksten ausgeprägt sind. Zusätzlich dreht sich hier die Reihenfolge der berechneten Qualitäten um wonach B3LYP/PCM(DCM) Strukturbasierte  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen am besten abschneiden und MPW1K/Gasphase basierte am schlechtesten. Dies korreliert in keiner Weise mit den berechneten freien Reaktionsenthalpien (Abbildung 36). Ein stereoelektronischer Zusammenhang lässt sich nicht ausschließen. Eine konkrete Korrelation lässt sich, wie einleitend erläutert am besten durch die Projektion der Funktional optimierten Geometrie auf die Hyperpotentialfläche einer exakten quantenchemischen Berechnungsmethode wie CCSD(T) erreichen.

## **4.6 Korrelation von Optimierungsmethode und berechneten UV/Vis Anregungsspektren**

Als finales Kriterium des Benchmark Prozesses für molekulare HTI-Motorsysteme wurden die UV/Vis Anregungsspektren gewählt. Durch sie kann die elektronische Struktur des Grundzustandes etwas besser eingeordnet werden.

Analog zur Berechnung der  $^1\text{H}$  NMR Abschirmungen wurden für die Berechnung der Anregungsspektren die optimierten Strukturen der Motor Isomere mit den Methoden B3LYP/6-311G(d,p)//PCM(DCM), MPW1K/6-311G(d,p)//Gasphase und M06-2X/6-311G(d,p)//PCM(DCM) verwendet. Die Berechnung der Anregungsspektren wurde mit den folgenden Methoden realisiert:

1. Dem jeweiligen Funktional mit dem die Geometrie optimiert wurde (respektive MPW1K, B3LYP oder M06-2X) und dem Basissatz 6-311+G(d,p)
2. B3LYP/6-311+G(d,p)
3. PBE0/6-311+G(d,p)
4.  $\omega$ -B97-XD/6-311+G(d,p)

Alle berechneten Anregungsspektren wurden mit dem Lösemittel DCM berechnet. Zu allen Isomeren der Motorsysteme **1** **3** wurden die Anregungsspektren experimentell von *Dr. Roland Wilcken* ermittelt.<sup>[303]</sup> Diese dienen als Grundlage des direkten Vergleichs zwischen quantenchemischer Berechnung und Experiment.

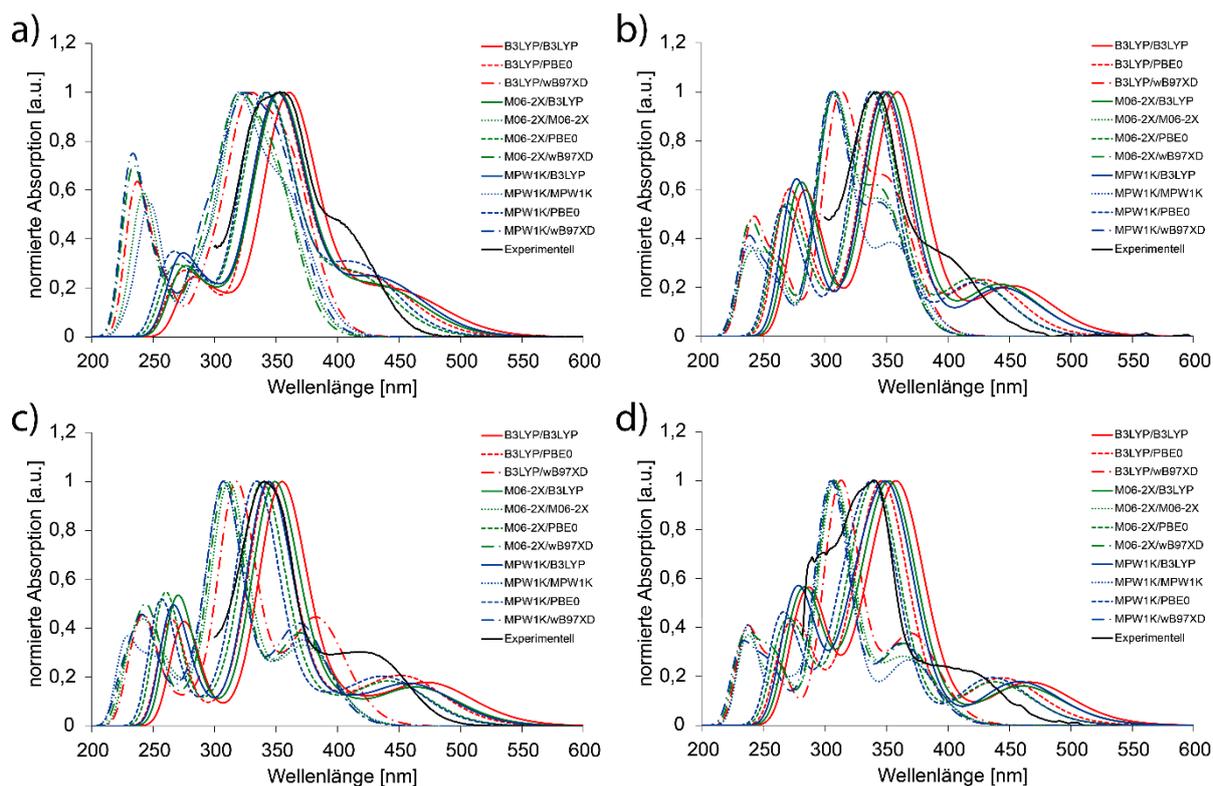


Abbildung 64: Vergleich der berechneten und experimentell ermittelten UV/Vis Spektren der Isomere **a)** (Z)-(S)-(P), **b)** (Z)-(S)-(M), **c)** (E)-(S)-(P) und **d)** (E)-(S)-(M) von Motor 1. Die Kurzschreibweisen der Legenden beziehen sich auf die Klassifizierung aus Kapitel 4.6.

Zunächst wird anhand der berechneten Spektren im Vergleich zu den gemessenen Spektren deutlich, dass  $\omega$ -B97-XD die Anregungswellenlängen um mehrere Nanometer unterschätzt, diese also hypsochrom verschoben sind, während bei B3LYP die Wellenlängen überschätzt werden. Eine relativ solide Methode stellt hierbei die Berechnung der UV/Vis Anregungsspektren mit der PBE0/6-311+G(d,p) dar. Für alle Zustände und alle optimierten Strukturen wird vor allem das auf 1 normierte Absorptionsmaximum nur geringfügig verschoben. Die größte Diskrepanz tritt bei den B3LYP optimierten Strukturen auf. Neben der bathochromen Verschiebungstendenz ist zudem die Halbwertsbreite der Anregungsspektren bei 0,22 eV zu groß, sodass eine falsche beziehungsweise zu langsame Abnahme der langwelligsten Absorption wiedergegeben wird. Da allerdings die Wahl der Halbwertsbreite nur einem genäherten Prinzip zur Darstellung von Absorptionsspektren entspricht und nicht für alle Anregungen gleich Breit sein sollte, kann dieser Fehler vernachlässigt werden.

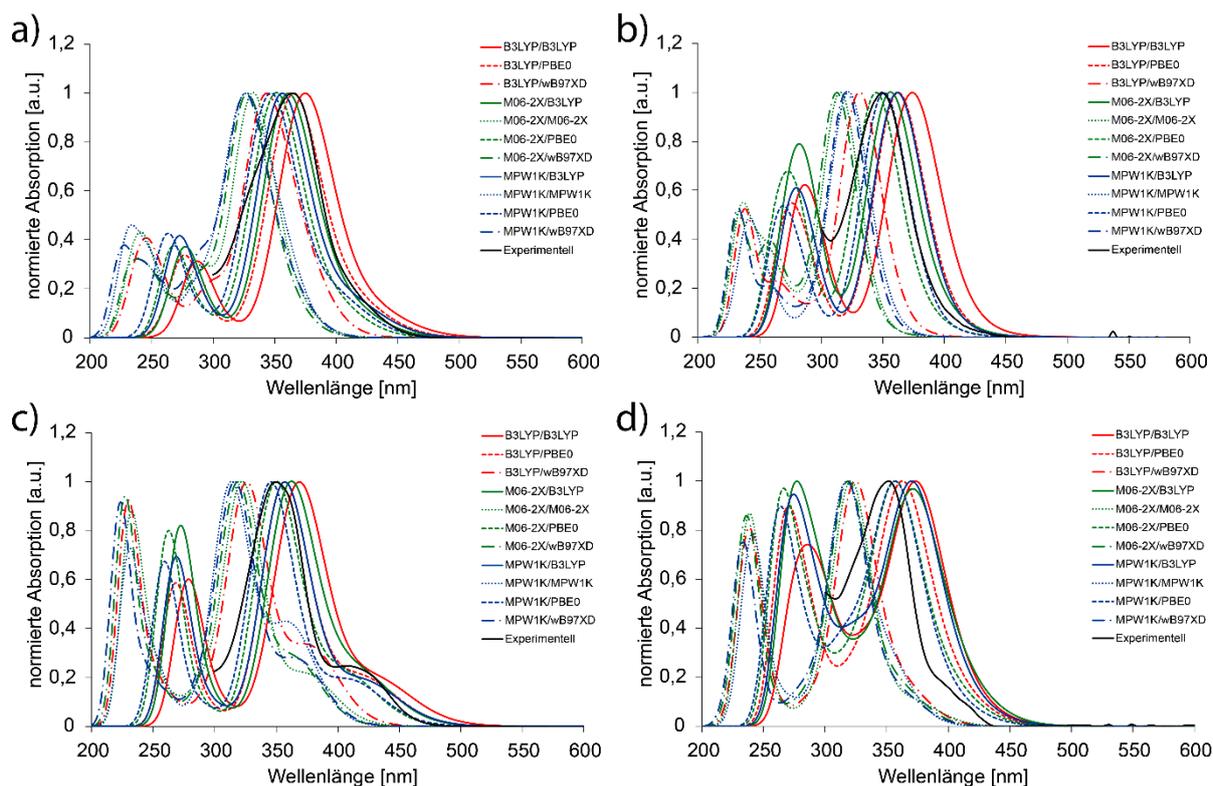


Abbildung 65: Vergleich der berechneten und experimentell ermittelten UV/Vis Spektren der Isomere **a)**  $(Z)-(S)-(P)$ , **b)**  $(Z)-(S)-(M)$ , **c)**  $(E)-(S)-(P)$  und **d)**  $(E)-(S)-(M)$  von Motor 2. Die Kurzschreibweise der Legenden beziehen sich auf die Klassifizierung aus Kapitel 4.6.

Ein ähnliches Verhalten zeigt sich auch für Motor 2. Durch das Fehlen einer elektronendonierenden Gruppe wie die Methoxy-Gruppe von Motor 1 sind die Spektren von Motor 2 gegenüber denen von Motor 1 blauverschoben. Das beinahe exakt gleiche Verhalten der spektralen Verschiebung wie für Motor 1 kann auch für Motor 2 identifiziert werden.

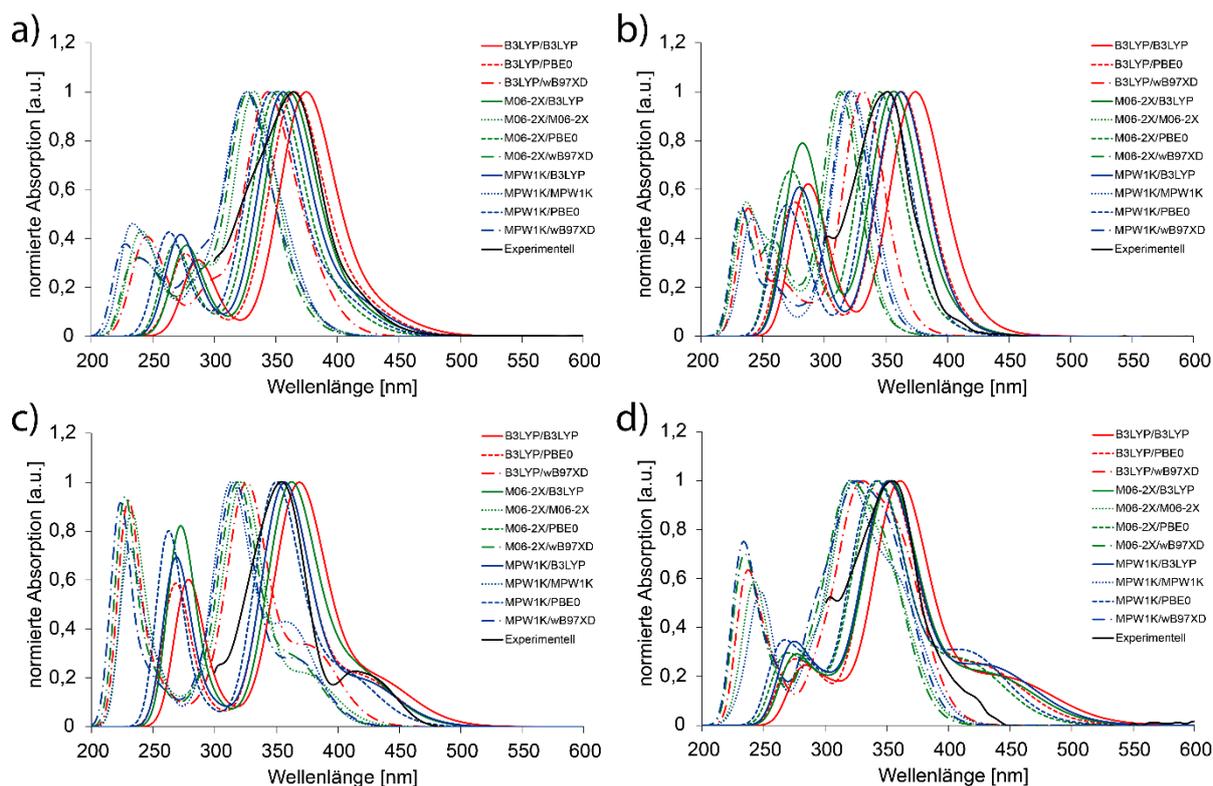


Abbildung 66: Vergleich der berechneten und experimentell ermittelten UV/Vis Spektren der Isomere **a)**  $(Z)-(S)-(P)$ , **b)**  $(Z)-(S)-(M)$ , **c)**  $(E)-(S)-(P)$  und **d)**  $(E)-(S)-(M)$  von Motor 3. Die Kurzschreibweise der Legenden beziehen sich auf die Klassifizierung aus Kapitel 4.6.

Auch Motor 3 zeigt nur wenige Abweichungen von den genannten Befunden. Einzig das metastabile  $E$  Isomer  $E-(S)-(M)$  weicht etwas stärker vom experimentell ermittelten Anregungsspektrum ab. Die langwelligste Anregung wird für die mit B3LYP/6-311+G(d,p) und PBE0/6-311+G(d,p) berechneten Spektren in ihrer Oszillatorstärke stark überschätzt, während sie bei MPW1K/6-311+G(d,p) und M06-2X/6-311+G(d,p) eine tendenziell korrekte Lage aufweist.

## 4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus dem derzeitigen Stand der Untersuchungen lässt sich sowohl auf qualitativ-struktureller als auch quantitativ-thermodynamischer Ebene eine Vielzahl an Erkenntnissen ableiten.

Anhand der Berechnung thermodynamischer und kinetischer Kenngrößen von Motor **1** konnte gezeigt werden, dass bereits kleine Veränderungen des verwendeten Basissatz immense Veränderungen in der Qualität des Ergebnisses in Bezug auf Messwerte bewirkt. Demnach liefert die Berechnung des Motors **1** mithilfe der Dichtefunktionaltheorie bessere Ergebnisse bei der Wahl eines moderat großen Basissatzes wie dem Standard tripple Zeta *Pople* Basissatz 6-311G(d,p). Dies konnte vor allem auf den Basissatz, mit dem das Funktional optimiert wurde zurückgeführt werden. Bestärkt wird dies durch den Aspekt, dass es sich bei dem genannten Basissatz um den unvollständigsten aus einer Reihe an tripple Zeta Basissätzen handelt. So kann der Sachverhalt tendenziell einer Kompensation diverser Fehlerquellen zugeschrieben werden. Entsprechend konnte aus einer Auswahl von Dichtefunktionalen abgeleitet werden, dass keines der gewählten Funktionale eine universale exakte Berechnung thermodynamischer und kinetischer Kenngrößen der untersuchten Motorsysteme zulässt. Dennoch stellte sich das MPW1K Funktional in Kombination mit dem 6-311G(d,p) Basissatz als solide Wahl heraus. Dies gilt vor allem für elektroneutrale HTI-basierte Motorsysteme **2** und **3**. Um hierzu eine umfassende Studie für HTI-basierte Elektronenmangel oder -überschuss Motorsysteme durchzuführen, fehlen bislang experimentelle Referenzen. Für elektronendonierende Substituenten wie die Methoxy-Gruppe bei Motor **1** scheint jedoch die Wahl eines Funktionals wie B3LYP besser geeignet zu sein. Diese Beobachtung könnte beispielsweise mit dem jeweiligen Austausch-Korrelation Funktional zusammenhängen. Ein angestrebter Ansatz zur Untersuchung dieser These könnte die Korrelation der Ergebnisse mit dem Anteil des exakten HF (Hartree-Fock) Austauschs sein. Bislang deutet ein höherer Anteil desgleichen auf eine Verbesserung der Reaktionsenthalpie von *E* und *Z* Isomeren in Bezug auf die Messdaten hin. Mit einem exakten HF-Austausch von 20% ist B3LYP das Funktional unter den untersuchten das mit dem geringsten Anteil und entsprechend auch mit der schlechtesten Vorhersagekraft für die *Gibbs* freie Reaktionsenthalpie ( $\Delta G_0$ ). M06-2X ist durch einen exakten HF-Austausch von 54% deutlich besser in der Vorhersagekraft, jedoch immer noch weit abgeschlagen von MPW1K mit einem Austausch von 42,8%. Funktionale wie BHLYP, MPW1PW91 oder M06 besitzen ähnliche Parametrisierungen wie die in dieser Arbeit verwendeten Funktionale, jedoch mit unterschiedlichen HF-Austausch-Anteilen. Umfassendere Berechnungen auf dieser Basis mit einem breiteren Spektrum an Referenzmolekülen könnten somit in Zukunft die

Voraussagekraft Dichtefunktionaltheorie basierter Methoden stark verbessern. Ein weiterer Punkt, der aus den vorliegenden Studien hervorgeht ist die Voraussagequalität von  $^1\text{H}$  NMR und UV/Vis Spektren.

Die Berechnungen der  $^1\text{H}$  NMR Spektren liefern auf allen optimierten Strukturen (B3LYP, M06-2X und MPW1K) gute Ergebnisse. Unabhängig ob bei der Optimierung ein Kontinuumslösemittel verwendet wurde, wie es für B3LYP und M06-2X der Fall war, sollte für die Berechnung der Abschirmungstensoren immer das Lösemittel, welches für die experimentellen Vergleichsspektren verwendet wurde, genutzt werden. Wie schon durch die publizierten Ergebnisse von *Flaig et al.* demonstriert, liefert vor allem das B97-2 Funktional besonders gute Übereinstimmung zum Experiment.<sup>[216]</sup>

UV/Vis Spektren lassen sich für die präsentierten Fälle vor allem durch eine Kombination aus MPW1K Geometrien und TD-PBE0 berechnen. Im Kontrast hierzu zeigt TD-B3LYP zu langwellige Anregungen, während das *range separated* TD- $\omega$ -B97-XD Funktional die Anregung zu energiereich, also entsprechend zu kürzeren Wellenlängen verschoben bewertet.

Ein guter Kompromiss der sich aus allen Ergebnissen zeigt, ist die Optimierung von Strukturen auf dem MPW1K/6-311G(d,p) Gasphase Niveau. Hier ist eine zuverlässige Voraussagekraft von thermodynamischen Ergebnissen zu erwarten, welche  $<1$  kcal/mol von den experimentell ermittelten Werten abweicht. Eine Berechnung der  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen lässt sich mit der B97-2/6-311++G(d,p) PCM Methode auf Basis der MPW1K Geometrien durchführen. Auch hier ist eine hohe Voraussagekraft der Ergebnisse zu verzeichnen, die vor allem bei der Zuordnung einzelner Konformere oder Isomere von enormer Bedeutung ist. Wichtig ist, dass in Zukunft gegebenenfalls ein empirischer Temperatur Parameter eingeführt werden muss, der die Verlässlichkeit der Verschiebungen bei niedrigen Messtemperaturen verbessert.

UV/Vis Spektren lassen sich vor allem mit der TD-PBE0/6-311+G(d,p) Methode effizient berechnen. Hier ist ein guter Kompromiss aus Anregungsstärke und Anregungswellenlänge zu erkennen. Als Basis für eine Zuordnung von Intermediaten bei der transienten UV/Vis Spektroskopie liefern die Berechnungen jedoch keine verlässliche Voraussagekraft. Dies ist jedoch vor allem durch die ähnlichen Anregungsspektren der HTI Motor Intermediate bedingt. ECD-Spektren könnten die Aussagekraft kompensieren. Hierzu liegen bisweilen jedoch noch zu wenige Daten vor um diese Aussage zu stützen.

Mit der Kombination der genannten Werkzeuge lässt sich ein effizientes quantenchemisch basiertes Screening von potentiellen neuen HTI basierten Motoren durchführen.

## 5 Übertragung der Motorbewegung auf eine entfernte Biaryl-Achse

Das molekulare Motorsystem **1**, auf das bereits in Kapitel 4 näher eingegangen wurde, bietet vielfältige Möglichkeiten für Substitutionen und Anwendungen. Eine Herausforderung, mit dem sich im folgenden Kapitel auseinandergesetzt wurde, ist die Beeinflussung der Rotation einer entfernten funktionalisierten Gruppe (Abbildung 67 blau) durch die directionale Drehbewegung des Rotor-Teils (Abbildung 67 rot) im integrierten Motorsystem **4**.

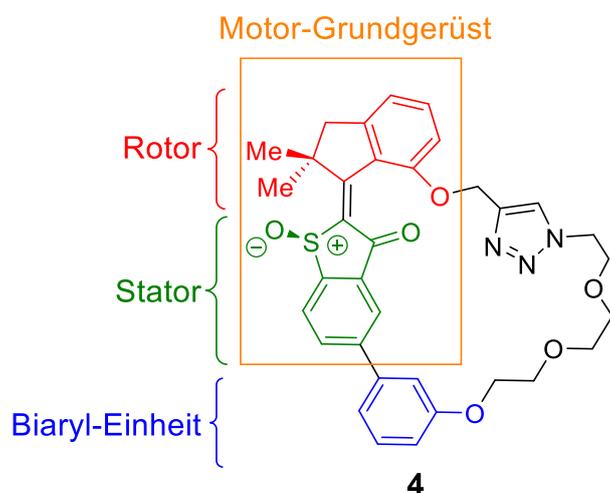


Abbildung 67: System zur Untersuchung des Einflusses der directionalen Bewegung des Rotors (rot) auf die Bewegung der entfernten Biaryl-Einheit (blau). Verbunden sind diese durch eine Stator-Einheit (grün) und eine Glykol-Kette.

Wichtige Erkenntnisse beziehen sich unter anderem auf das Verhalten des Motor-Grundsystems (Abbildung 67 orange) innerhalb der neuen intramolekularen Verknüpfung zu einem Makrozyklus.

## **5.1 Zielsetzung und Einführung in die zu untersuchenden Prinzipien**

Die in den folgenden Abschnitten erklärten Experimente, Beobachtungen und Ergebnisse basieren auf dem Motorsystem **4**, dessen Sulfoxid (*R*) Chiralität besitzt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden ausschließlich die so konfigurierten Isomere gezeigt. Alle Betrachtungen gelten auch für die jeweiligen Enantiomere der (*S*) chiralen Verbindungen.

Ein wichtiges Ziel war es zunächst das Rotationsverhalten von Motor **4**, dessen Struktur auf dem Grundgerüst von Motor **1** (vgl. Abbildung 67) basiert, aufzuklären. Entsprechend war es im Vorhinein essentiell, die Isomere welche innerhalb eines Rotationszyklus auftreten zu identifizieren und Unterscheidungsmerkmale festzulegen. Zunächst konnten die vier Isomere mit den Stereodeskriptoren *Z*-(*R*)-(*M*), *Z*-(*R*)-(*P*), *E*-(*R*)-(*M*) und *E*-(*R*)-(*P*) formuliert werden. Diese ergeben sich aus der Kombination der Konfiguration der isomerisierbaren Doppelbindung, der Chiralität der Sulfoxids und der damit verbundenen Ausbildung der Helizität des Motors (vgl. Kapitel 4). Die Biaryl Einheit (Abbildung 67 blau) kann durch das nicht symmetrische Substitutionsmuster zwei stabile achsenchirale Formen *R<sub>a</sub>* und *S<sub>a</sub>* annehmen. Diese erweitern die vier oben genannten Isomere und es können acht neue Diastereomere *Z*-(*R*)-(*M*)-(*R<sub>a</sub>*), *Z*-(*R*)-(*M*)-(*S<sub>a</sub>*), *Z*-(*R*)-(*P*)-(*R<sub>a</sub>*), *Z*-(*R*)-(*P*)-(*S<sub>a</sub>*), *E*-(*R*)-(*M*)-(*R<sub>a</sub>*), *E*-(*R*)-(*M*)-(*S<sub>a</sub>*), *E*-(*R*)-(*P*)-(*R<sub>a</sub>*) und *E*-(*R*)-(*P*)-(*S<sub>a</sub>*) (Abbildung 68) formuliert werden.

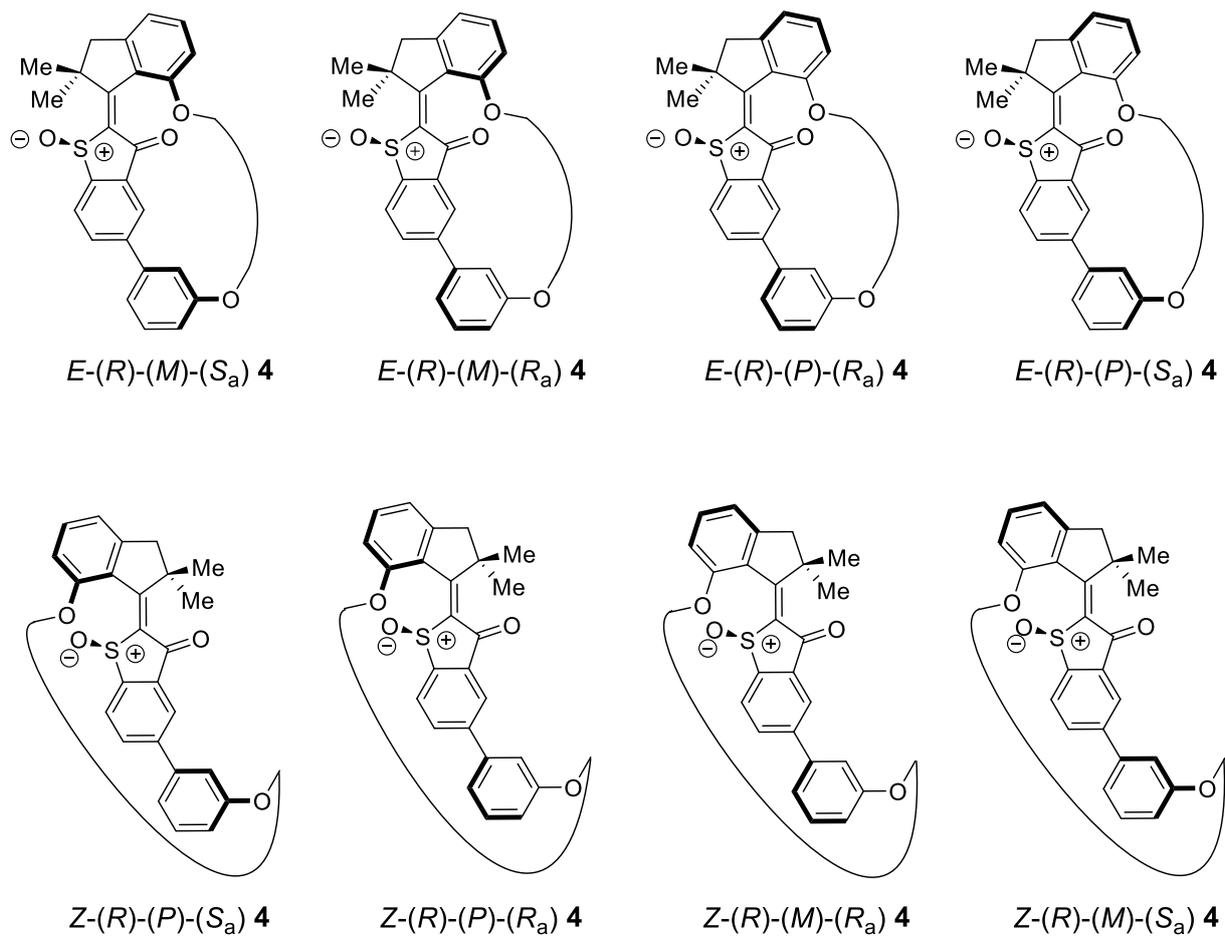


Abbildung 68: Mögliche Isomere des Motorsystems **4**. Nachdem die Triazol verknüpfte Glykol-Kette keinen Einfluss auf die Stereoisomerie ausübt, wurde sie zur Übersicht nur schematisch als Verbundlinie dargestellt. Repräsentativ wurden nur die (*R*)-Enantiomere dargestellt.

Analog zum Motorsystem **1** musste das Rotationsverhalten des Motorabschnitts von **4** untersucht werden um zu belegen, dass die Motorfunktion durch die Makrozyklisierung weiterhin erhalten geblieben ist. In einem zweiten Schritt sollte festgestellt werden, wie sich die Drehung des Rotors auf Position und Drehrichtung der intramolekular verknüpften entfernten Biaryl-Achse auswirkt.

## 5.2 Experimentelle Untersuchung der Motordrehung von (4)

*Anmerkung: Die experimentelle Arbeit zur Untersuchung von Motor 4 wurde von Edgar Uhl im Arbeitskreis von Prof. Henry Dube durchgeführt. Die Durchführung der Experimente wird, sofern sie für die Auswertung der quantenchemischen Untersuchungen nicht essenziell ist, nicht explizit angegeben. In diesem Abschnitt geht es explizit um die Korrelation zwischen Experiment und quantenchemischen Berechnungen mit dem Fokus auf den Berechnungen. Die Ergebnisse und Daten wurden grafisch für diese Dissertation nachbereitet und mit Erlaubnis aus den Artikeln „Angew.Chem. Int. Ed. 2018, 57,11064–11068“ sowie „Angew.Chem.2018, 130, 11231–11235“ reproduziert © 2018 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.*

Für die Untersuchung der Motorfunktion von Motor 4 wurden Tieftemperatur  $^1\text{H}$  NMR Kinetiken und Hochtemperatur  $^1\text{H}$  NMR Thermodynamik Experimenten durchgeführt. Aus den erhaltenen Ergebnissen konnte, analog zum Grundmotorsystem 1 (Abbildung 31) ein Energieschema erstellt werden (Abbildung 69).

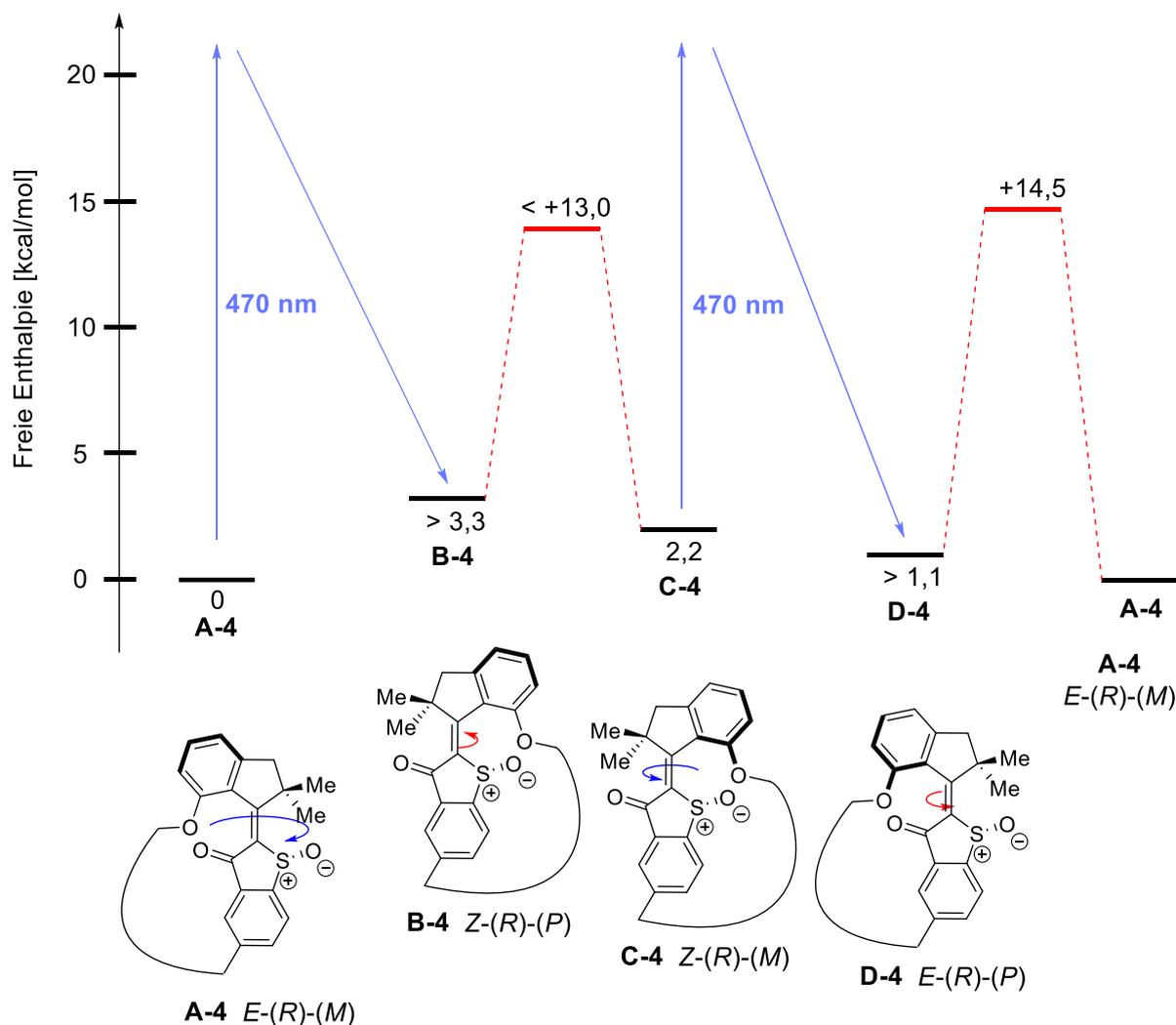


Abbildung 69: Energiediagramm für die Motorrotation von Motor **4**. Die Bestimmungen der Energiebarrieren  $\Delta G^\ddagger$  sowie den freien Enthalpiegrenzen  $\Delta G_0$  zwischen den Isomeren **B-4/C-4** und **D-4/A-4** wurden jeweils bei  $-80^\circ\text{C}$  bestimmt. Die freie Enthalpiedifferenz  $\Delta G_0$  zwischen **A-4** und **C-4** wurde bei  $80^\circ\text{C}$  bestimmt.<sup>[220]</sup>

Ein großer Unterschied beim Vergleich von **1** zum Motorsystem **4** ist das Verhältnis des Isomer-Stabilitäten. Während bei Motor **1** *Z-(R)-(M)* als das global thermodynamisch stabilste Isomer ermittelt wurde, liegt für **4** das thermodynamisch globale Minimum auf der *E*-Seite. Die Vermutung liegt nahe, dass diese Eigenschaft der restriktiven Wirkung der Glykol-Kette geschuldet ist. Mittels Einkristall Röntgendiffraktometrie konnte belegt werden, dass es sich bei dem Isomer um eine *E-(R)-(M)* Konfiguration handelt (Abbildung 75). Ausgehend von diesem Isomer wird eine photochemische Isomerisierung der Doppelbindung zum thermodynamisch metastabilen *Z-(R)-(P)* Isomer induziert. Dieses durchläuft in kürzester Zeit eine Helix Inversion zum thermodynamisch stabilen *Z-(R)-(M)* Isomer, welches ebenfalls durch Einkristall Röntgendiffraktometrie als thermodynamisch stabiler Zustand klassifiziert werden konnte (Abbildung 72). Die Barriere dieser Isomerisierung wurde konservativ auf höchstens 13,0 kcal/mol geschätzt, da bei  $-80^\circ\text{C}$  im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum keine Population des

metastabilen Isomers beobachtet werden konnte. Das Durchlaufen dieses Zustands kann jedoch Analog zu Motor **1** indirekt durch die Photogleichgewichte bewiesen werden (vgl. Kapitel 3.3). Ausgehend vom thermodynamisch stabilen *Z*-(*R*)-(*M*) Isomer erfolgt eine weitere Photon-induzierte Isomerisierung der Doppelbindung zum metastabilen *E*-(*R*)-(*P*) Isomer. Die Population des *E*-(*S*)-(*M*)/*E*-(*R*)-(*P*) Isomer konnte bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum beobachtet werden wodurch es möglich war, die Barriere der thermischen Helix Inversion zum globalen thermodynamischen Minimum *E*-(*R*)-(*M*) zu bestimmen. Diese beträgt mit  $14,5\text{ kcal/mol}$  etwa  $1,4\text{ kcal/mol}$  mehr, als für das Grundmotorsystem **1** bestimmt wurde. Begründet werden kann dieses Verhalten durch eine Kombination durch *Pitzer*- und transannularer Ringspannung ähnlich der *Prelog*-Spannung. Dieses Prinzip findet zwar häufiger Anwendung in Alkanen und Cycloalkanen, ist aber auch in Glykolketten vorzufinden.<sup>[221]</sup> Insgesamt konnte die Beständigkeit des Drehmechanismus von Motor **4** allein durch  $^1\text{H}$  NMR spektroskopische Methoden bewiesen werden.

Um die Drehung der Biaryl-Einheit nachvollziehen zu können müssen analog zum Motor mindestens drei unterscheidbare Zustände vorliegen. Im Fall eines Biphenyls existieren zwar nur zwei unterscheidbare Enantiomere ( $R_a$  und  $S_a$ ), diese können aber über die Neigung der Achse weiter untergliedert werden (Abbildung 70).

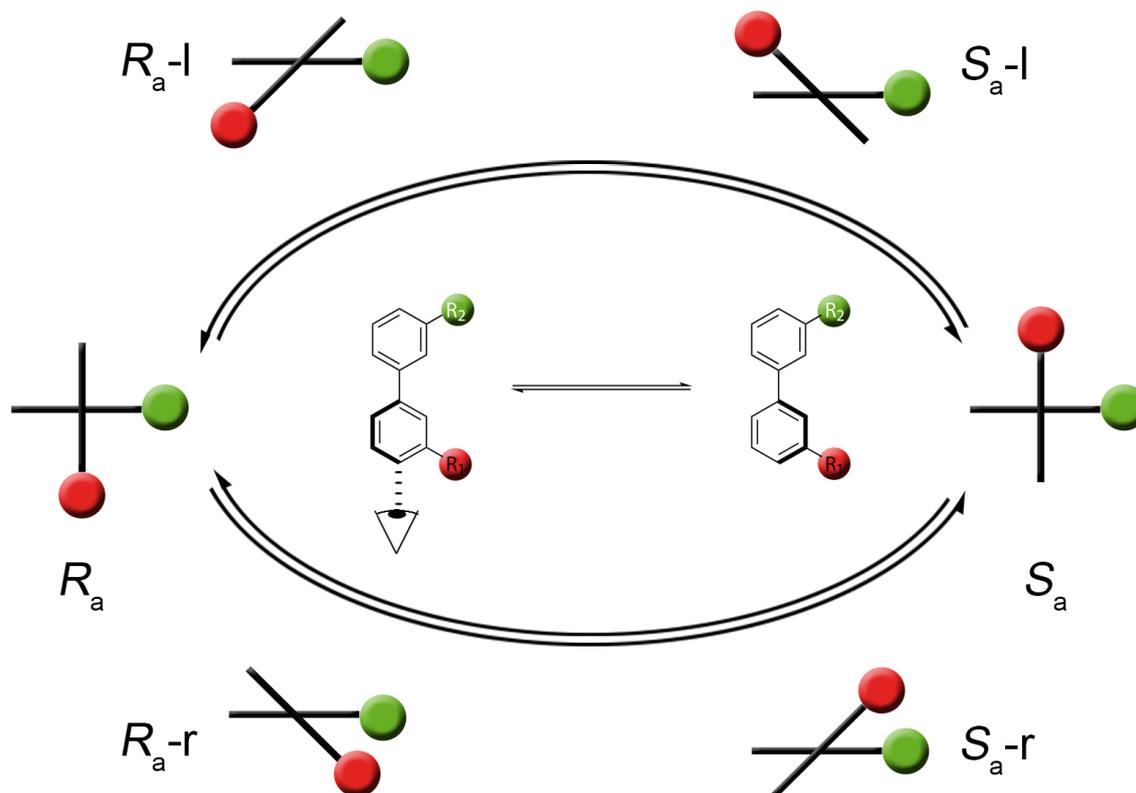


Abbildung 70: Die nachvollziehbare Rotation eines Biaryls benötigt mindestens einen sichtbaren Zwischenzustand. Dieser kann beispielsweise durch die Neigung der Achse beschrieben werden. Abhängig von der Position des Substituenten  $R_1$  (Rot) können die Zustände durch Hilfsdeskriptoren ausgedrückt werden. Hierbei steht  $l$  für eine Neigung von  $R_1$  nach links und  $r$  für eine Neigung des Substituenten nach rechts.

Das in Abbildung 70 gezeigte Prinzip dient als Hilfsprinzip und spielt für die meisten Biphenyle im Realfall keine Rolle, da die Barriere, welche die Neigungsisomere  $l$  und  $r$  trennt zu gering ist um diese zu unterscheiden. Im Fall von Motor **4** gibt es aufgrund der Restriktion durch die Glykolkette die Möglichkeit diese Barriere künstlich anzuheben und entsprechend wohlseparierte Zustände zu erhalten. Diese können dann über eine Kombination aus  $^1\text{H}$  NMR und ECD Spektroskopie unterschieden werden (Abbildung 71).

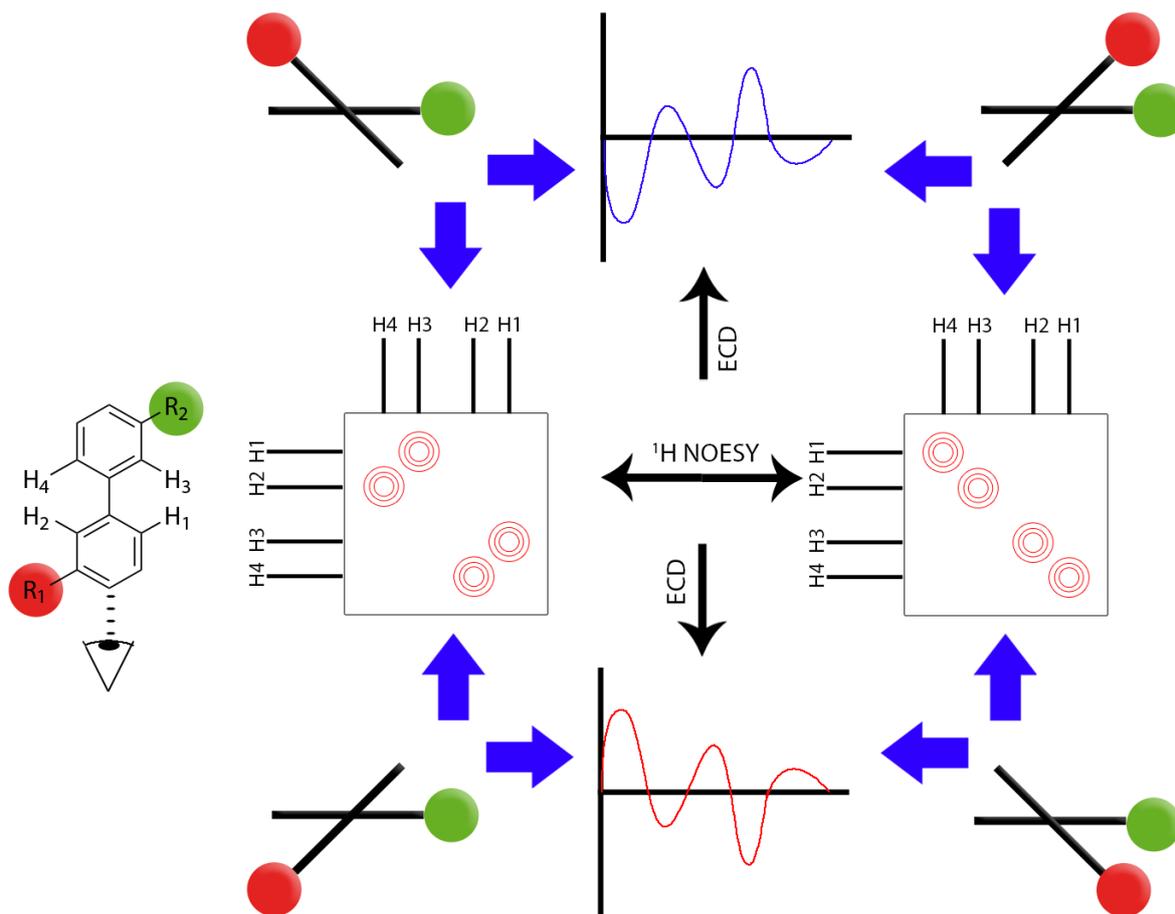


Abbildung 71: Beispiel für die Anwendung der an zwei komplementäre Experimente gekoppelten Aufklärung der absoluten Stereochemie eines *meta-meta'* substituierten Biphenyls. Jedes der vier Isomere hat eine eindeutige Kombination aus ECD Spektrum und  $^1\text{H}$  NOESY Kopplung.

Die vier vorhandenen Zustände des Biphenyls aus Abbildung 71 entsprechend der Nomenklatur aus Abbildung 68 ( $R_{a-l}$ ,  $R_{a-r}$ ,  $S_{a-l}$  und  $S_{a-r}$ ). Die Unterscheidung der vier Isomeren Formen kann nicht durch ein Experiment allein erfolgen, da hieraus zu wenig Information gewonnen werden kann. Aus diesem Grund wurde sich für eine Kombination aus  $^1\text{H}$  NOESY und ECD Spektroskopie entschieden. Wie Abbildung 71 zeigt, liefern beispielsweise die Enantiomere  $R_{a-l}$  und  $S_{a-l}$  aufgrund der Neigung der Biphenyle das gleiche  $^1\text{H}$  NOESY Spektrum. Da es sich hier aber um Enantiomere handelt, können diese über ECD Spektroskopie eindeutig unterschieden werden. Gleiches gilt für die Kombination der Enantiomere  $R_{a-r}$  und  $S_{a-r}$ . Die Neigungsformen  $R_{a-l}$  und  $R_{a-r}$  (beziehungsweise  $S_{a-l}$  und  $S_{a-r}$ ) liefern zwar das exakt selbe ECD Spektrum, zeigen jedoch ein unterschiedliches Kopplungsmuster im  $^1\text{H}$  NOESY Spektrum. Durch diese Methodenkombination kann jede Form der Biaryl-Einheit eindeutig zugeordnet werden.

### 5.3 Quantenchemische Berechnung der Grundzustände von Motor (4)

Durch die Kombination der vorgestellten Methoden lässt sich jedes Stereoisomer im makrozyklischen Motorsystem **4** eindeutig zuordnen. Die Zuordnung beinhaltet jedoch eine nicht trivial zu behandelnde Komponente. Ein Kopplungsmuster in  $^1\text{H}$  NOESY Spektren spiegelt bei korrekter Zuordnung der Protonen Signale in den meisten Fällen eindeutig eine Verbindung wider und *vice versa*. Für ECD Spektren gilt diese Strukturbeziehung nicht. Ein gemessenes ECD Spektrum trägt nicht zur Strukturaufklärung bei. Um eine Aussage über die Geometrie des mit dem ECD gemessenen Moleküls treffen zu können bedarf es entweder einer Messung mit einem Referenzmolekül gleicher Struktur und bekannten Stereokonfiguration oder eine quantenchemische Berechnung. Letzteres ließ sich für den Fall von Motor **4** leichter bewerkstelligen, da innerhalb des Rotationszyklus Geometrien auftraten, die nicht kristallisierbar und deren Stereozentren entsprechend nicht trivial zu bestimmen waren.

Die quantenchemische Analyse des Motors **4** bestand darin, zunächst einen umfangreichen Konformationsraum zu sampeln. Dieser musste aus mindestens vier der acht in Abbildung 68 dargestellten Isomeren bestehen. Dabei muss jedes der Motor Isomere *Z-(R)-(M)*, *Z-(R)-(P)*, *E-(R)-(M)* und *E-(R)-(P)* im gesampelten Raum enthalten sein, da sie innerhalb des Motorzyklus nachweislich durchlaufen werden. Zusätzlich musste die Flexibilität der Glykol-Kette berücksichtigt werden, die eine wichtige Rolle bei der Stabilität der jeweiligen Enantiomere spielt und somit indirekt zu einer Variation der erhaltenen ECD Spektren beiträgt.

Die Konformeranalyse wurde nach der in Kapitel 11.2.6 beschriebenen **Methode A** durchgeführt. Hierzu wurden die vier Grundstrukturen des Motors (*Z-(R)-(M)*, *Z-(R)-(P)*, *E-(R)-(M)* und *E-(R)-(P)*) vormodelliert und die Biaryl-Achse mit der Glykol-Kette verknüpft an das Molekül angehängt. Anders als bei vorangegangenen Konformeranalysen über den MCMM Algorithmus (zu finden in Kapitel 11.2.6 beschriebenen **Methode B**) konnte keine dynamische Änderung der Helices innerhalb der gesampelten Zeit beobachtet werden. Entsprechend wurde keine geometrische Restriktion des Systems vorgenommen.

Tabelle 3: Berechnete DFT-Energien und Freie Enthalpien der auf B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) optimierten Konformere des Makrozyklus **4**. Die relativen freien Enthalpien beziehen sich jeweils auf das globale Minimum des jeweiligen Motor Konformers.

Konformer Bezeichnung	Axiale		$G_0$ [H]	$\Delta G_R$ [H]	$\Delta G_R$ [kcal/Mol]
	Chiralität /Neigung	DFT Energie [H]			
<i>E-(R)-(M)</i>	<i>R<sub>a</sub></i>	-2329,87328147	-2329,323845	0,001498	0,94
	<i>R<sub>a</sub></i>	-2329,87362706	-2329,32321	0,002133	1,34
	<i>R<sub>a</sub></i>	-2329,87421881	-2329,323314	0,002029	1,27
	<i>R<sub>a</sub></i>	-2329,87431758	-2329,323116	0,002227	1,40
	<i>S<sub>a</sub></i>	-2329,87383186	-2329,322899	0,002444	1,53
	<i>S<sub>a</sub></i>	-2329,87438105	-2329,325343	0	0
	<i>S<sub>a</sub></i>	-2329,86763056	-2329,322734	0,002609	1,63
	<i>S<sub>a</sub></i>	-2329,86654411	-2329,322445	0,002898	1,82
<i>E-(R)-(P)</i>	<i>R<sub>a-r</sub></i>	-2329,86204078	-2329,317315	0,000771	0,48
	<i>R<sub>a-l</sub></i>	-2329,86338705	-2329,317938	0,000148	0,093
	<i>R<sub>a-r</sub></i>	-2329,86284882	-2329,317445	0,000641	0,402
	<i>R<sub>a-r</sub></i>	-2329,86198986	-2329,31648	0,001606	1,01
	<i>R<sub>a-r</sub></i>	-2329,86096948	-2329,315541	0,002545	1,60
	<i>R<sub>a-r</sub></i>	-2329,8628507	-2329,318086	0	0
	<i>R<sub>a-l</sub></i>	-2329,8627889	-2329,317766	0,00032	0,20
	<i>R<sub>a-r</sub></i>	-2329,85913513	-2329,315423	0,002663	1,67
<i>Z-(R)-(P)</i>	<i>S<sub>a</sub></i>	-2329,86351904	-2329,31557	0	0
	<i>S<sub>a</sub></i>	-2329,86035049	-2329,315369	0,000201	0,13
	<i>S<sub>a</sub></i>	-2329,86019547	-2329,314788	0,000782	0,49
	<i>S<sub>a</sub></i>	-2329,85956075	-2329,312667	0,002903	1,82
	<i>S<sub>a</sub></i>	-2329,85887134	-2329,31319	0,00238	1,49
	<i>S<sub>a</sub></i>	-2329,85875736	-2329,313385	0,002185	1,37
	<i>S<sub>a</sub></i>	-2329,85739249	-2329,312567	0,003003	1,88
<i>Z-(R)-(M)</i>	<i>R<sub>a-r</sub></i>	-2329,86432214	-2329,320623	0,000286	0,18
	<i>R<sub>a-r</sub></i>	-2329,86275366	-2329,318737	0,002172	1,36
	<i>R<sub>a-r</sub></i>	-2329,86281304	-2329,318451	0,002458	1,54
	<i>R<sub>a-l</sub></i>	-2329,86154039	-2329,318317	0,002592	1,63
	<i>R<sub>a-l</sub></i>	-2329,86041216	-2329,318907	0,002002	1,26

$R_a-l$	-2329,86110385	-2329,318303	0,002606	1,64
$R_a-r$	-2329,86347554	-2329,319791	0,001118	0,70
$R_a-r$	-2329,86293713	-2329,319053	0,001856	1,16
$R_a-r$	-2329,8650861	-2329,320909	0	0
$R_a-l$	-2329,86103454	-2329,318048	0,002861	1,80

Aus der thermochemischen Analyse konnte eine erste Abschätzung der thermodynamisch stabilen und somit bei Raumtemperatur populierte Strukturen erhalten werden. Zur weiteren Analyse wurden Strukturen betrachtet, die maximal 2 kcal/mol vom ermittelten globalen Minimum des jeweiligen Isomers abwichen. Von diesen Geometrien wurde nach Kapitel 11.2.4 UV/Vis und ECD Spektren berechnet. Verwendete Parameter, abgesehen von Funktional und Basissatz wurden beibehalten. Um eine exakte Vorhersage der Beziehung des ECD Spektrums zur Struktur, insbesondere der Chiralität der Biaryl-Einheit zu erhalten, wurden 30 elektronische Zustände in der Berechnung miteinbezogen.

#### **5.4 Strukturaufklärung thermodynamisch stabiler Zustände von (4)**

Die experimentelle Untersuchung thermodynamisch stabiler Zustände über diverse Spektroskopie- oder Beugungsmethoden ist in den meisten Fällen für einen eindeutigen Strukturbeweis hinreichend. Im Fall von Motor **4** ist dieser Strukturbeweis ebenfalls möglich und dient unter anderem als Referenz für die Zuverlässigkeit der quantenchemisch erarbeiteten Ergebnisse. Aus  $^1\text{H}$  NMR Untersuchungen ging hervor, dass Motor **4** analog der Motorsysteme **1** bis **3** bei Raumtemperatur zwei thermodynamisch stabile Zustände annehmen kann. Nachdem Motor **4** eine Erweiterung des Grundsystems **1** ist, konnte zunächst angenommen werden, dass es sich bei den Zuständen um  $Z-(R)-(M)$  und  $E-(R)-(M)$  handeln könnte. Ein Beweis hierfür wurde durch die Kristallisation beider Isomere erbracht (Abbildung 72 und Abbildung 75).

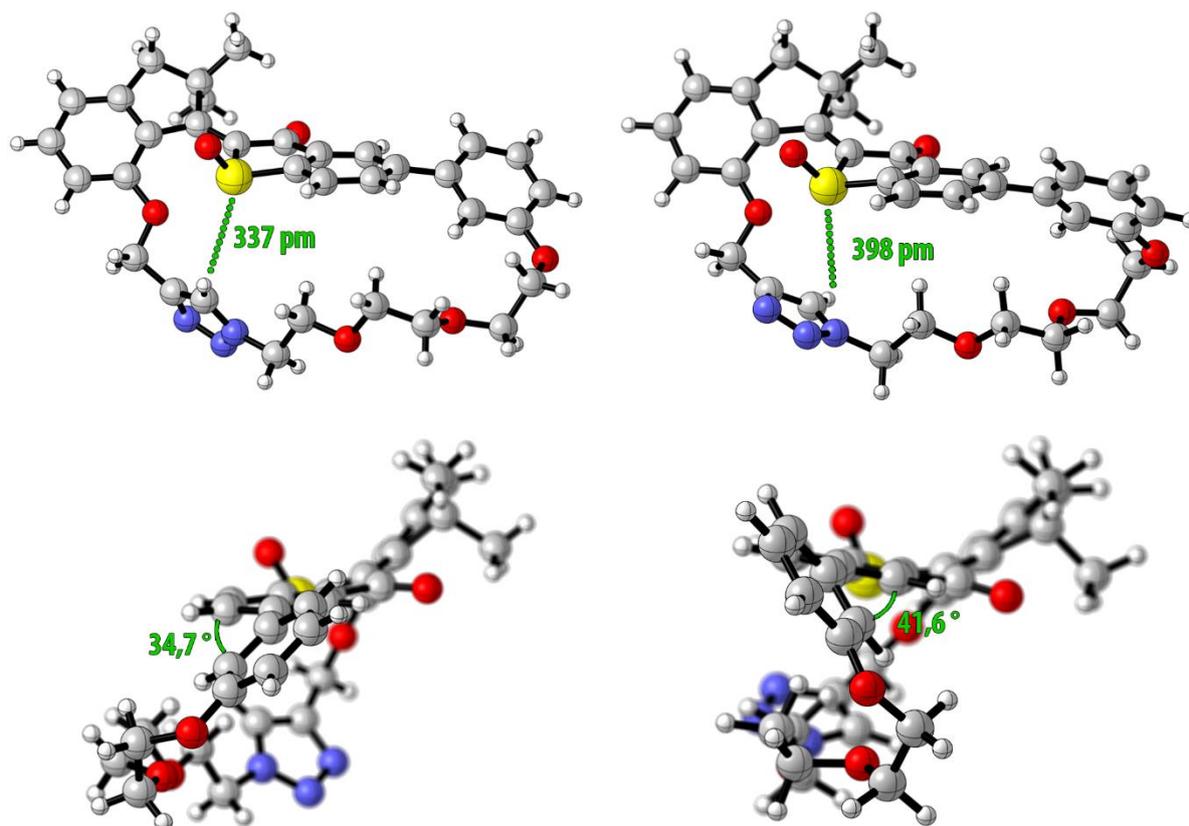


Abbildung 72: Vergleich der Struktur von *Z*-(*R*)-(*M*) **4** im kristallinen Zustand (links) mit der Struktur des gefundenen globalen Minimums auf B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) PCM(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Niveau (rechts) von *Z*-(*R*)-(*M*) **4**. Beide Strukturen besitzen eine *R<sub>a</sub>* konfigurierte Biaryl-Achse. Die Geometrie des Isomers deutet auf eine *R<sub>a</sub>-l* Konfiguration der Biaryl-Achse hin, während das berechnete globale Minimum eine *R<sub>a</sub>-r* Konfiguration aufweist. Zusätzlich ist die Position des Protons des Triazol-Rings jeweils entgegengesetzt.

Der Vergleich der *Z*-(*R*)-(*M*) Struktur im kristallinen Zustand mit der des globalen Minimums (erhalten durch Geometrieoptimierung auf B3LYP/6-311G(d,p) PCM(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)) lieferte erste Indizien zur Strukturentschlüsselung der Verbindung in kondensierter Phase. Zunächst kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem thermodynamisch stabilen Zustand auf der *Z*-Seite (bei einem (*R*) konfiguriertem Sulfoxid) um eine (*M*)-Helix handelt. Des Weiteren scheint es zunächst, dass für den besagten Fall die *R<sub>a</sub>*-Konfiguration der Biaryl-Achse stabiler ist als die *S<sub>a</sub>*-Konfiguration. Da eine Diskrepanz der Neigung zwischen der Struktur in kristallinem Zustand und dem berechneten globalen Minimum herrscht, kann über diesen Weg keine eindeutige Aussage getroffen werden. Die Auswertung und Interpretation eines <sup>1</sup>H NOESY Spektrums (Abbildung 73) ist hierfür ein bedeutender Schlüssel zur Aufklärung der Biaryl Neigung. Neben der unterschiedlichen Neigung der Biaryl-Achse, unterscheidet sich auch die Lage des Triazol Aromaten. In beiden Fällen ist der Abstand zwischen dem Triazol Proton und dem Sulfoxid Schwefel zu lang um als Wasserstoffbrücke interpretiert zu werden.

Dementsprechend kann nicht eindeutig entschlüsselt werden, ob die Lage des Triazol Aromaten in kausalem Zusammenhang zur Biaryl-Neigung steht oder nicht.

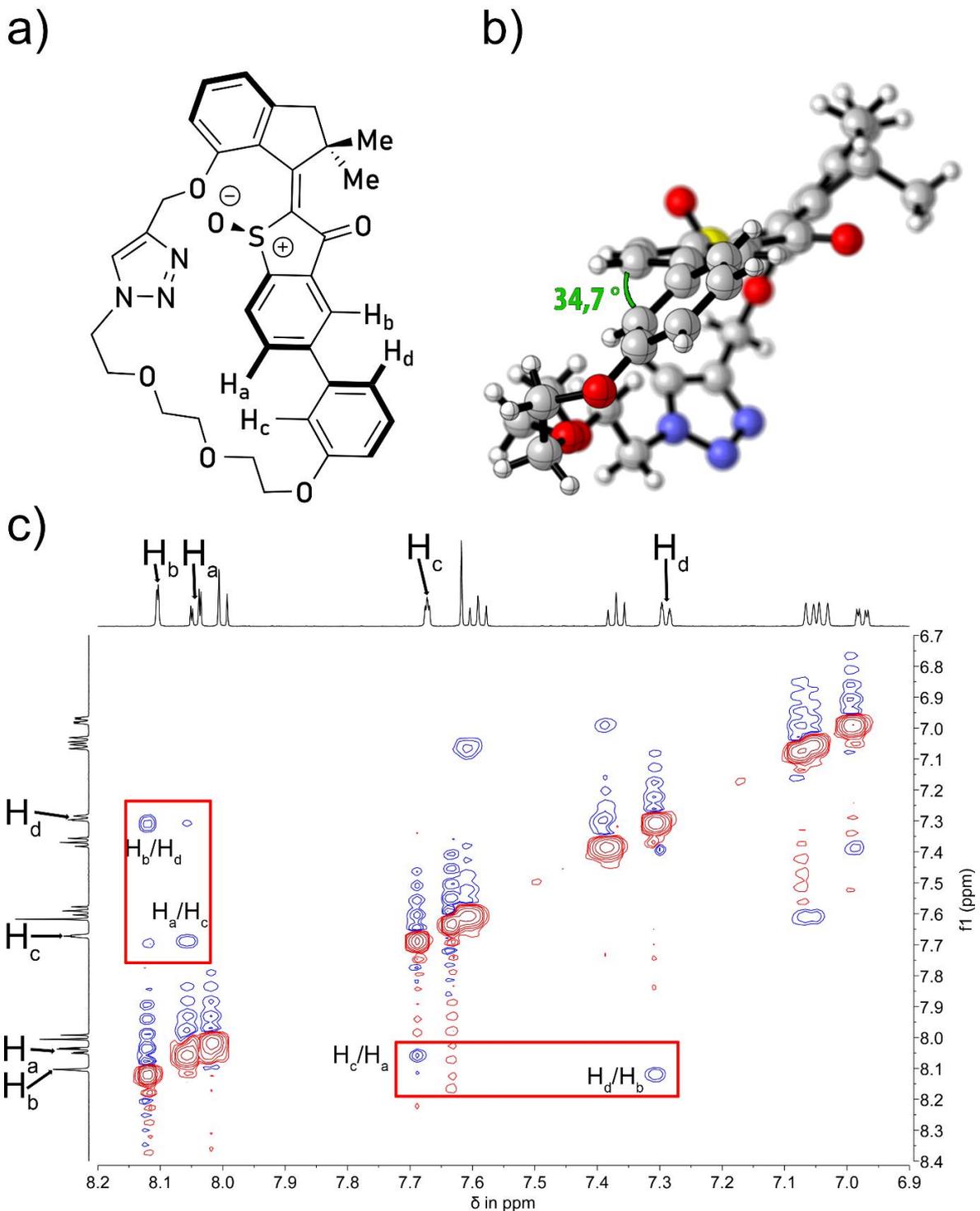


Abbildung 73: a) Struktur des *Z*-(*R*)-(*M*) konfigurierten Motor 4 mit den im <sup>1</sup>H NOESY koppelnden aromatischen Protonen H<sub>a</sub> bis H<sub>d</sub>. b) Geometrie der erhaltenen Kristallstruktur. Der Winkel der von der Biaryl Achse aufgespannt wird beträgt 34,7°. c) <sup>1</sup>H NOESY Experiment zur Bestimmung der Neigung der Biaryl-Einheit für den *Z*-(*R*)-(*M*) konfigurierten Motor 4. Klare Kopplungen sind in beiden Hälften zwischen je H<sub>c</sub>/H<sub>a</sub> und H<sub>d</sub>/H<sub>b</sub> zu erkennen. In der oberen Hälfte kann zusätzlich eine kleine Kopplung von H<sub>a</sub>/H<sub>d</sub> bzw H<sub>c</sub>/H<sub>b</sub> erkannt werden.

Das gemessene  $^1\text{H}$  NOESY Spektrum für das *Z-(R)-(M)* konfigurierte Isomer von Motor **4** zeigt durch die Kreuz-Signale vorher zugeordneter Signale, die Neigung der Biaryl-Einheit in kondensierter Phase an. Die für die Aufklärung relevanten starken Kopplung zwischen den Protonen  $\text{H}_a$  und  $\text{H}_c$  sowie  $\text{H}_d$  und  $\text{H}_b$  zusammen mit einer schwachen Kopplung der Protonen  $\text{H}_a$  und  $\text{H}_d$  beziehungsweise  $\text{H}_b$  und  $\text{H}_c$  sind rot umrandeten (Abbildung 73). Diese Kopplungsmuster zeigt, dass sowohl eine Neigung, ähnlich der Struktur im kristallinen Zustand als auch eine Neigung ähnlich der berechneten Minimum Struktur in kondensierter Phase im Gleichgewicht vorliegt. Da unter den gemessenen Bedingungen kein zusätzlicher Satz an Signalen vorliegt, existiert ein schnelles Gleichgewicht dessen Lage mehr auf der Seite einer *l* konfigurierten Biaryl-Einheit liegt. Die Konfiguration der Achse kann mithilfe des gemessenen  $^1\text{H}$  NOESY Spektrums nicht ermittelt werden. Zwar deuten Kristallstruktur und quantenchemische Rechnung auf eine *R<sub>a</sub>*-Konfiguration der Biaryl-Achse hin, um dies eindeutig bestätigen oder dementieren zu können wurde ein ECD Spektrum des *Z-(R)-(M)* Isomers von Motor **4** gemessen. Dieses wurde mit den berechneten ECD Spektren verglichen, um eine mögliche Übereinstimmung klar zu identifizieren und einer absoluten Stereokonfiguration zuordnen zu können.

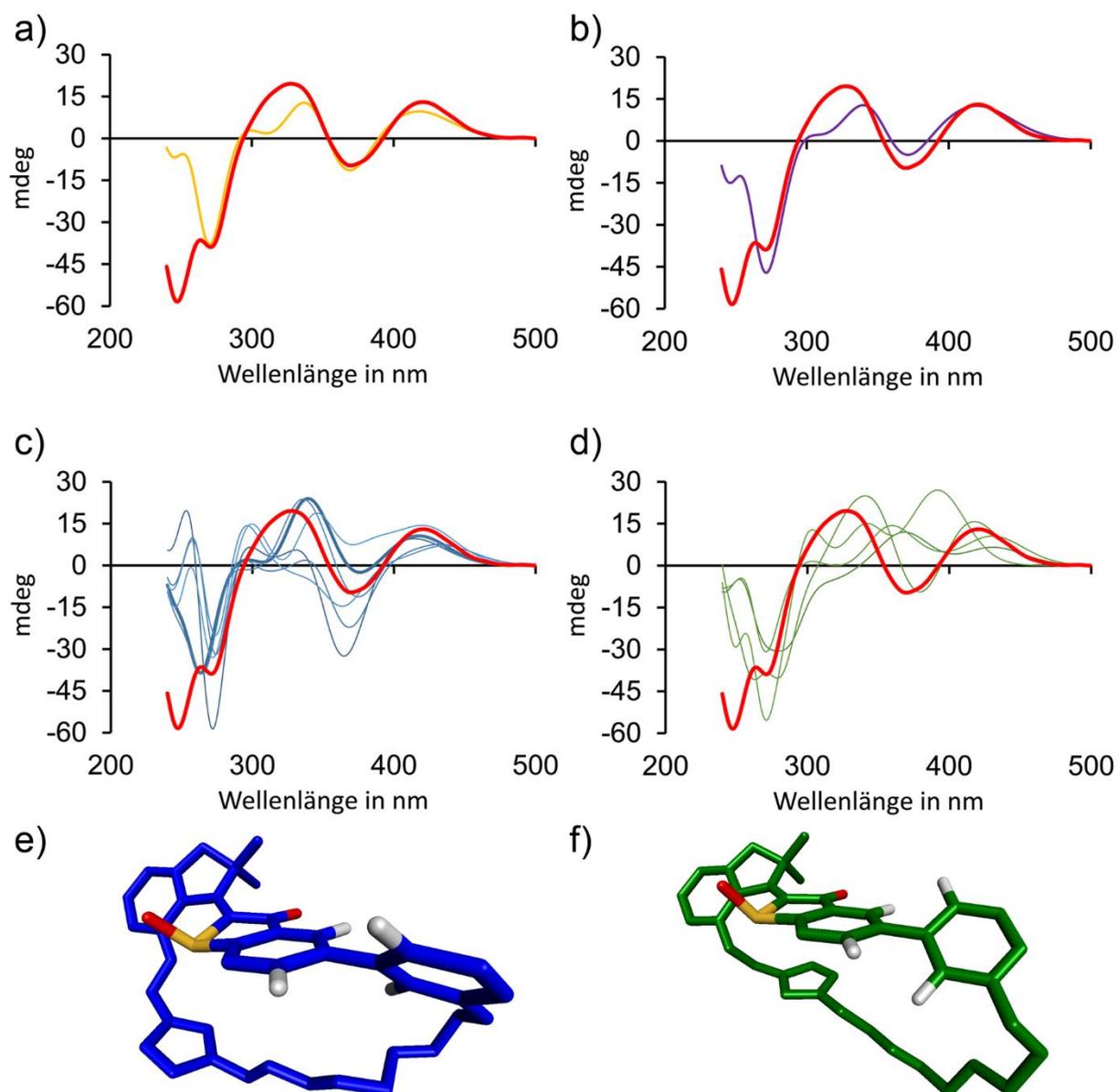


Abbildung 74: ECD Spektren Vergleich des experimentellen  $Z-(R)-(M)$  **4** ECD Spektrums mit den quantenchemisch berechneten ECD Spektren. Die berechneten Spektren wurden zur besseren Übersicht 15 nm hypsochrom verschoben. a) Gemessenes Spektrum (rot) gegenüber dem *Boltzmann* gemittelten Spektrum aller berechneten Spektren, erhaltener  $Z-(R)-(M)$  **4** Isomere (orange). b) Gemessenes Spektrum (rot) gegenüber dem arithmetisch gemittelten Spektrum aller berechneten Spektren, erhaltener  $Z-(R)-(M)$  **4** Isomere (violett). c) Gemessenes Spektrum (rot) gegenüber den berechneten Spektren, aller erhaltener  $Z-(R)-(M)$  **4** Isomere mit  $R_a-r$  konfigurierter Biaryl-Achse. (blaue Spektren). Das Spektrum der gefundenen globalen Minimum Konfiguration ist mit breiterer Linienstärke in blau dargestellt. d) Gemessenes Spektrum (rot) gegenüber den berechneten Spektren, aller erhaltener  $Z-(R)-(M)$  **4** Isomere mit  $R_a-l$  konfigurierter Biaryl-Achse (grüne Spektren). e) Energetisch niedrigste Struktur mit  $R_a-r$  konfigurierter Biaryl-Achse (siehe hervorgehobenes blaues Spektrum in c). f) Energetisch niedrigste Struktur mit  $R_a-l$  konfigurierter Biaryl-Achse (siehe grüne Spektren in d).

Der Vergleich gemessener und berechneter ECD Spektren trägt zwar zur Strukturaufklärung maßgeblich bei liefert jedoch im Fall des  $Z-(R)-(M)$  Isomers einen gewissen

Interpretationsspielraum. Die optimierten Geometrien der  $Z-(R)-(M)$  Konformation besitzen alle eine  $R_a$  konfigurierte Biaryl-Achse. Unterschiede zeigen sich in der Neigung der Achsen, wobei mehr als doppelt so viele Konformationen  $R_a-r$  konfigurierte Biaryl-Achsen aufweisen. Alle gefundenen Konformere von  $Z-(R)-(M)$  mit  $R_a-l$  Konfiguration sind mindestens 1,26 kcal/mol höher, als das globale Minimum des  $Z-(R)-(M)$   $R_a-r$  Isomers. Entsprechend tragen die  $Z-(R)-(M)$ -  $R_a-r$  Konfigurationen mehr zu den Boltzmann gemittelten Spektren bei (Abbildung 74 a). Im Vergleich mit dem arithmetisch gemittelten Spektrum über alle berechneten ECD Spektren (Abbildung 74 b) weisen  $Z-(R)-(M)$ -  $R_a-r$  weniger Auswirkung auf die Spektralen Merkmalen als die relativen Intensitäten auf. Die Aufschlüsselung der berechneten ECD Spektren in die einzelnen Geometrien liefert ein etwas klareres Bild über das Zustandekommen der gemittelten Spektren. Wie in Abbildung 74 c) und d) zu sehen ist, ist die grobe Struktur der meisten berechneten ECD Spektren in Übereinstimmung mit dem gemessenen Spektrum. Dennoch weichen einzelne Spektren in den Phasen des *Cotton*-Effekts gegenüber dem gemessenen Spektrum bei beiden Biaryl-Konformationen ab. ECD Spektren  $R_a-l$  konfiguierter Geometrien (Abbildung 74 f)) zeigen bei etwa 375 nm oft einen positiven *Cotton*-Effekt, während das gemessene Spektrum das Gegenteil zeigt. Nachdem dieser Effekt eher bei energetisch höheren Konformeren auftritt, ist diese Auswirkungen auch in der arithmetischen Mittelung stärker ausgeprägt als bei der Boltzmann Mittelung. Eine weitere Beobachtung ist, dass keines der Spektren die aus einer  $R_a-r$  Konfiguration (vgl. Abbildung 74 e)) hervorgehen besonders gut mit dem gemessenen Spektrum übereinstimmen. Ein Spektrum, das auf Grundlage einer  $R_a-l$  Konfiguration berechnet wurde, spiegelt (abgesehen von der hypsochromen Verschiebung) das gemessene Spektrum ausgezeichnet wider. In Anlehnung an die Kapitel 4.2 und 4.3 zeigt die Analyse auch für diesen Fall indirekt, dass die relativen freien Enthalpien HTI basierter Isomere zueinander durch das B3LYP Funktional nur schlecht wiedergegeben werden. Die mit B3LYP erhaltenen Geometrien bieten jedoch eine solide Grundlage für Spektroskopische Analytik (vgl. Kapitel 4.5).

Die Kombination aus den vorgestellten Analysemethoden liefert somit für das  $Z-(R)-(M)$  Isomer hinreichende Befunde, um die Konfiguration der Biaryl-Achse bestimmen zu können. Demnach ist diese  $R_a$  konfiguriert, die Flexibilität des Makrozyklus lässt jedoch einen Konformationsspielraum der Achsenneigung zu. Im zeitlichen Mittel nimmt die Biaryl-Einheit jedoch häufiger eine  $R_a-l$  Konfiguration ein.

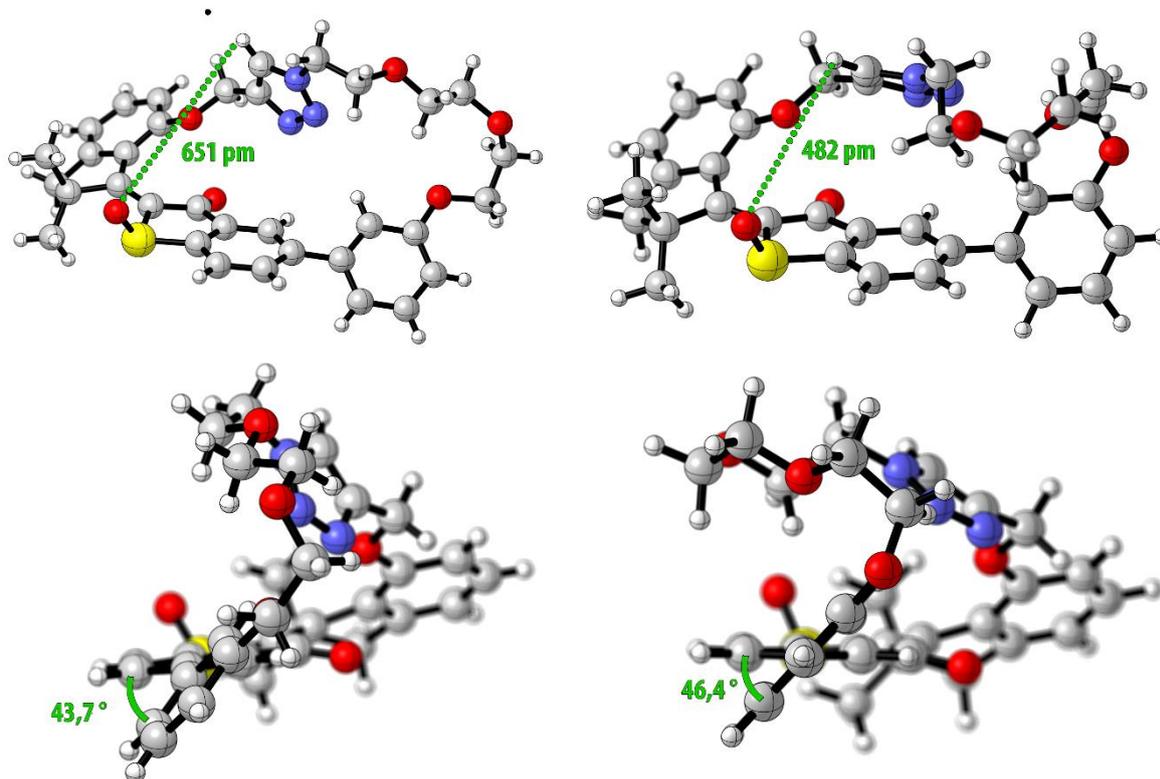


Abbildung 75: Vergleich der Struktur von *E*-(*R*)-(*M*) **4** im kristallinen Zustand (links) mit der Struktur des gefundenen globalen Minimums auf B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p)//PCM(DCM) Niveau (rechts) von *E*-(*R*)-(*M*) **4**. Beide Strukturen besitzen eine  $S_a$  konfigurierte Biaryl-Achse mit gleicher Neigung. Die Position des Protons des Triazol-Rings ist jeweils dem Sulfoxid zugeneigt. Die Abstände unterscheiden sich jedoch deutlich, während die Winkel der Biaryl-Einheit relativ ähnlich sind.

Aus dem Vergleich der Struktur von *E*-(*R*)-(*M*) im kristallinen Zustand mit der globalen Minimum Struktur, die aus der Geometrieoptimierung auf B3LYP/6-311G(d,p)//PCM(DCM) hervorgeht können diverse Gemeinsamkeiten festgestellt werden. Analog dem *Z*-(*R*)-(*M*) Isomer kann bewiesen werden, dass es sich bei dem thermodynamisch stabilen Zustand auf der *E*-Seite bei einem (*R*) konfiguriertem Sulfoxid ebenfalls um eine (*M*)-Helix handelt. Zusätzlich kann davon ausgegangen werden, dass in diesem Fall die  $S_a$ -Konfiguration der Biaryl-Achse stabiler ist als die  $R_a$ -Konfiguration. Die Neigung beider Strukturen sowohl im kristallinen Zustand als auch *in silico* gibt erste Hinweise auf eine bevorzugte Position, die durch das gemessene  $^1\text{H}$  NOESY Spektrums bestätigt wird (Abbildung 76).

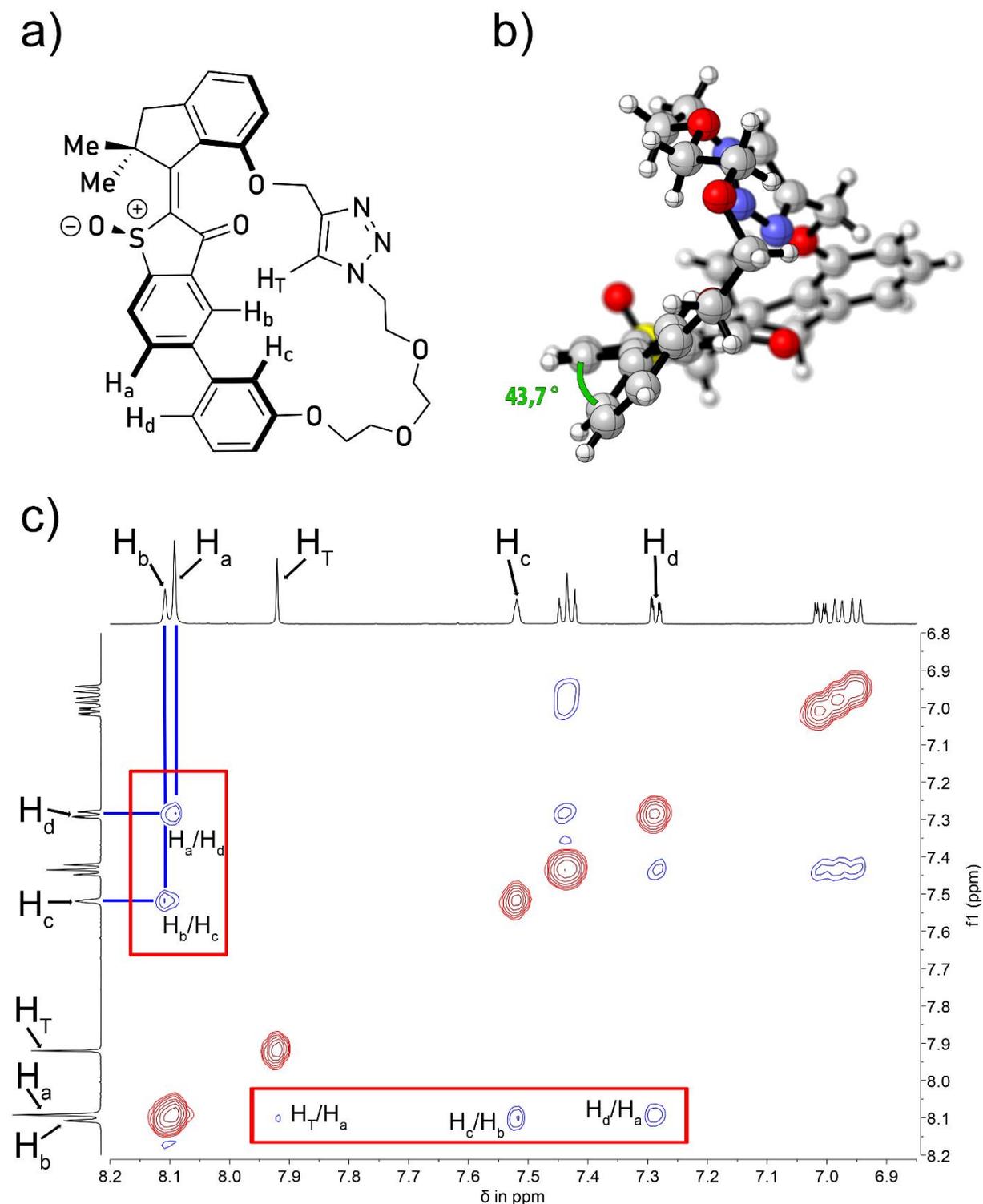


Abbildung 76: a) Struktur des *E*-(*R*)-(*M*) konfigurierten Motor **4** mit den im  $^1\text{H}$  NOESY koppelnden aromatischen Protonen  $\text{H}_a$  bis  $\text{H}_d$  und dem Triazol Proton  $\text{H}_T$ . b) Geometrie der erhaltenen Kristallstruktur. Der Winkel der von der Biaryl Achse aufgespannt wird beträgt  $43,7^\circ$ . c)  $^1\text{H}$  NOESY Experiment zur Bestimmung der Neigung der Biaryl-Einheit für den *E*-(*R*)-(*M*) konfigurierten Motor **4**. Klare Kopplungen sind in beiden Hälften zwischen je  $\text{H}_a/\text{H}_d$  und  $\text{H}_b/\text{H}_c$  zu erkennen. In der unteren Hälfte ist zusätzlich eine kleine Kopplung von  $\text{H}_T/\text{H}_a$  zu erkennen, was indiziell für die *E* Konfiguration dieses Isomers von Motor **4** ist.

Das gemessene  $^1\text{H}$  NOESY Spektrum für das  $E$ -( $R$ )-( $M$ ) konfigurierte Isomer von Motor **4** zeigt durch die Kreuz-Signale der vorher zugeordneten Signale die Neigung der Biaryl-Einheit in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  an. Das Spektrum bestätigt bisherige Hinweise, dass es sich um eine  $r$  Neigung der Biaryl-Achse handelt. Hierbei zeigt der Glykol-verknüpfte Rest in Richtung des Carbonyls und entspricht somit sowohl der Struktur in kristalliner Phase als auch der stabilsten *in silico* erhaltenen Struktur des  $E$ -( $R$ )-( $M$ ) Isomers. Um die absolute Konfiguration der Biaryl-Einheit eindeutig nachweisen zu können wurde ein ECD Spektrum des  $E$ -( $R$ )-( $M$ ) Isomers gemessen. Dieses wurde mit den berechneten ECD Spektren verglichen, um eine mögliche Übereinstimmung zu identifizieren und einer Struktur mit absoluter Stereokonfiguration zuordnen zu können.

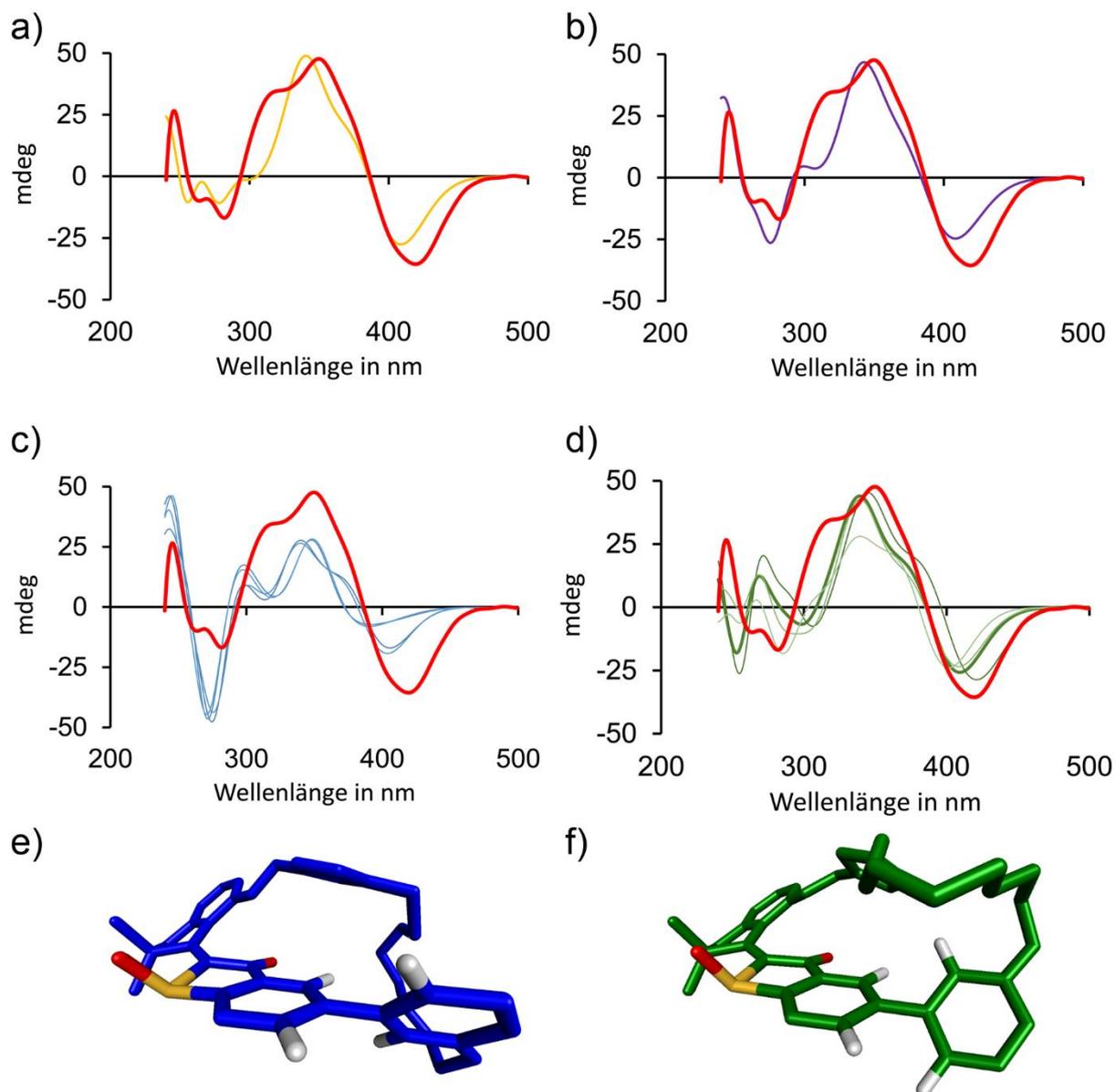


Abbildung 77: ECD Spektren Vergleich des experimentellen *E-(R)-(M)* **4** ECD Spektrums mit den quantenchemisch berechneten ECD Spektren. Die berechneten Spektren wurden zur besseren Übersicht 15 nm hypsochrom verschoben. a) Gemessenes Spektrum (rot) gegenüber dem *Boltzmann* gemittelten Spektrum aller berechneten *E-(R)-(M)* Spektren von **4** (orange). b) Gemessenes Spektrum (rot) gegenüber dem arithmetisch gemittelten Spektrum aller *E-(R)-(M)* Spektren von **4** (violett). c) Gemessenes Spektrum (rot) gegenüber den berechneten Spektren der *E-(R)-(M)* Isomere von **4** Isomere mit  $R_a$  konfigurierter Biaryl-Achse (blaue Spektren). d) Gemessenes Spektrum (rot) gegenüber den berechneten Spektren der *E-(R)-(M)* Isomere von **4** mit  $S_a$  konfigurierter Biaryl-Achse (grüne Spektren). Das Spektrum der Konfiguration mit der niedrigsten freien Enthalpie ist fett grün dargestellt. e) Energetisch niedrigste Struktur mit  $R_a$  konfigurierter Biaryl-Achse (siehe blaue Spektren in c). f) Energetisch niedrigste Struktur mit  $S_a$  konfigurierter Biaryl-Achse (siehe grüne Spektren in d).

Die Boltzmann Mittelung der ECD Spektren berechneter Minima (Abbildung 77 a) spiegelt das gemessene Spektrum des *E-(R)-(M)* Isomers qualitativ wider. Gleiches gilt für das arithmetisch gemittelte Spektrum (Abbildung 77 b). Das arithmetisch gemittelte Spektrum reproduziert das

gemessene Spektrum in einigen Bereichen besser. Die Erklärung kann durch die Aufschlüsselung der Spektren in seine Komponenten (Abbildung 77 c und d) erhalten werden. Analog des Befunds der berechneten *Z-(R)-(M)* Spektren gibt es für *E-(R)-(M)* kein repräsentatives Spektrum, welches das gemessene Spektrum besonders gut beschreibt. Spektren, die auf Grundlage eines  $R_a$  konfigurierten Biaryls (vgl. (Abbildung 77 e)) berechnet wurden zeigen einen besonders starken *Cotton*-Effekt zwischen 240 und 300 nm, während der Effekt ab 300 nm deutlich schwächer ist, als es das gemessene Spektrum zeigt. Die berechneten ECD Spektren auf Grundlage eines  $S_a$  konfigurierten Biaryls (vgl. (Abbildung 77 f)) zeigen zwischen 300 und 500 nm einen betragsmäßig stark ausgeprägten *Cotton*-Effekt, liefern aber im Bereich zwischen 240 und 300 nm eine komplett falsche Phase. Erst die genannte Kombination der Spektren führt zu einem vernünftigen Kompromiss. In Kombination mit dem gemessenen  $^1\text{H}$  NOESY NMR Spektrum kann angenommen werden, dass die restriktive Funktion der Glykol-Kette bei dem gemessenen *E-(R)-(M)* Isomer nur wenig Effekt hat. Demnach kann die Biaryl-Einheit sowohl eine  $R_a$  als auch eine  $S_a$  Konfiguration einnehmen.

## **5.5 Strukturaufklärung thermodynamisch metastabiler Zustände von (4)**

Anders als die thermodynamisch stabilen Zustände, ist die Analytik metastabiler Zustände aus einer Vielfalt an Gründen erschwert. In den meisten Fällen muss mit Isomeren Gemischen gearbeitet werden, was vor allem für Elektronenspektroskopien ein Hindernis ist. Um Reinspektren der jeweiligen Isomere zu erhalten, müssen das Isomeren-Verhältnis im PSS und zumindest ein Reinspektrum eines der vorliegenden Isomere bekannt sein.

Für die Messung des ECD Spektrums des *E*-(*R*)-(*P*) Isomers, wird hierfür vom thermodynamisch stabilen *Z*-(*R*)-(*M*) Isomer ausgegangen. Dieses wurde durch Bestrahlung bei  $-80\text{ °C}$  mit  $450\text{ nm}$  in den PSS überführt. Es wurde ein Gemisch aus *E*-(*R*)-(*P*) und *Z*-(*R*)-(*M*) mit noch unbekanntem Verhältnissen erhalten. Durch ein Tempern auf  $24\text{ °C}$  wurde der prozentuelle Anteil an *E*-(*R*)-(*P*) zu 100% in das *E*-(*R*)-(*M*) Isomer überführt. Reste des *Z*-(*R*)-(*M*) Isomers verhalten sich der Temperaturänderung gegenüber stabil und bleiben in diesem Zustand. Da durch die Messungen aus Kapitel 5.4 die Reinspektren der thermodynamisch stabilen Spezies bekannt sind, können diese an das getemperte Mischspektrum gefittet werden, wodurch das exakte Verhältnis von *E*-(*R*)-(*M*) zu *Z*-(*R*)-(*M*) bestimmt werden konnte. Aus dem Kenntnis dieses Verhältnisses, kann der prozentuelle Anteil von *Z*-(*R*)-(*M*) aus dem Mischspektrum von *Z*-(*R*)-(*M*) und *E*-(*R*)-(*P*) im PSS bei  $-80\text{ °C}$  subtrahiert werden, womit das Reinspektrum von *E*-(*R*)-(*P*) erhalten werden konnte. Dieses konnte analog der thermodynamisch stabilen Spezies mit berechneten Referenzspektren verglichen werden (Abbildung 78)

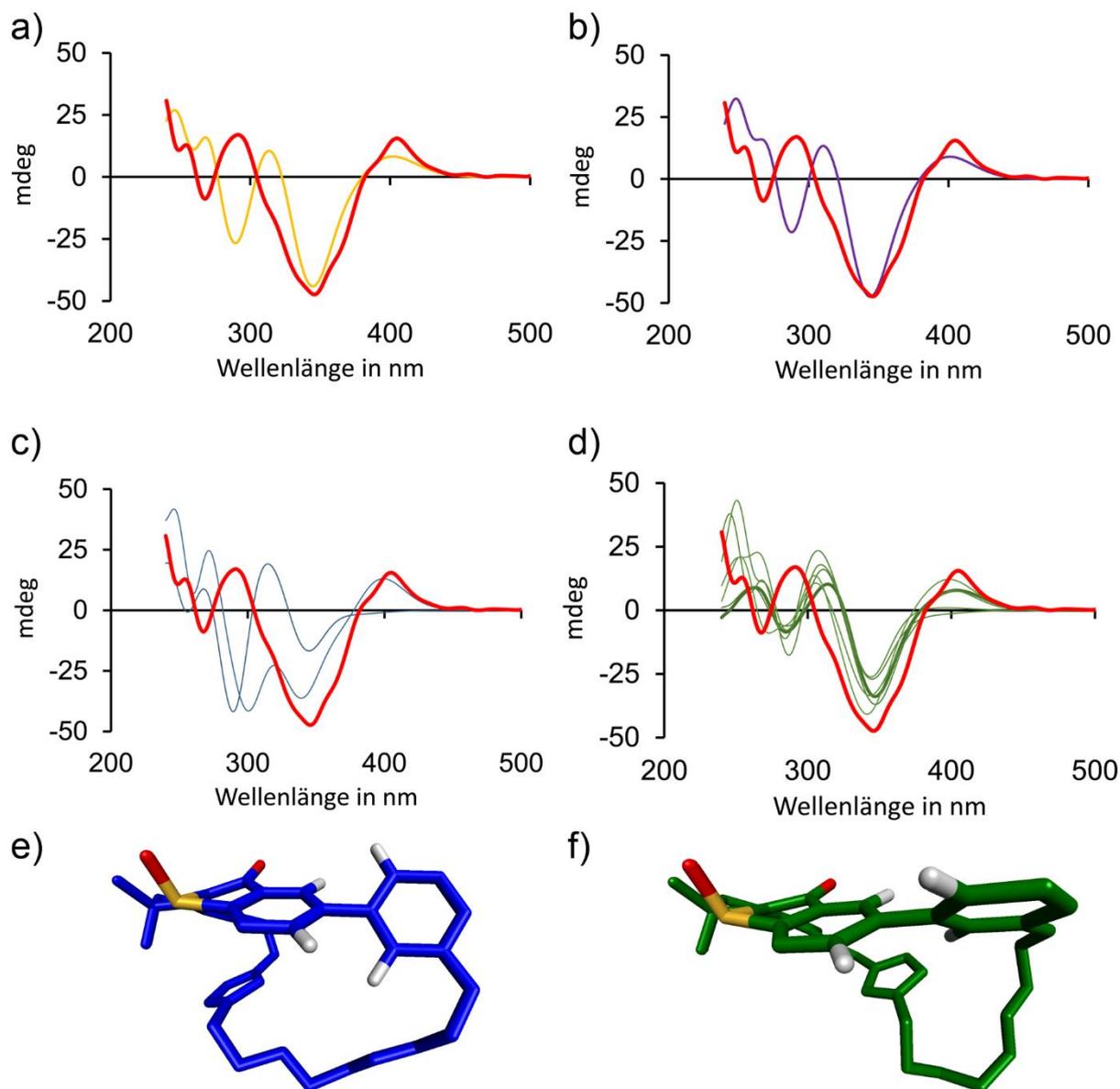


Abbildung 78: ECD Spektren Vergleich des experimentellen *E-(R)-(P)* **4** ECD Spektrums mit den quantenchemisch berechneten ECD Spektren. Die berechneten Spektren wurden zur besseren Übersicht 15 nm hypsochrom verschoben. a) Gemessenes Spektrum (rot) gegenüber dem *Boltzmann* gemittelten Spektrum aller berechneten Spektren erhaltener *E-(R)-(P)* **4** Isomere (orange). b) Gemessenes Spektrum (rot) gegenüber dem arithmetisch gemittelten Spektrum aller berechneten Spektren der erhaltenen *E-(R)-(P)* **4** Isomere (violett). c) Gemessenes Spektrum (rot) gegenüber den berechneten Spektren der erhaltenen *E-(R)-(P)* **4** Isomere mit  $R_a$ -l konfigurierter Biaryl-Achse (blaue Spektren). d) Gemessenes Spektrum (rot) gegenüber den berechneten Spektren der erhaltenen *E-(R)-(P)* **4** Isomere mit  $R_a$ -r konfigurierter Biaryl-Achse (grüne Spektren). Das Spektrum der Konfiguration mit der niedrigsten freien Enthalpie ist fett grün dargestellt. e) Energetisch niedrigste Struktur mit  $R_a$ -l konfigurierter Biaryl-Achse (siehe blaue Spektren in c). f) Energetisch niedrigste Struktur mit  $R_a$ -r konfigurierter Biaryl-Achse (siehe grüne Spektren in d).

Der Vergleich des gemessenen Reinspektrums von *E-(R)-(P)* **4** mit den berechneten zeigt, dass sowohl eine *Boltzmann*, als auch eine arithmetische Mittelung vergleichbar gute Übereinstimmung zeigt. Von *E-(R)-(P)* **4** konnten zwei isomere Formen erhalten werden. Beide

besitzen eine  $R_a$  konfigurierte Biaryl-Achse jedoch jeweils unterschiedlich geneigt. Von  $E-(R)-(P)$ - $R_a-r$  **4** konnten sechs Geometrien erhalten werden, die eine maximale relative freie Enthalpie Differenz zum globalen Minimum der  $E-(R)-(P)$  Isomere von 2 kcal/mol aufwiesen. Von dem  $E-(R)-(P)-R_a-l$  Isomer traf dies nur auf zwei Geometrien zu. Die letzteren zeigen neben der geringeren Zahl auch eine schlechtere Übereinstimmung mit dem gemessenen Reinspektrum von  $E-(R)-(P)$ . Auch das globale Minimum der berechneten  $E-(R)-(P)-R_a-r$  Konformere zeigt eine geringere Übereinstimmung in bestimmten spektralen Merkmalen. So zeigt das globale Minimum keine Schulter mit positivem *Cotton*-Effekt zwischen 240 und 300 nm. Dennoch konnten für die  $R_a-r$  konfigurierten Geometrien eine bessere Kongruenz mit dem gemessenen Spektrum erhalten werden. Demnach ist die chirale Achse des  $E-(R)-(P)$  Isomers  $R_a$  konfiguriert, kann aber durch eine geringe thermische Barriere die Neigung verändern. Theoretisch kann dies durch ein Tieftemperatur  $^1\text{H}$  NOESY bewiesen werden. Die Messung dieses Spektrums lieferte jedoch kein Ergebnis.

Der eindeutige Strukturbeweis des  $Z-(R)-(P)$  Isomers ist aufgrund der kurzlebigen Natur dieses Isomers selbst bei niedrigen Temperaturen nicht möglich. In keiner der Messungen konnte das Isomer detektiert werden und wurde analog Motor **1** nur indirekt bewiesen.

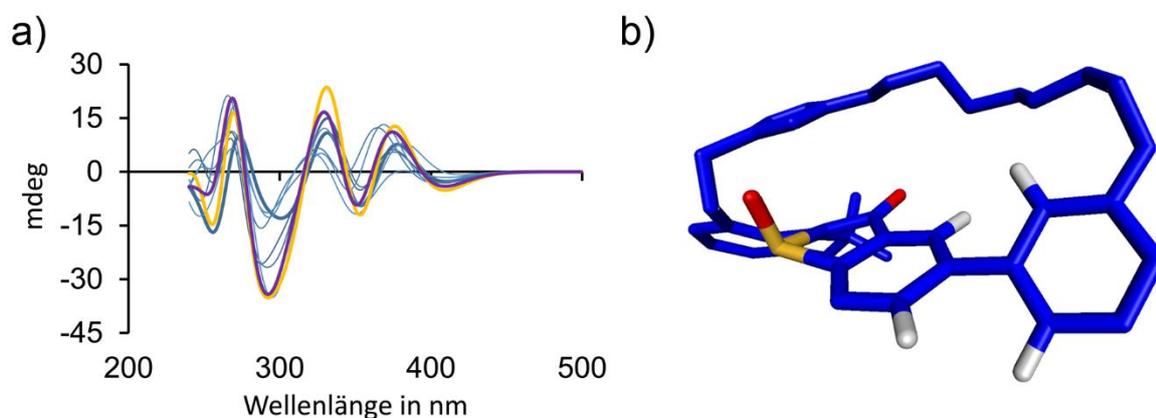


Abbildung 79: a) ECD Spektren Vergleich der quantenchemisch berechneten ECD Spektren des  $Z-(R)-(P)$  **4** Isomers. Die Spektren wurden aus Gründen der Konsistenz 15 nm hypsochrom verschoben. *Boltzmann* gemittelten Spektrum aller berechneten Spektren erhaltener  $Z-(R)-(P)$  **4** Isomere (orange, arithmetisch gemittelt), berechnete Spektren erhaltener  $Z-(R)-(P)$  **4** Isomere mit  $S_a$  konfiguriert (blaue Spektren). Das Spektrum der Konfiguration mit der niedrigsten freien Enthalpie ist fett blau dargestellt. b) Energetisch niedrigste Struktur mit  $S_a$ -konfiguriert (siehe blaue Spektren in a)

Die Analyse der aus den quantenchemisch berechneten Konformeren des  $Z-(R)-(P)$  **4** Isomers zeichnet ein kohärentes Bild in Bezug auf die bisherigen Befunde. So befindet sich der Ankerpunkt der Glykol-Kette an der Biaryl-Achse immer in ähnlicher Position zum

Ankerpunkt am Rotor. So ist in dem Fall des *Z-(R)-(P)* Isomers die Biaryl-Achse der berechneten Konformere durchgehend  $S_a$  konfiguriert und unterscheidet sich maximal in der Neigung derselben.

## 5.6 Zusammenfassung des Bewegungsmechanismus von (4)

Die Kombination experimenteller Beobachtungen mit quantenchemisch gestützter Interpretation für die messbaren Isomere lässt ein Bild des Rotationszyklus von Motor und der entfernten Biaryl-Einheit abzeichnen (Abbildung 80).

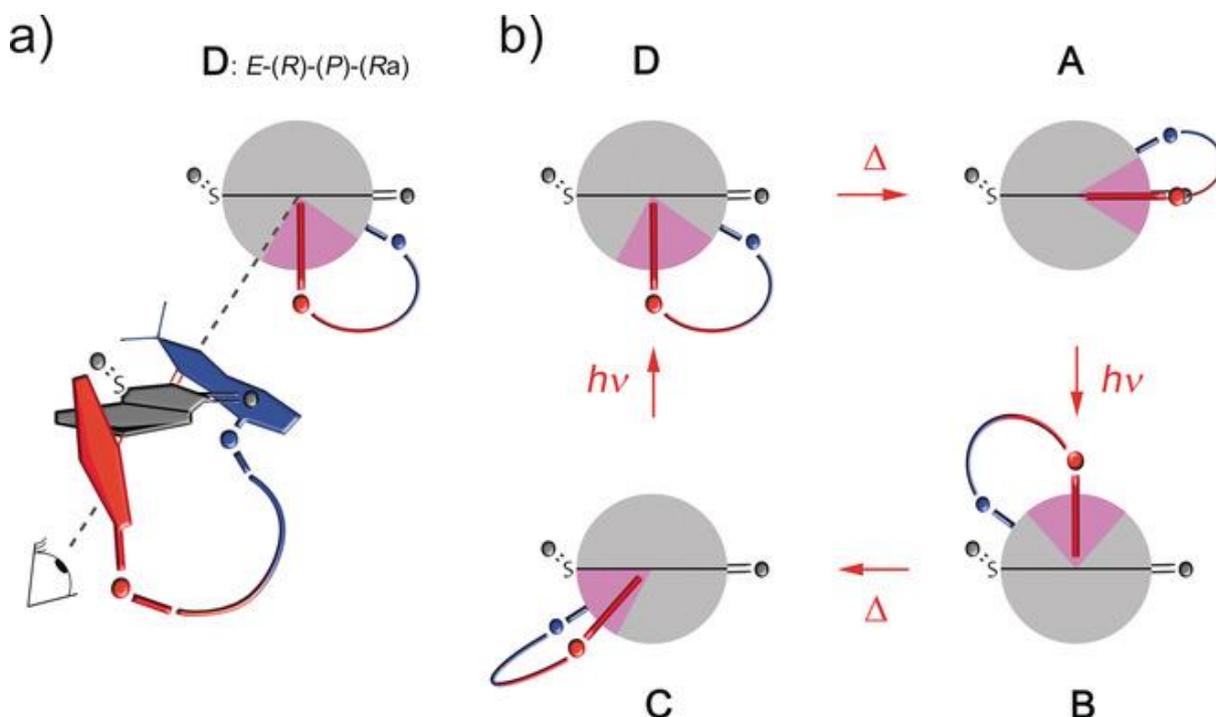


Abbildung 80: Bewegungsablauf des Lichtbetriebenen Motorsystems 4. a) Repräsentative Projektion des  $E-(R)-(P)-(R_a)$  4 Isomers in die Ebene. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird eine Kollinearität der Biaryl-Achse und der beweglichen Motor Doppelbindung angenommen. b) Darstellung der relativen Position des Rotors (blau) und der Biaryl-Einheit (rot). Aufgrund der weitgehend hohen Flexibilität des Makrozyklus, ist der Aufenthaltsort der Biaryl-Einheit als pinke Fläche dargestellt. Mit Erlaubnis aus dem Artikel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57,11064 –11068 reproduziert © 2018 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Ausgehend vom thermodynamisch stabilen  $Z-(R)-(M)$  (Abbildung 80 Isomer C) Isomer zeichnet sich folgendes Bild ab. Die Verknüpfung des Rotors (Abbildung 80 blau) über die Glykol-Kette mit der Biaryl-Einheit (Abbildung 80 rot) baut in diesem Isomer Spannung auf. Diese Spannung verursacht zum einen die Erhöhung der freien Enthalpie dieses Isomers sodass, anders als beim Grundsystem 1,  $E-(R)-(M)$  das globale Minimum bildet. Des Weiteren wird der Rotationsfreiheitsgrad der Biaryl-Funktion durch das Verknüpfungsmuster in dieser Konfiguration stark eingeschränkt. Dies lässt im Gleichgewicht hauptsächlich eine  $R_a-l$ - mit nur geringfügiger  $R_a-r$  Konfiguration des entfernten Biaryls in der  $Z-(R)-(M)$  Konfiguration zu. Durch eine Photon-induzierte Doppelbindungsisomerisierung entsteht intermediär das metastabile  $E-(R)-(P)$  Isomer (Abbildung 80 Isomer D). Der Ankerpunkt des Makrozyklus an

der Biaryl-Einheit folgt dieser Isomerisierung in seiner Trajektorie. Durch den Abbau der Spannung in der *E*-(*R*)-(*P*) Konfiguration wird es dem Biaryl ermöglicht bei weiterhin fester Achsenchiralität die Neigung der Achse zwischen  $R_{a-l}$  und  $R_{a-r}$  zu verändern. Gleichzeitig baut sich jedoch eine helikale Spannung im Motorsystem auf, da bei (*R*) konfiguriertem Sulfoxid die (*P*) Helix eine ungünstigere Konformation als die (*M*) Helix darstellt. Mit Bestimmtheit kann diese Aussage aber nur für eine Temperatur von  $-80\text{ °C}$  getroffen werden, da bei höherer Temperatur das Isomer nicht zu identifizieren war. Dieses geht schnell über eine thermische Helix Inversion in das thermodynamisch globale Minimum mit *E*-(*R*)-(*M*) Konfiguration (Abbildung 80 Isomer **A**) über. Im Konformeren Ensemble ist es der Biaryl-Einheit, aufgrund der niedrigen Isomerisierungsbarriere zwischen einer  $R_a$  und  $S_a$  Konfiguration, möglich zu atropisomerisieren. Erst in einem weiteren photochemischen Isomerisationsschritt zum nur schwer fassbaren *Z*-(*R*)-(*P*) Isomer (Abbildung 80 Isomer **B**) wird laut quantenchemischen Berechnungen die schnelle Isomerisierung zwischen  $R_a$  und  $S_a$  unterbunden. Die Flexibilität des Makrozyklus lässt jedoch noch ein Gleichgewicht der Neigungsisomere  $S_{a-r}$  und  $S_{a-l}$  zu. Erst durch die letzte thermische Helix Inversion wird erneut genug Spannung aufgebaut, um die Biaryl-Einheit sowohl in der Konfiguration als auch Neigung stark einzuschränken. Dieser Punkt vervollständigt den Rotationszyklus der Motoreinheit. Die Biaryl-Einheit folgt der Motorbewegung in jedem Punkt des Zyklus wodurch gezeigt werden konnte, dass die Motor-Rotationsbewegung auf eine entfernte Rotationseinheit, durch kovalente Verknüpfung übertragen werden kann. Dieser Sachverhalt konnte gezielt durch spektroskopische Experimente in Kombination mit Einkristall Röntgendiffraktometrie und einer ausgedehnten quantenchemischen Analyse bewiesen werden.

Dieser Beweis des Rotationszyklusses von HTI **4** stellt einen wichtigen Pfeiler im Grundgerüst der Anwendungsmöglichkeiten von HTI Motoren dar. Die Erkenntnisse können genutzt werden um das System zu erweitern und in Zukunft beispielsweise Energie in Form von Makrozyklen-Spannung zu speichern und selektiv abzurufen.

## 6 Molekulare Pinzetten auf Basis von HTI

Molekulare Rezeptorsysteme dienen der selektiven Erkennung von Molekülen oder Molekülbestandteilen. Oftmals bedient man sich hierbei bei dem Vorbild der Natur, in der gezielt Strukturen durch beispielsweise Ladungs-Komplexierung oder Puzzle ähnliche Wasserstoffbrücken Kombinationen gebunden werden. Durch gezieltes Design wird eine nicht kovalente Wechselwirkung der hier vorgestellten Molekularen Pinzetten mit einem Gastsystem (Abbildung 81), basierend auf dem Prinzip der polar aromatischen Wechselwirkungen, ausgenutzt, in der der elektronenreiche Wirt das elektronenarme Gastsystem komplexieren soll.

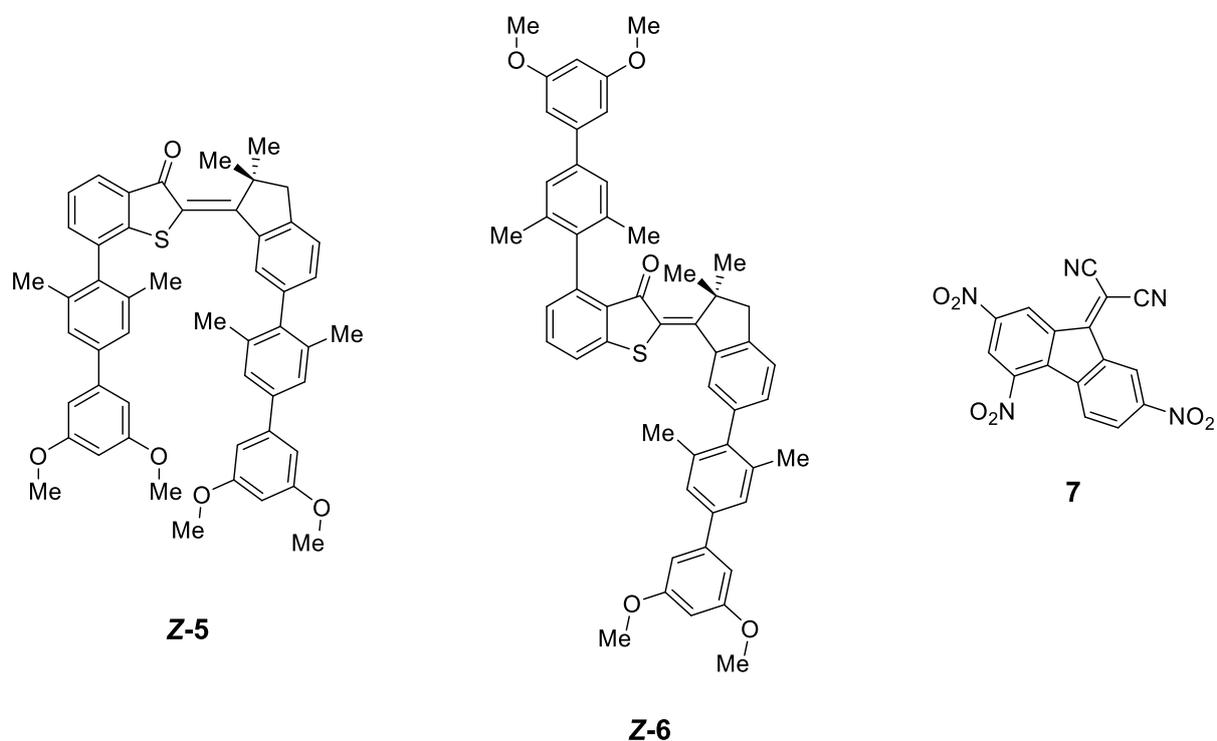


Abbildung 81: Untersuchte HTI basierte Molekulare Pinzetten **5** und **6** mit dem dazugehörigen untersuchten Gastsystem **7**.

Zusätzlich lassen sich die Pinzetten **5** und **6** durch Licht des sichtbaren Spektrums zwischen je zwei Zuständen hin und her schalten, was eine Änderung der Bindungsaffinität verursacht. Durch das Design der Pinzetten lassen sich beide in Lösung simultan schalten, während der Bindungsmodus komplementär aktiviert beziehungsweise deaktiviert wird.

Die Untersuchung dieser Systeme wurde auf mehrere Arten experimentell durchgeführt. Bindungsstöchiometrien wurden beispielsweise über *Job Plots* bestimmt, während die Bindungskonstanten mittels Titrations-Fits erhalten wurden. Durch die Analyse der Verschiebung von <sup>1</sup>H NMR Signalen des Wirtes und Gastes nach Zugabe des potentiellen Bindungspartners, konnte zudem eindeutig festgestellt werden, welches der Isomere eine hohe

beziehungsweise niedrige Bindungsaffinität aufweist. Mittels dieser meist aufwändigen Methoden wie der Tieftemperatur  $^1\text{H}$  NMR Spektroskopie gelingt es zwar eine grobe Vorstellung der Wirt-Gast Beziehung und der Bindungsverhältnisse zu erhalten, jedoch sind detailreiche Aussagen nur schwer zu treffen. Zudem kann oft kein geeignetes Material für eine Einkristall-Strukturanalyse erhalten werden, welche die Interpretation von Spektren erleichtern würde. Für die gezielte Weiterentwicklung der Systeme ist die Analyse des Bindungsmodus jedoch von größter Bedeutung. Entsprechend bietet sich an, komplementär zu experimentellen Analysemethoden, eine quantenchemische Untersuchung der Systeme durchzuführen. *In silico* Bindungsstudien vermitteln einen visuellen Eindruck der Bindungsbeziehung der Systeme und ermöglichen eine Komplettierung der Analyse ihrer Eigenschaften. Ziel der quantenchemischen Untersuchungen war es einen geeigneten Vorschlag für den jeweiligen Bindungsmodus der Wirtssysteme **5** und **6** mit dem Gastssystem **7** zu erarbeiten, der mit allen experimentell erarbeiteten Befunden vereinbart werden konnte.

## 6.1 Analyse der Geometrien der Wirte (5) und (6) sowie Gast (7)

*Anmerkung: Die experimentelle Arbeit zu den Untersuchungen von Pinzetten 4 und 5 selbst sowie in Kombination mit Gast 7 wurden von Dr. Sandra Wiedbrauk und Dr. Thomas Bartelmann im Arbeitskreis von Prof. Henry Dube durchgeführt. Die Durchführung der Experimente wird, sofern sie für die Auswertung der quantenchemischen Untersuchungen nicht essentiell ist, nicht explizit angegeben. In diesem Abschnitt geht es explizit um die Korrelation zwischen Experiment und quantenchemischen Berechnungen mit dem Fokus auf den Berechnungen. Die Ergebnisse und Daten wurden angepasst und übersetzt und aus dem Artikel „Nat. Commun. 2018, 9, 1456“ reproduziert.*

Die Systematik nach der Strukturvorschläge für die Pinzetten 5 und 6 erarbeitet wurde folgt der in Kapitel 11.2.6 vorgestellten **Methode B**.

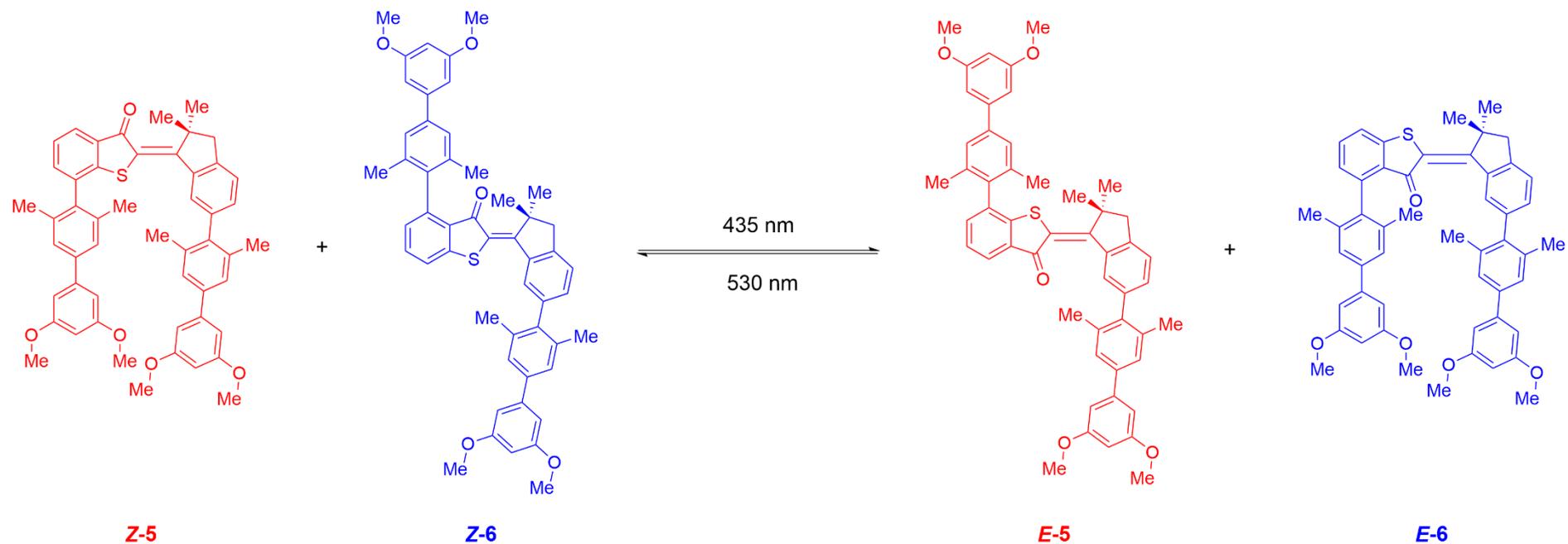


Abbildung 82: Bindende *Z*-(links-rot) und nichtbindende *E*-Konfiguration (rechts-rot) der photochemisch und thermisch interkonvertierbaren molekularen „switch off“ Pinzette **5** und der nichtbindenden *Z*-(links-blau) und bindende *E*-Konfiguration (rechts-blau) der photochemischen und thermisch interkonvertierbaren molekularen „switch on“ Pinzette **6**. Bestrahlung mit 435 nm oder 530 nm Licht führt zur komplementären Öffnung und Schließung der beiden Pinzetten.

Wie in Abbildung 82 zu sehen ist, sind die Pinzetten **5** und **6** durch die Schaltung der Doppelbindung mit Licht des sichtbaren Spektralbereichs oder thermisch durch heizen ineinander überführbar. Der kontextuelle Hintergrund hierfür ist, ein Isomer mit niedriger Bindungsaffinität durch einen externen Stimulus in ein Isomer mit hoher Bindungsaffinität zu überführen. Umfassende Studien ergaben, dass eine „offene“ Pinzettenform, wie sie bei **E-5** und **Z-6** vorliegt nur wenig Interaktion mit elektronenarmen Gastsystemen wie in diesem Fall **7** aufweist. Die „geschlossenen“ Pinzetten Formen **Z-5** und **E-6** hingegen zeigten hohe Bindungsaffinitäten. Für die jeweiligen Formen ergaben sich unterschiedliche Herangehensweisen bei der quantenchemischen Strukturoptimierung.

Für die nichtbindenden Pinzetten-Konformere **E-5** und **Z-6** wurde je ein Strukturvorschlag mit dem Programmpaket *Gaussview 5* erstellt und auf dem B3LYP/6-311G(d,p) Niveau optimiert. Aufgrund der geringen Anzahl an frei beweglichen Strukturelementen und lokaler Symmetrien der Biaryl-Bindungseinheiten, wurde davon ausgegangen, dass jeweils zwei Geometrien die Konformere ausreichend gut beschreiben.

Bei den bindenden Pinzetten-Konformeren **Z-5** und **E-6** wurde zunächst eine Konformeranalyse nach der **Methode B** aus Kapitel 11.2.6 durchgeführt. Hieraus ergab sich jeweils nur ein globales Minimum aus dem je zwei Geometrien erstellt wurden. Je eines bei dem die Methoxy Gruppen in Richtung der Pinzette und eines bei dem die Methoxy-Gruppen davon weg zeigen. Die erhaltenen Strukturen wurden zunächst auf B3LYP/6-311G(d,p) Niveau optimiert. Da, anders als bei den offenen Konformeren, die  $\pi$ -Flächen der Biaryl-Einheiten einander zugewandt sind ist ein zusätzlicher attraktiver Effekt derselben durch dispersive Wechselwirkungen zu erwarten. Aus diesem Grund wurde die Geometrieoptimierung zusätzlich auf dem B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Niveau durchgeführt. Durch die empirisch ermittelte *Grimme-D3* Dispersion mit *Becke-Johnson-Dämpfung* (D3BJ) kann die Dispersion adäquat beschrieben werden. Die Ausmaße dieses Effekts auf die Struktur sind in Abbildung 83 und Abbildung 84 durch den Vergleich der optimierten Strukturen dargestellt.

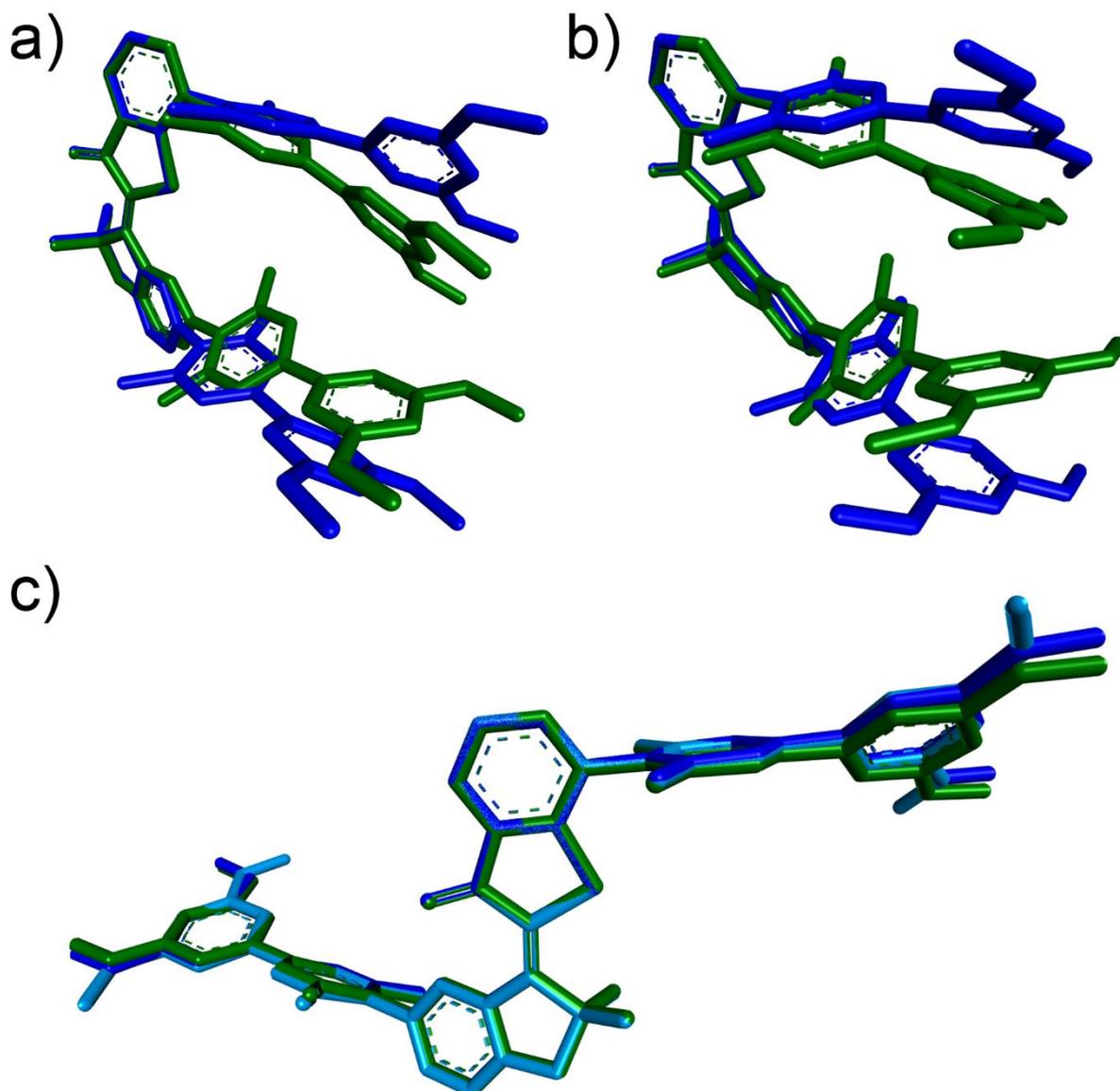


Abbildung 83: Methodenabhängige Konformationen für die Pinzette **5**. a) Geometrie des optimierten Pinzettensystems **Z-5** (Isomer mit hoher Gast Affinität) mit der B3LYP/6-311G(d,p) (dunkelblau) und B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) (grün) Methode. Die Methoxy-Gruppen der Bindungsarme zeigen jeweils vom Molekülgerüst weg. b) Geometrien des optimierten Pinzettensystems **Z-5** (Isomer mit hoher Gast Affinität) unter Verwendung der B3LYP/6-311G(d,p) (dunkelblau) und B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) (grün) Methode. Die Methoxy-Gruppen der Bindungsarme zeigen jeweils zum Molekülgerüst hin. c) Geometrie des optimierten Pinzettensystems **E-5** (Isomer mit niedriger Gast Affinität) mit der B3LYP/6-311G(d,p) (dunkelblau/hellblau) und B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) (grün) Methode. Die Methoxy-Gruppen der Bindungsarme zeigen jeweils zum Molekülgerüst hin (hellblau) oder davon weg (dunkelblau und grün).

Die optimierten Strukturen des Wirtsystems **Z-5** (Isomere mit hoher Bindungsaffinität; Abbildung 83 a) und b)) unterscheiden sich wie erwartet stark abhängig von der jeweiligen Methode. Dabei wird die relativ große  $\pi$ -Fläche der Bindungsarme bei der Optimierung mit dem B3LYP-D3BJ Funktional mehr in räumliche Nähe gebracht als bei dem B3LYP Funktional

ohne Dispersionskorrektur (Abbildung 83 a) und b)). Die optimierten Strukturen von **E-5** (Isomere mit niedriger Bindungsaffinität; Abbildung 83 c)) hingegen weisen nur wenig methodenabhängige Unterschiede auf. Hierbei ist die Entfernung beider Bindungsarme zueinander zu groß, um den schwachen Dispersionseffekt des jeweils anderen Bindungsarms zu spüren. Die Rigidität des Systems verhindert zudem eine starke Verdrehung der Biphenyl Einheiten gegeneinander. Welche der optimierten Strukturen in Lösung oder in kristalliner Phase vorliegt, kann zunächst nicht vorhergesagt werden, da keine Kristallstrukturdaten für einen strukturellen Vergleich vorliegen. Zudem ist durch die intrinsische Dynamik der Molekülbewegungen wie Bindungsrotationen die Wahrscheinlichkeit gegeben, dass die berechneten Strukturen jeweils im Gleichgewicht zueinander vorliegen.

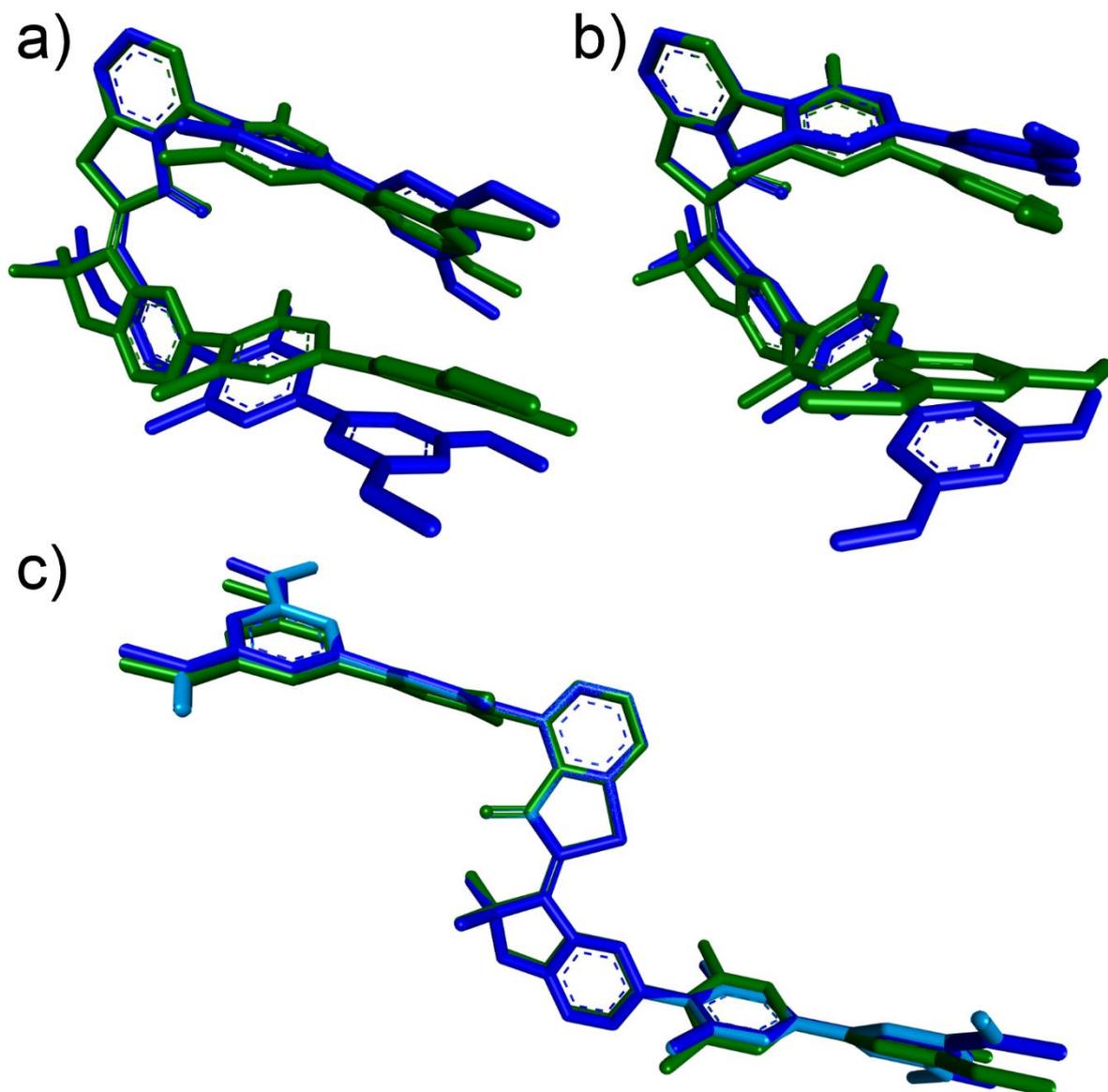


Abbildung 84: Methodenabhängige Konformationen für Pinzette **6**. a) Geometrie des optimierten Pinzettensystems **E-6** (Isomer mit hoher Gast Affinität) unter Verwendung der B3LYP/6-311G(d,p) (dunkelblau) und B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) (grün) Methode. Die Methoxy-Gruppen der Bindungsarme zeigen jeweils vom Molekülgerüst weg. b) Geometrie des optimierten Pinzettensystems **E-6** (Isomer mit hoher Gast Affinität) unter Verwendung der B3LYP/6-311G(d,p) (dunkelblau) und B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) (grün) Methode. Die Methoxy-Gruppen der Bindungsarme zeigen jeweils zum Molekülgerüst hin. c) Geometrie des optimierten Pinzettensystems **Z-6** (Isomer mit niedriger Gast Affinität) unter Verwendung der Optimierungsmethode B3LYP/6-311G(d,p) (dunkelblau/hellblau) und B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) (grün). Die Methoxy-Gruppen der Bindungsarme zeigen jeweils zum Molekülgerüst hin (hellblau) oder davon weg (dunkelblau und grün).

Da sich Wirt **6** nur geringfügig von Wirt **5** unterscheidet, ist auch hier ersichtlich, dass die optimierten Strukturen des Wirtssystems **6** mit hoher Bindungsaffinität sich abhängig von der jeweiligen Optimierungsmethode mehr oder weniger stark unterscheiden. Auch in diesem Fall wurde die  $\pi$ -Fläche der Bindungsarme bei der Optimierung mit dem B3LYP-D3BJ Funktional

(Abbildung 84 a) mehr in räumliche Nähe gebracht als bei demselben Funktional ohne Dispersionskorrektur (Abbildung 84 b)). Die optimierten Strukturen von **Z-6** weisen analog zu **E-5** wenig Unterschiede auf (Abbildung 84 c). Nachdem auch für Pinzette **6** keine Kristallstrukturdaten von beiden Isomeren vorliegen, ist auch hier ein Strukturvergleich obsolet. Dennoch ließen sich Rückschlüsse auf die Geometrien ziehen. Hierzu können beispielsweise berechnete spektroskopische Eigenschaften, wie die chemische Verschiebung der Protonen im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum mit experimentellen Werten verglichen werden.

## 6.2 Anisotrope Verschiebungseffekte (Ringstromeffekt)

Der sogenannte Ringstromeffekt beschreibt die anisotropen Einflüsse von Mehrfachbindungen (insbesondere in diesem Fall von aromatischen Systemen) auf die Abschirmung hierzu räumlich naher Protonen. Der theoretische Chemiker *John Anthony Pople* erklärte diesen Effekt durch einen Vergleich von Ethen ähnlichen Systemen mit aromatischen Systemen.<sup>[222]</sup> Aufgrund der gleichen Hybridisierung der Kohlenstoffe in beiden Systemen, müsse man annehmen, dass die chemische Verschiebung beider Systeme ähnlich seien. In einem physikalisch durchdachten Ansatz erklärte *Pople*, wieso dem nicht so ist (Abbildung 85).

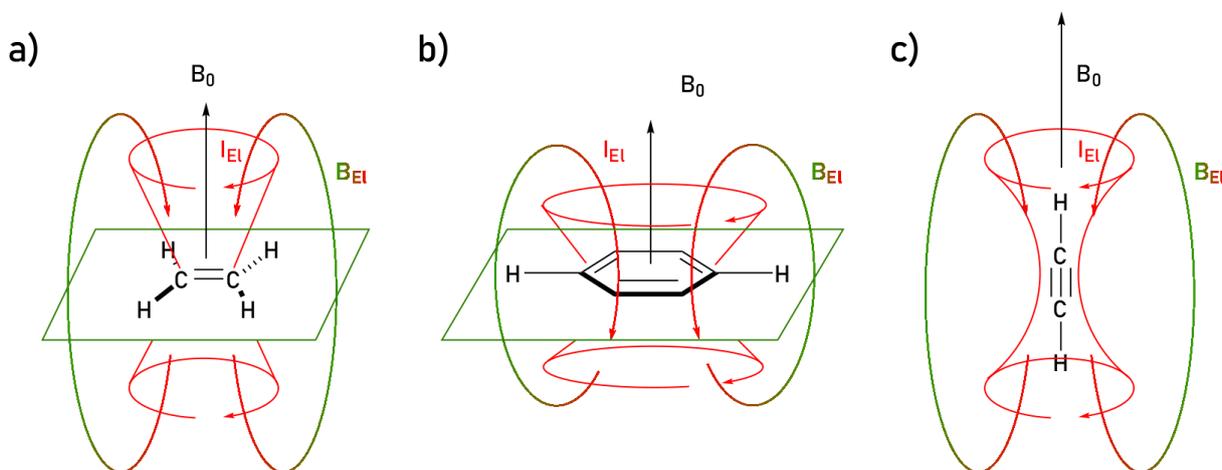


Abbildung 85: Qualitativ visualisiertes Konzept der anisotropen Verschiebungseinflüsse nach *Pople*<sup>[222–225]</sup> für a) Ethen artige, b) aromatische und c) Acetylen artige Verbindungen. Unter Wirkung eines externen Magnetfelds ( $B_0$ ) werden  $\pi$ -Elektronen beeinflusst, bewegen sich anisotrop und erzeugen somit einen elektronischen Ringstrom ( $I_{EI}$ ). Dieser erzeugt ein Magnetfeld ( $B_{EI}$ ), welches in bestimmten Positionen dem externen Magnetfeld entgegenwirkt (roter Bereich) oder es verstärkt (grüner Bereich). In der Nähe von roten Bereichen sind Kerne besser abgeschirmt (Hochfeld verschoben) während in der Nähe von grünen Bereichen Kerne stärker entschirmt (Tieffeld verschoben) sind.

Wie Abbildung 85 zu entnehmen sind die Auswirkungen des Ringstromeffekt abhängig von der Orbital Hybridisierung ( $sp^2$  oder  $sp$ ) sowie der Aromatizität. Es ergeben sich neue effektive Magnetfelder in den unterschiedlichen Bereichen (rot/grün). Diese sind entweder größer als das ursprüngliche Magnetfeld  $B_0$ , wodurch die entsprechenden Signale der Kerne in diesem Bereich (grün) im Spektrum weiter im Tieffeld erscheinen. Für Kerne, die sich im rot gekennzeichneten Bereich befinden, ist das effektive Magnetfeld schwächer als das ursprüngliche Magnetfeld  $B_0$ . Die Signale dieser Kerne werden im Spektrum weiter im Hochfeld gefunden. Dieses Konzept lässt sich auf die  $^1H$  NMR basierte Strukturanalyse interagierender aromatischer Systeme, wie die Pinzetten **5** und **6** mit dem Gast **7**, anwenden, um einen Überblick über die Bindungsgeometrie des Wirt-Gast Komplexes zu erhalten.

### 6.3 Analyse der Strukturen der Wirte (5) und (6) mittels $^1\text{H}$ NMR Spektroskopie

Um die Strukturen besser zuordnen zu können, wurden  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen der Pinzetten aller bindenden Strukturen nach dem Standardprotokoll aus Kapitel 11.2.5 mit Tetramethylsilan (TMS) als Standard berechnet. Die Ergebnisse sind tabellarisch für Pinzette **Z-5** in Tabelle 4 und für Pinzette **E-6** in Tabelle 5 aufgelistet. Die Berechnung der aufgelisteten Fehlergrößen erfolgte mithilfe der Gleichungen (Gl. 25) bis (Gl. 28).

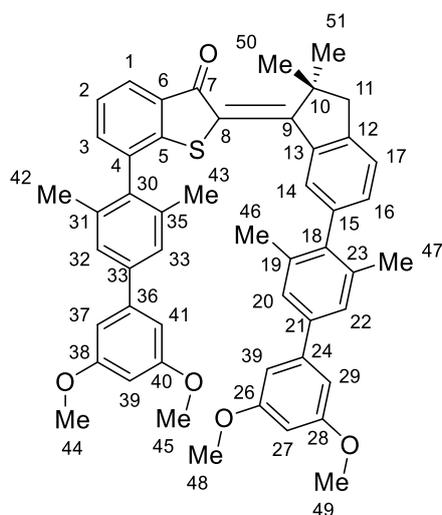


Tabelle 4: Vergleich der experimentellen und quantenchemisch berechneten  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen der Pinzette **Z-5**. Die Berechnungen basieren auf den Strukturen, die auf B3LYP Niveau entweder mit oder ohne Einbezug der Becke-Gedämpften D3 Dispersionskorrektur erhalten wurden. Die Nummerierung der Protonen entspricht der der Abbildung über dieser Tabelle.

Proton Nummer	experimentelle $^1\text{H}$ Verschiebung $\delta$ in ppm	theoretische $^1\text{H}$ Verschiebung $\delta$ in ppm (B3LYP)	theoretische $^1\text{H}$ Verschiebung $\delta$ in ppm (B3LYP-D3BJ)
2	--	7,02	7,10
3	--	7,68	7,69
4	--	7,49	7,50
11/11'	2,97	3,00	2,93
14	8,12	8,75	7,99
16	--	7,36	7,16
17	--	7,43	7,37
20/22	7,17	7,34	6,92

25/29	6,70	6,73	6,63
27	6,45	6,37	6,55
32/34	7,20	7,36	7,12
37/41	6,75	6,76	6,66
39	6,43	6,39	6,00
42/43	1,93	1,91	1,90
44/45	3,75	3,88	3,58
46/47	2,02	2,12	1,87
48/49	3,84	3,82	3,95
50/51	1,51	1,54	1,46
MSD	--	-0,09	0,09
MAD	--	0,11	0,12
STD	--	0,18	0,14

Die Verschiebungen von Pinzette **Z-5** (Tabelle 4) zeigen, dass für die Geometrie auf Basis des B3LYP Funktional ohne Berücksichtigung der Dispersion die Verschiebungen häufiger unterschätzt werden. Dementgegen werden die Verschiebungen bei Berücksichtigung der Dispersion bei der Strukturoptimierung im Mittel überschätzt. Dies lässt auf ein dynamisches Strukturgleichgewicht von Pinzette **Z-5** schließen, in welchem in Lösung zwischen den beiden Extremen der Pinzettenabstände variiert wird.

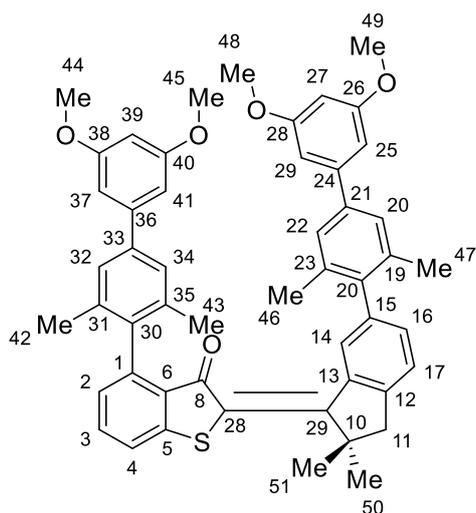


Tabelle 5: Vergleich der experimentellen und quantenchemisch berechneten  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen der Pinzette **E-6**. Die Berechnungen basieren auf den Strukturen, die auf B3LYP Niveau entweder mit oder ohne Einbezug der *Becke*-Gedämpften D3 Dispersionskorrektur erhalten wurden. Die Nummerierung der Protonen entspricht der der Abbildung über dieser Tabelle.

Proton Nummer	experimentelle $^1\text{H}$ Verschiebung $\delta$ in ppm	theoretische (B3LYP) $^1\text{H}$ Verschiebung $\delta$ in ppm	theoretische (B3LYP-D3BJ) $^1\text{H}$ Verschiebung $\delta$ in ppm
1	--	8,26	8,17
2	--	7,50	7,54
3	--	7,45	7,61
11/11'	3,11	3,15	3,16
14	7,72	8,07	8,10
16	7,13	7,22	7,39
17	--	7,59	7,45
20/22	7,24	7,32	7,06
27	6,45	6,37	6,56
32/34	7,30	7,47	7,49
25/29	6,67	6,71	6,54
37/41	6,73	6,71	6,82
39	6,43	6,39	6,65
42/43	2,07	2,05	2,03
44/45	3,76	3,78	3,90
46/47	2,04	2,00	2,02

48/49	3,82	3,79	3,93
50/51	--	1,80	1,76
MSD	--	-0,04	-0,09
MAD	--	0,08	0,15
STD	--	0,18	0,18

Die Verschiebungsunterschiede von Pinzette **E-6** (Tabelle 5) liefern im Gegensatz zu denen von Pinzette **Z-5** ein einheitlicheres Bild, da hier die Abweichung der Verschiebungstendenz für beide Fälle (B3LYP mit und ohne Dispersion) konsistent zu niedrig ausfällt. Da sowohl MSD als auch MAD der Verschiebungen der Struktur ohne Berücksichtigung der Dispersion niedriger ausfallen, kann dieser Strukturvorschlag als wahrscheinlicher angenommen werden.

Es kann angenommen werden, dass für beide Pinzetten die Optimierung der Struktur unter Berücksichtigung der Dispersionskorrektur (D3BJ) tendenziell schlechtere Ergebnisse liefert. Entsprechend wurden für die folgenden Auswertungen Strukturen der nicht gebundenen jedoch hoch affinen Pinzetten **Z-5** und **E-6** mit Optimierung ohne Dispersionskorrektur verwendet. Diese Wahl erscheint auch deshalb zulässig, da in kondensierter Phase die intramolekularen Dispersionswechselwirkungen durch Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel zumindest teilweise kompensiert werden dürfte. Aus diesen Strukturen konnte im folgenden Schritt das elektrostatische Potential (ESP, *engl. electrostatic potential surface*) beider Pinzetten sowie des Gastes berechnet werden (Abbildung 86). Diese vermitteln einen Eindruck der Elektronendichte der interagierenden  $\pi$ -Flächen.

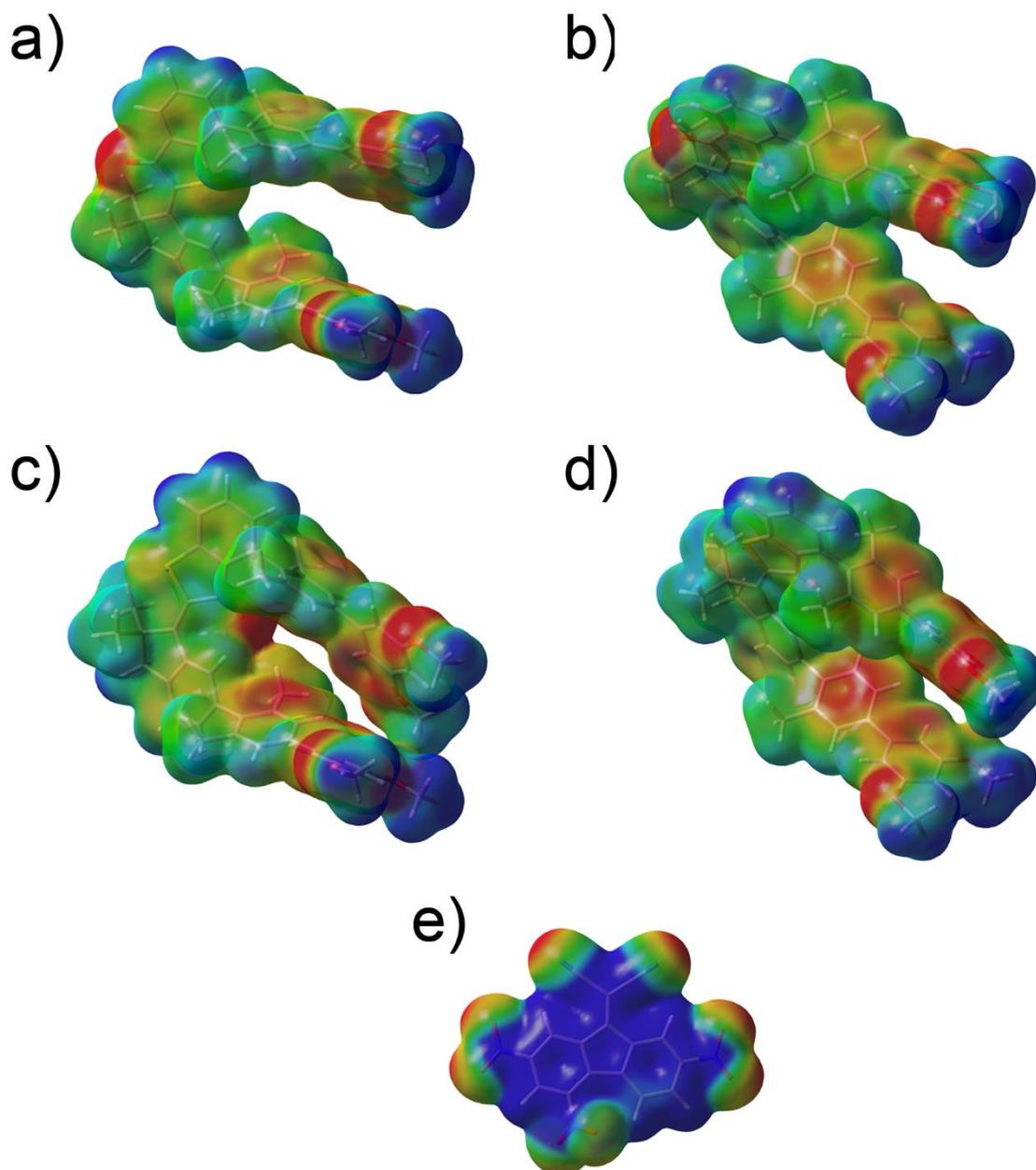


Abbildung 86: Berechnete qualitative elektrostatische Potentiale der Pinzetten **Z-5** (a und b) sowie **E-6** (c und d) und des Gastes **7** (e). Flächen mit äußerst geringer Elektronendichte (blau) sind vor allem im  $\pi$ -System des Gastes sowie den Methyl-Resten der Methoxy Gruppen von **Z-5** und **E-6** zu finden. Flächen mit hoher Elektronendichte (rot) finden sich in den  $\pi$ -System der Bindungs-Arme beider Pinzetten **5** und **6** sowie allen Sauerstoffen der Verbindungen **5** bis **7** wieder.

Aus Abbildung 86 geht hervor, dass die Pinzetten **Z-5** (a und b) sowie **E-6** (c und d) bedingt durch ihre strukturellen Ähnlichkeiten ebenso relativ ähnliche Elektronendichten aufweisen. Beide zeigen besonders hohe Elektronendichten innerhalb der Bindungstasche im Zentrum der  $\pi$ -Flächen, die demnach ausgezeichnet in der Lage sind, mit den elektronenarmen  $\pi$ -Flächen des Gastes **7** (Abbildung 86 e) zu interagieren. Die Carbonyl Einheit von Pinzette **6** zeigt im Isomer mit hoher Bindungsaffinität in die Bindungstasche und sorgt für eine zusätzliche

Interaktionskomponente. Eine genaue Analyse möglicher Bindungs-Geometrien wird im folgenden Abschnitt genauer diskutiert.

## **6.4 Analyse der Bindungsmodi der Pinzetten (5) und (6) mit Gast (7)**

Um eine detaillierte Analyse der Bindungskonformation von Pinzette **5** beziehungsweise **6** mit dem Gast **7** zu erhalten, wurden sowohl experimentelle als auch quantenchemische Untersuchungen angestellt. In den folgenden Abschnitten wird vor allem die quantenchemische Perspektive beleuchtet und mit den experimentellen Befunden verglichen. Sofern nötig, werden zusätzlich die Durchführungen der Experimente erläutert. Generell wird jedoch nur auf die Ergebnisse der Experimente Bezug genommen, da diese von den Kooperationspartnern *Sandra Wiedbrauk* und *Thomas Bartelmann* durchgeführt wurden.

Um die Bindungsverhältnisse zwischen dem Gast **7** und den jeweiligen Wirtssystemen **Z-5** und **E-6** zu untersuchen, wurde vorher der elektronenarme Aromat **7** auf B3LYP/6-311G(d,p) Niveau optimiert. Mit den bereits erhaltenen Grundstrukturen der geschlossenen Wirtssysteme **Z-5** und **E-6** zusammen mit dem Gast **7** wurde eine Konformer-Analyse nach der **Methode B** aus Kapitel 11.2.6 durchgeführt. Hierzu wurde der Gast manuell in der Bindungstasche der Pinzetten **Z-5** und **E-6** platziert. Es konnten für **Z-5-(7)** sieben und für **E-6-(7)** zehn Startstrukturen ermittelt werden. Diese wurden mit der B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Methode optimiert, wodurch die Anzahl der Konformere zusätzlich reduziert werden konnte. Es ergaben sich für **Z-5-(7)** vier nicht redundante Konformere, während **E-6-(7)** auf drei Konformere reduziert werden konnte. Die Methoxy-Gruppen des jeweiligen globalen Minimums wurden nochmals manuell gedreht, sodass diese in Richtung des Wirtsystems zeigen. Diese waren energetisch jeweils deutlich höher gelegen als die globalen Minima. Um einen Einblick über den Effekt einer Drehung der Methoxy-Gruppen auf das  $^1\text{H}$  NMR Spektrum zu erhalten, wurden diese Strukturen ebenfalls berücksichtigt.

## 6.5 Analyse der Bindungsmodi der Pinzette 5 mit Gast 7

Aus der Konformeren-Analyse von Pinzette **Z-5** mit Gast **7** ergaben sich zunächst sieben Konformere, die durch Optimierung (vgl. Kapitel 6.4) auf vier reduziert werden konnten. Um den Einfluss der Methoxy-Gruppen Positionen abschätzen zu können, wurden die Methoxy-Gruppen der Geometrie mit der niedrigsten DFT Energie manuell um 180 ° gedreht und die Struktur relaxiert nachoptimiert.

Tabelle 6: DFT-Energien der optimierten, bindenden **Z-5-(7)** Konformere

Konformer Bezeichnung	DFT-Energie [Hartree]	$\Delta E$ [Hartree]	$\Delta E$ [kcal/Mol]
<b>Z-5-(7)-A</b>	-4085,49669399	0	0
<b>Z-5-(7)-B</b>	-4085,49547824	0,00121575	0,76
<b>Z-5-(7)-C</b>	-4085,49114633	0,00554766	3,48
<b>Z-5-(7)-D</b>	-4085,49101506	0,00567893	3,56
<b>Z-5-(7)-E</b>	-4085,49009954	0,00659445	4,14

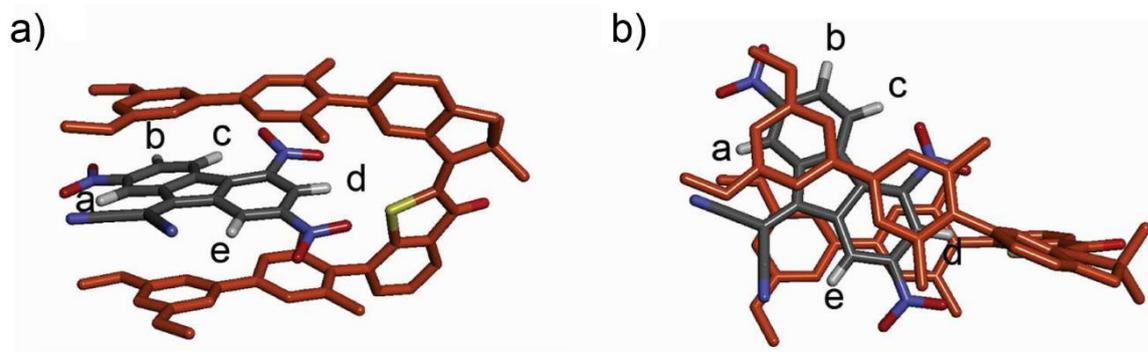


Abbildung 87: Berechnete Struktur der bindenden Form von Pinzette **5** mit Gast **7** (Kurzdarstellung **Z-5-(7)-A**). Die Berechnung wurde auf dem B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Niveau durchgeführt. Dargestellt ist das Konformer mit der niedrigsten DFT-Energie. a) Seitenansicht. b) Draufsicht. Die Protonen des Gastes sind mit den Buchstaben **a – e** gekennzeichnet. Die Abbildung wurde mit Erlaubnis unverändert aus dem Artikel *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1456 reproduziert.

Das **Z-5-(7)-A** Konformer (Abbildung 87) weist strukturelle Ähnlichkeiten zum **E-6-(7)-B** Konformer mit der zweitniedrigsten DFT Energie (Abbildung 93) auf. Analog befinden sich die Protonen **d** und zum Teil **a** innerhalb der Bindungskavität und sind somit abschirmend vom Ringstromeffekt der Bindungsarme betroffen. Eine kompensierende Entschirmung durch den Indan Aromaten kann zusätzlich gesehen werden.

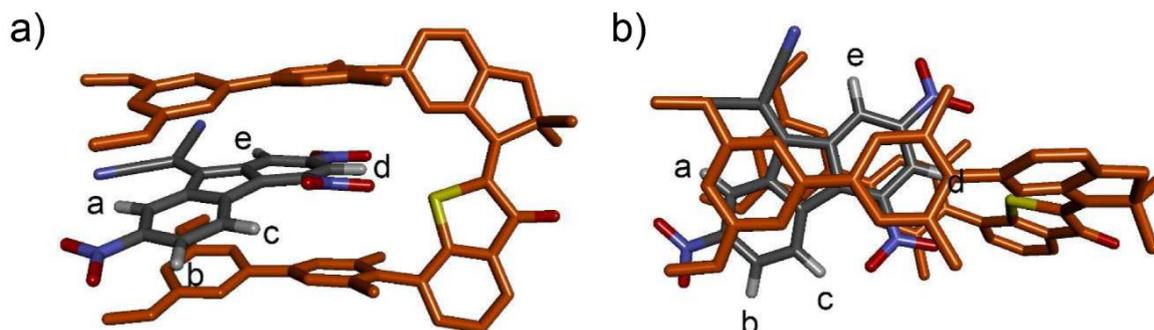


Abbildung 88: Berechnete Struktur der bindenden Form von Pinzette **5** mit Gast **7** (Kurzdarstellung **Z-5-(7)-B**). Die Berechnung wurde auf dem B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Niveau durchgeführt. Dargestellt ist das Konformer mit der zweitniedrigsten DFT-Energie. a) Seitenansicht. b) Draufsicht. Die Protonen des Gastes sind mit den Buchstaben **a – e** gekennzeichnet. Die Abbildung wurde mit Erlaubnis unverändert aus dem Artikel *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1456 reproduziert.

Das **Z-5-(7)-B** Konformer (Abbildung 88) zeigt die gleichen strukturellen Besonderheiten wie das Konformer mit der niedrigsten DFT Energie (Abbildung 87). In diesem Fall stehen die Bindungsarme zueinander ekliptisch, was entsprechend einen negativen sterischen Beitrag zur Energie hat.

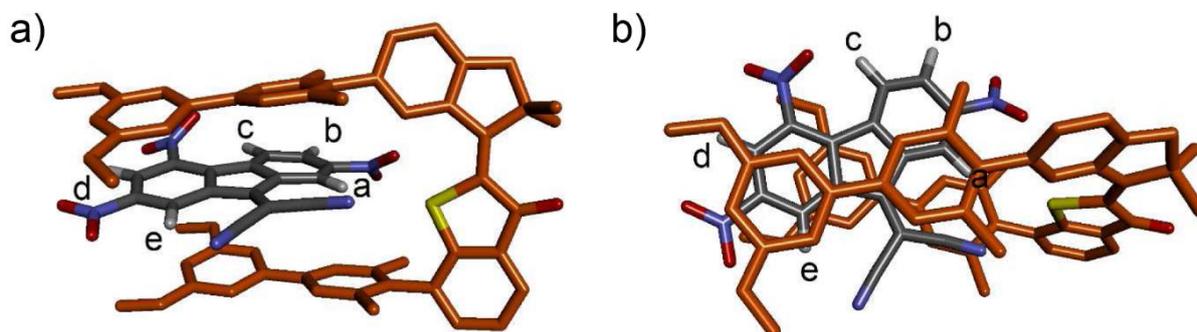


Abbildung 89: Berechnete Struktur der bindenden Form von Pinzette **5** mit Gast **7** (Kurzdarstellung **Z-5-(7)-C**). Die Berechnung wurde auf dem B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Niveau durchgeführt. Dargestellt ist das Konformer mit der drittniedrigsten DFT-Energie. a) Seitenansicht. b) Draufsicht. Die Protonen des Gastes sind mit den Buchstaben **a – e** gekennzeichnet. Die Abbildung wurde mit Erlaubnis unverändert aus dem Artikel *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1456 reproduziert.

In dem **Z-5-(7)-C** Konformer (Abbildung 89) zeigt Proton **a** des Gasts zum Schwefel der Pinzette. Zusammen mit Proton **e** liegt es innerhalb der Bindungskavität der Bindungsarme und ist entsprechend abschirmend vom Ringstromeffekt betroffen.

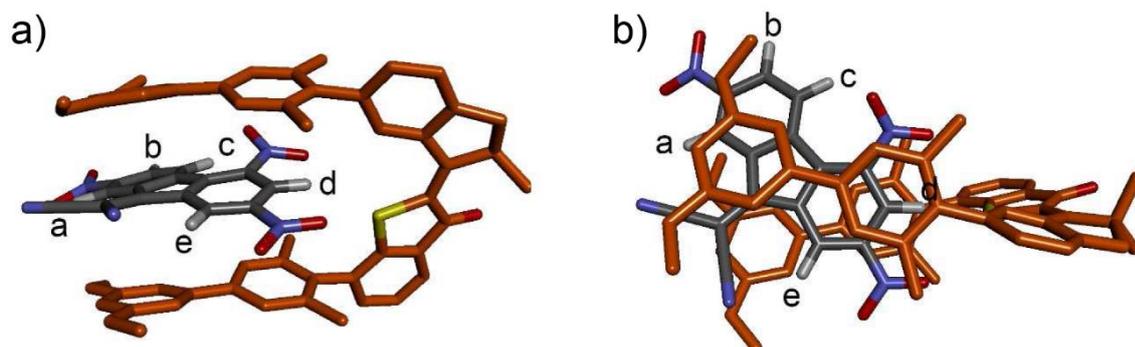


Abbildung 90: Berechnete Struktur der bindenden Form von Pinzette **5** mit Gast **7** (Kurzdarstellung **Z-5-(7)-D**). Die Berechnung wurde auf dem B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Niveau durchgeführt. Dargestellt ist das Konformer mit der viertniedrigsten DFT-Energie. Die Geometrie wurde durch Nachoptimierung des Konformers mit der niedrigsten DFT-Energie und manueller Auslenkung der drei Methoxy-Gruppen, welche nicht zum schaltbaren Abschnitt der Pinzette zeigen, erhalten. a) Seitenansicht. b) Draufsicht. Die Protonen des Gastes sind mit den Buchstaben **a – e** gekennzeichnet. Die Abbildung wurde mit Erlaubnis unverändert aus dem Artikel *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1456 reproduziert.

Auch im Fall von Pinzette **5** wirkt sich eine Drehung der Methoxy Gruppen, wie im Fall von **Z-5-(7)-D** (Abbildung 90) zu erkennen ist, nur sehr geringfügig auf die Lage des Gastes innerhalb der Bindungskavität im Vergleich zu **Z-5-(7)-A** (Abbildung 87) aus. Die Protonen **d** und **a** befinden sich weiterhin innerhalb oder sehr nahe der aromatischen Region und sind demnach abschirmend vom Ringstrom der Bindungsarme betroffen.

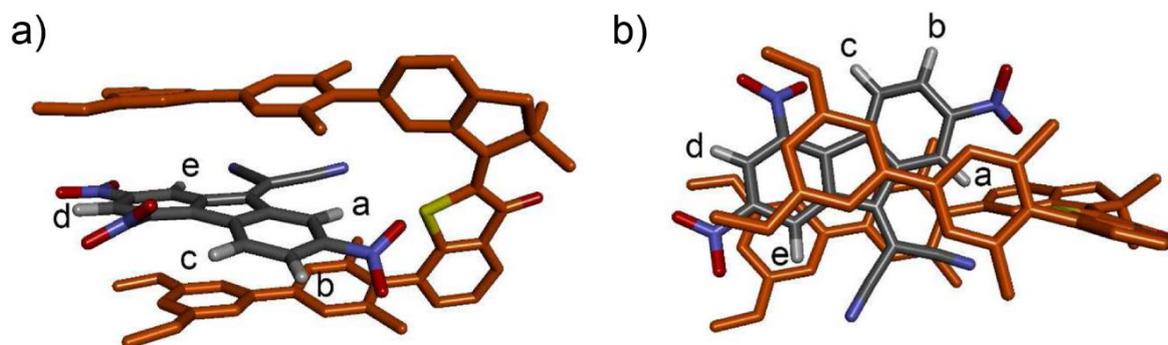


Abbildung 91: Berechnete Struktur der bindenden Form von Pinzette **5** mit Gast **6** (Kurzdarstellung **Z-5-(7)-E**). Die Berechnung wurde auf dem B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Niveau durchgeführt. Dargestellt ist das Konformer mit der fünftniedrigsten DFT-Energie. a) Seitenansicht. b) Draufsicht. Die Protonen des Gastes sind mit den Buchstaben **a – e** gekennzeichnet. Die Abbildung wurde mit Erlaubnis unverändert aus dem Artikel *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1456 reproduziert.

Das Konformer **Z-5-(7)-E** (Abbildung 91) unterscheidet sich vor allem durch die Drehung einer einzelnen Methoxy-Gruppe vom **Z-5-(7)** Konformer mit der drittbesten Energie. Zusätzlich ist die Lage des Gastes innerhalb der Bindungskavität, sowie die Position der Bindungsarme zueinander leicht verändert.

Tabelle 7: Vergleich experimenteller und berechneter chemischer  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen von Pinzette **5** mit Gast **7**. Die Proton Verschiebungen wurden auf dem B3LYP/6-311++G(d,p) Niveau berechnet und basieren auf den B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Niveau optimierten Geometrien. Die Bezeichnung der Komplexgeometrien erfolgte in Reihenfolge der berechneten energetischen Stabilität, wobei Komplex **A** dem stabilsten und **E** dem am wenigsten stabilsten entspricht.

$^1\text{H}$ Nr.	experimentelle chemische Verschiebung $\delta$ [ppm]	theoretische Verschiebung $\delta$ von Komplex Z- Z-5-(7)-A [ppm]	theoretische Verschiebung $\delta$ von Komplex Z- Z-5-(7)-B [ppm]	theoretische Verschiebung $\delta$ von Komplex Z- Z-5-(7)-C [ppm]	theoretische Verschiebung $\delta$ von Komplex Z- Z-5-(7)-D [ppm]	theoretische Verschiebung $\delta$ von Komplex Z- Z-5-(7)-E [ppm]	Arithmetisch gemittelte theoretische Verschiebung $\delta$ der Komplexe Z-5-(7)-A – E [ppm]
1	--	8,30	8,34	8,30	8,27	8,30	8,30
2	--	7,40	7,42	7,45	7,40	7,44	7,42
3	--	7,05	7,14	7,26	7,04	7,26	7,15
11/11'	3,13	3,25	3,27	3,18	3,28	3,18	3,23
14	7,78	8,98	8,86	8,85	8,75	8,84	8,86
16	7,11	7,27	7,31	6,98	7,37	7,02	7,19
17	--	7,61	7,59	7,45	7,64	7,44	7,54
20/22	7,13	6,85	6,83	7,19	6,91	7,16	6,99
27	6,41	5,66	5,53	6,02	6,42	5,90	5,91
32/34	7,21	6,62	6,90	7,25	6,42	7,25	6,89
25/29	6,55	6,61	6,63	6,55	6,44	6,72	6,59
37/41	6,60	5,98	5,65	6,27	5,97	6,25	6,02
39	6,36	6,78	6,25	5,04	6,99	5,01	6,02
42/43	2,05	1,91	2,06	2,15	1,91	2,17	2,04
44/45	3,73	4,09	3,72	3,40	3,59	3,41	3,64

## 6 Molekulare Pinzetten auf Basis von HTI

---

46/47	2,01	1,85	1,84	1,71	1,93	1,70	1,81
48/49	3,80	3,59	3,60	3,97	3,72	3,82	3,74
50/51	--	1,92	1,93	1,90	1,90	1,90	1,91
<hr/>							
MSD	--	0,03	0,04	0,05	-0,01	0,04	0,07
MAD	--	0,39	0,49	0,48	0,32	0,49	0,27
STD	--	0,52	0,52	0,54	0,46	0,55	0,41
<hr/>							
a	9,01	9,34	9,54	7,71	9,78	7,77	8,83
b	8,30	8,76	8,75	7,95	8,65	7,96	8,41
c	7,58	8,81	8,90	8,13	8,56	8,17	8,51
d	8,67	8,87	8,86	8,89	8,58	8,93	8,83
e	9,10	9,28	9,44	9,05	9,08	8,95	9,16
<hr/>							
MSD	--	0,48	0,56	-0,19	0,40	-0,18	0,22
MAD	--	0,48	0,56	0,49	0,44	0,52	0,29
STD	--	0,44	0,48	0,70	0,47	0,69	0,42

---

Durch den Vergleich der quantenchemisch berechneten Verschiebungstendenzen einzelner Wirt-Gast Kombinationen mit den experimentellen Verschiebungstendenzen von Pinzette **5** durch Zugabe von Gast **7** konnte zunächst keine favorisierte Struktur mit besonders niedrigen Fehlerwerten ermittelt werden. Nachdem bei Pinzette **5** die geringsten Fehlerwerte durch eine arithmetische Mittelung der berechneten Verschiebung erzielt werden konnte, wurden repräsentativ für die gebundene Pinzette mit Gast die gemittelten Verschiebungen verwendet. Durch Vergleich der Verschiebungsänderung der Protonen im Experiment mit den quantenchemisch ermittelten Werten kann von einer dynamischen Bindungssituation ausgegangen werden (Tabelle 8).

Experimentell wurden in Tabelle 8 die Verschiebung der Protonen im ungebundenen, hoch affinen Zustand mit den Protonverschiebungen von Wirt und Gast im gebundenen Zustand bei maximaler Bindung verglichen. Die Verschiebungstendenzen wurden in Hochfeld (H), Tieffeld (T) und Neutral (N, bei einer Verschiebungstendenz  $\pm 0,04$  ppm) unterteilt. Für die quantenchemischen Berechnungen wurde analog verfahren. Für den ungebundenen Zustand mit hoher Affinität wurden die Verschiebungen auf Basis der B3LYP/6-311G(d,p) optimierten Geometrie verwendet. Repräsentativ für die gebundene Pinzette mit Gast wurde die Geometrie verwendet, deren Verschiebungsabweichungen vom Experiment (bestimmt durch MAD, MSD und STD) am geringsten ausfielen, was in Fall von Pinzette **5** einer arithmetischen Mittelung aller optimierten Strukturen entsprach.

Tabelle 8: Vergleich experimenteller und berechneter chemischer Verschiebung der Wirtssysteme (Nummern) und des Gastes (Buchstaben). Die Verschiebungstendenzen  $\Delta\delta$  geben an, ob die Signale vom freien Zustand zum Komplex ins Hochfeld (H), Tieffeld (T) oder Neutral (N, bei einem Unterschied  $\pm 0,04$  ppm) verschoben werden. (Grün = Experiment stimmt mit Berechnung überein, Orange = Vorzeichen des Verschiebungsunterschieds stimmt überein, jedoch nicht die Tendenz). Für die quantenchemisch ermittelten Werte des Komplexes wurde das arithmetische Mittel aller berechneten Komplex Verschiebungen **Z-5-(7)-A – D** verwendet.

<sup>1</sup> H Nr.	Experimentelle Werte				Quantenchemische Werte			
	<sup>1</sup> H $\delta$ freier Zustand [ppm]	<sup>1</sup> H $\delta$ Komplex [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ Ten- denz	<sup>1</sup> H $\delta$ freier Zustand [ppm]	<sup>1</sup> H $\delta$ Komplex [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ Ten- denz
11	3,11	3,13	0,02	N	3,15	3,23	0,08	D
14	7,72	7,78	0,06	D	8,07	8,86	0,79	D
16	7,13	7,11	-0,02	N	7,22	7,19	-0,03	N
27	6,45	6,41	-0,04	N	6,37	5,91	-0,46	U
39	6,43	6,36	-0,07	U	6,39	6,02	-0,37	U
20/22	7,24	7,13	-0,11	U	7,32	6,99	-0,33	U
25/29	6,67	6,55	-0,12	U	6,71	6,59	-0,12	U
32/34	7,30	7,21	-0,09	U	7,47	6,89	-0,58	U
37/41	6,73	6,60	-0,13	U	6,71	6,02	-0,69	U
42/43	2,07	2,05	-0,02	N	2,05	2,04	-0,01	N
44/45	3,76	3,73	-0,03	N	3,79	3,64	-0,15	U
46/47	2,04	2,01	-0,03	N	2,00	1,81	-0,19	U
48/49	3,82	3,80	-0,02	N	3,79	3,74	-0,05	N
a	9,49	9,01	-0,57	U	9,90	8,83	-1,07	U
b	8,57	8,30	-0,27	U	8,78	8,41	-0,37	U
c	8,23	7,58	-0,65	U	8,66	8,51	-0,15	U
d	8,96	8,67	-0,29	U	9,16	8,83	-0,33	U
e	9,67	9,10	-0,57	U	10,1	9,16	-0,94	U

Durch den Vergleich der Verschiebungen und Verschiebungstendenzen von Experiment und arithmetisch gemittelten Wirt-Gast Komplex (Tabelle 8) konnten außerordentlich gute Übereinstimmungen gefunden werden. Die absoluten Verschiebungen und Verschiebungsunterschiede stimmen zwar oftmals nur wenig überein was jedoch auf die

Vernachlässigung jeglicher Lösemittelleffekte in den Berechnungen zurückzuführen sein könnte. Durch die geringere Bindungskonstante von Pinzette **5** ( $2000 \text{ L mol}^{-1}$ )<sup>[226]</sup> ist der Konformeren-Raum etwas ausgedehnter, da zum einen ein dynamischer Austausch von Gastmolekülen im Wirt stattfindet und zum anderen die elektronische Struktur (wie sie durch das qualitative ESP aus Abbildung 86 zu sehen ist) keine Vorzugskonformation des Gastes im Wirt diktiert. Entsprechend sind alle gefundenen Konformere nötig, um die Bindungssituation von Wirt **5** mit Gast **7** ausreichend zu beschreiben.

## 6.6 Analyse der Bindungsmodi der Pinzette (6) mit Gast (7)

Aus der Konformeren-Analyse von Pinzette **6** mit Gast **7** ergaben sich zunächst zehn Konformere, die durch weitere Optimierung auf DFT Niveau (vgl. Kapitel 6.4) auf drei reduziert werden konnten. Um den Effekt der Methoxy-Gruppen abschätzen zu können, wurden die Methoxy-Gruppen der Geometrie mit der niedrigsten DFT Energie manuell um 180 ° um die C-O-C-C Achse ausgelenkt und die Struktur relaxiert nachoptimiert.

Tabelle 9: DFT-Energien der optimierten, bindenden *E-6-(7)*-Konformere **A** bis **D**

Konformer Bezeichnung	DFT-Energie [Hartree]	$\Delta E$ [Hartree]	$\Delta E$ [kcal/Mol]
<i>E-6-(7)-A</i>	-4085,49401675	0	0
<i>E-6-(7)-B</i>	-4085,49036644	0,00365031	2,29
<i>E-6-(7)-C</i>	-4085,48791674	0,00610001	3,83
<i>E-6-(7)-D</i>	-4085,48481919	0,00919756	5,77

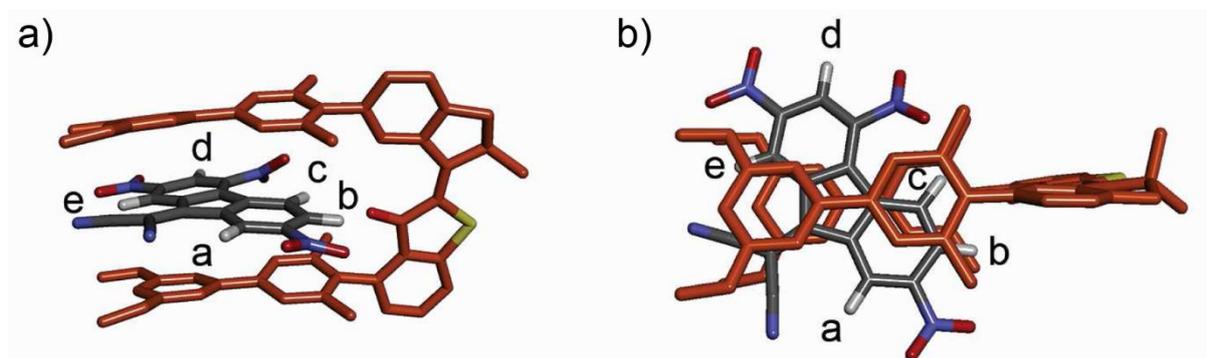


Abbildung 92: Berechnete Struktur der bindenden Form von Pinzette **6** mit Gast **7** (Kurzdarstellung *E-6-(7)-A*). Die Berechnung wurde auf dem B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Niveau durchgeführt. Dargestellt ist das Konformer mit der niedrigsten DFT-Energie. a) Seitenansicht. b) Draufsicht. Die Protonen des Gastes sind mit den Buchstaben **a – e** gekennzeichnet. Die Abbildung wurde mit Erlaubnis unverändert aus dem Artikel *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1456 reproduziert.

Das *E-6-(7)-A* Konformer (Abbildung 92) zeichnet sich durch die Lage der Protonen **c** und **b** (Abbildung 87) aus. Hierbei scheint es, als würden die jeweiligen Protonen eine Wasserstoffbrücke zum Carbonyl der Pinzette **6** eingehen. Während die Protonen **c** und **e** innerhalb der Bindungskavität der Pinzette lokalisiert sind, befinden sich die Protonen **a**, **b** und **d** außerhalb davon. Entsprechend wirkt sich der Ringstrom Effekt auf die chemischen Verschiebungen der Signale des  $^1\text{H}$  NMR Spektrums aus. Die Einflüsse sind in Kapitel 6.2 im Detail diskutiert.

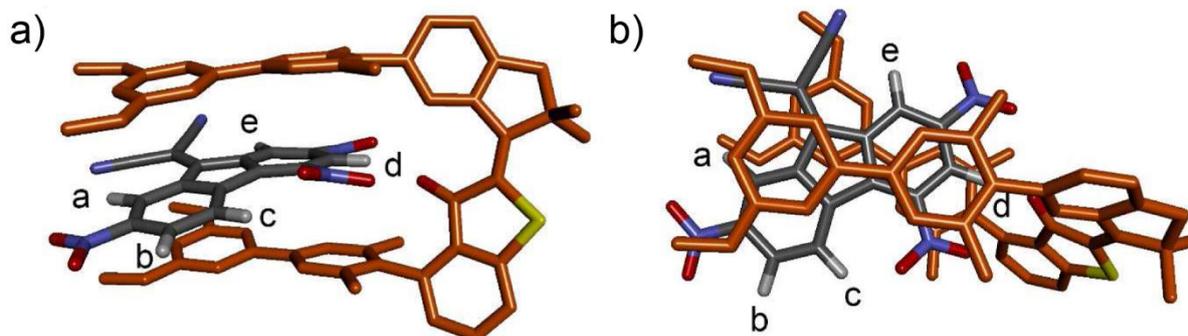


Abbildung 93: Berechnete Struktur der bindenden Form von Pinzette **6** mit Gast **7** (Kurzdarstellung **E-6-(7)-B**). Die Berechnung wurde auf dem B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Niveau durchgeführt. Dargestellt ist das Konformer mit der zweitniedrigsten DFT-Energie. a) Seitenansicht. b) Draufsicht. Die Protonen des Gastes sind mit den Buchstaben **a – e** gekennzeichnet. Die Abbildung wurde mit Erlaubnis unverändert aus dem Artikel *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1456 reproduziert.

Auch das **E-6-(7)-B** Konformer (Abbildung 93) bildet ausgehend von Proton **d** eine Wasserstoffbrücke zum Carbonyl aus. Bei dieser Struktur befinden sich Protonen **d** und **a** innerhalb der Bindungskavität der Pinzette, während die restlichen Protonen außerhalb lokalisiert sind.

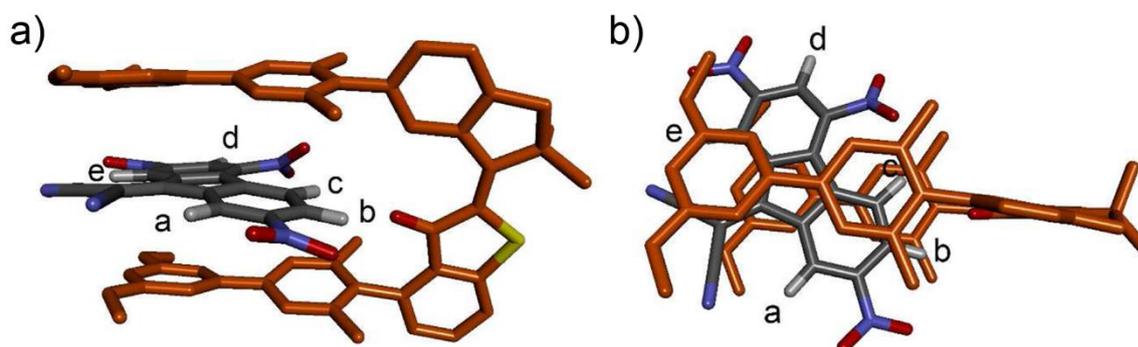


Abbildung 94: Berechnete Struktur der bindenden Form von Pinzette **6** mit Gast **7** (Kurzdarstellung **E-6-(7)-C**). Die Berechnung wurde auf dem B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Niveau durchgeführt. Dargestellt ist das Konformer mit der drittniedrigsten DFT-Energie. Das Konformer wurde durch Nachoptimierung des Konformers mit der niedrigsten DFT-Energie und manueller Auslenkung der Methoxy-Gruppen erhalten. a) Seitenansicht. b) Draufsicht. Die Protonen des Gastes sind mit den Buchstaben **a – e** gekennzeichnet. Die Abbildung wurde mit Erlaubnis unverändert aus dem Artikel *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1456 reproduziert.

Durch eine manuelle Auslenkung der Methoxy-Gruppen an den Bindungsarmen wird zunächst die Energie des daraus resultierenden **E-6-(7)-C** Konformers (Abbildung 94) deutlich erhöht. Die Lage des Gastes **7** innerhalb der Pinzette verändert sich nur unwesentlich, weswegen der Schluss nahe liegt, dass die Erhöhung der Energie auf sterischen Wechselwirkungen zwischen den Methoxy-Gruppen und dem Gast zurückzuführen sind. Auch ungünstige Biphenyl

Positionen zueinander oder die Ausrichtung der Dipole zueinander kommen in Betracht. Vor allem letzteres wurde jedoch in diesem Beispiel nicht genauer untersucht.

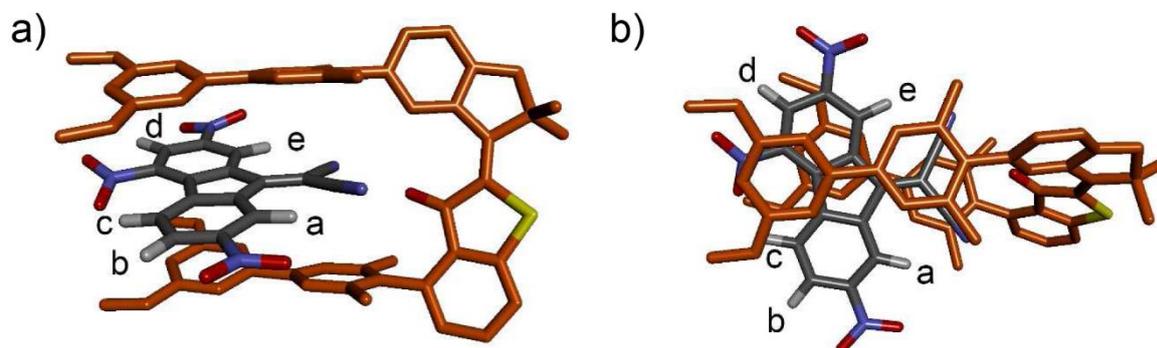


Abbildung 95: Berechnete Struktur der bindenden Form von Pinzette **6** mit Gast **7** (Kurzdarstellung **E-6-(7)-D**). Die Berechnung wurde auf dem B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Niveau durchgeführt. Dargestellt ist das Konformer mit der viertniedrigsten DFT-Energie. a) Seitenansicht. b) Draufsicht. Die Protonen des Gastes sind mit den Buchstaben **a – e** gekennzeichnet. Die Abbildung wurde mit Erlaubnis unverändert aus dem Artikel *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1456 reproduziert.

Das Konformer **E-6-(7)-D** (Abbildung 95) weist keinerlei Interaktion zwischen den Protonen des Gastes und dem Carbonyl der Pinzette auf. In diesem Fall zeigt das Carbonyl auf das Kohlenstoffatom zwischen den beiden Nitril Gruppen des Gasts. Hierbei kann eine  $n-\pi^*$ -Wechselwirkung zwischen dem freien Elektronenpaar des Carbonyls und dem antibindenden  $\pi$ -Orbital der Nitrile angenommen werden, die der Stabilisierung der Struktur dient. In dieser Struktur befinden sich alle Protonen des Gastes außerhalb der Bindungskavität, was eine Entschirmung aller Gast Protonen im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum zufolge hätte (Kapitel 6.2).

Tabelle 10: Vergleich experimenteller und berechneter chemischer  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen von Pinzette **6** mit gebundenem Gast **7**. Die Proton Verschiebungen wurden auf dem B3LYP/6-311++G(d,p) Niveau berechnet und basieren auf den B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) Niveau optimierten Geometrien. Die Bezeichnungen der Komplexgeometrien erfolgte in Reihenfolge der berechneten DFT energetischen Stabilität, wobei Komplex **A** dem stabilsten und **D** dem am wenigsten stabilen entspricht.

$^1\text{H}$ Nr.	experimentelle chemische Verschiebung von <i>E-6-(7)</i> $\delta$ [ppm]	theoretische Verschiebung $\delta$ von Komplex <i>E-6-(7)-A</i> [ppm]	theoretische Verschiebung $\delta$ von Komplex <i>E-6-(7)-B</i> [ppm]	theoretische Verschiebung $\delta$ von Komplex <i>E-6-(7)-C</i> [ppm]	theoretische Verschiebung $\delta$ von Komplex <i>E-6-(7)-D</i> [ppm]	Arithmetisch gemittelte theoretische Verschiebung $\delta$ der Komplexe <i>E-6-(7)-A – D</i> [ppm]
2	--	6,62	6,65	6,69	7,02	6,74
3	--	7,67	7,52	7,70	7,64	7,63
4	--	7,55	7,54	7,59	7,58	7,57
11/11'	3,02	3,20	3,15	3,20	3,05	3,21
14	8,47	10,61	9,27	10,60	10,07	10,14
16	--	7,25	7,25	7,21	7,28	7,25
17	--	7,57	7,54	7,56	7,59	7,57
20/22	6,97	6,59	6,88	6,65	6,73	6,71
25/29	6,48	5,87	6,60	5,82	5,50	5,94
27	6,42	6,59	5,69	7,13	6,05	6,36
32/34	7,04	6,66	6,75	6,80	7,11	6,83
37/41	6,52	5,77	6,23	5,44	6,20	5,91
39	6,32	6,17	6,40	6,82	4,99	6,10
42/43	1,91	1,93	1,90	2,03	2,27	2,03
44/45	3,72	3,88	4,05	3,55	3,45	3,73

## 6 Molekulare Pinzetten auf Basis von HTI

46/47	1,94	1,75	1,89	1,76	2,23	1,92
48/49	3,83	4,11	3,62	3,52	3,89	3,78
50/51	1,58	1,78	1,64	1,77	1,66	1,71
MSD	--	0,05	-0,01	0,06	-0,08	0,01
MAD	--	0,43	0,25	0,52	0,47	0,31
STD	--	0,71	0,34	0,76	0,59	0,55
a	8,99	9,49	9,34	9,40	9,75	9,49
b	8,24	8,98	8,77	9,07	8,84	8,92
c	7,57	7,81	8,76	7,44	9,18	8,30
d	8,88	9,31	10,14	9,10	9,17	9,43
e	8,96	9,10	9,21	9,96	9,79	9,52
MSD	--	0,41	0,71	0,47	0,82	0,60
MAD	--	0,41	0,71	0,52	0,82	0,60
STD	--	0,23	0,47	0,46	0,49	0,09

Mit Hilfe der berechneten  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen konnte, analog zu Pinzette **5**, ein Vergleich der Verschiebungstendenzen bei Zugabe des Gastes **7** zu Pinzette **6** angestellt werden. Experimentell wurden die Verschiebungen der Protonen im ungebundenen, hoch affinen Zustand mit den Protonverschiebungen von Wirt und Gast im gebundenen Zustand bei maximaler Bindung verglichen. Die Verschiebungstendenzen wurden in Hochfeld (H), Tieffeld (T) und Neutral (N, bei einer Verschiebungstendenz  $\pm 0,04$  ppm) unterteilt. Für den quantenchemischen Fall wurde analog verfahren. Für den ungebundenen Zustand mit hoher Affinität wurde die Verschiebung auf Basis der B3LYP/6-311G(d,p) optimierten Geometrie verwendet. Repräsentativ für die gebundene Pinzette mit Gast wurde die Geometrie verwendet, deren Verschiebungsabweichungen vom Experiment (bestimmt durch MAD, MSD und STD) am geringsten ausfielen. Zwar erscheint für die Verschiebungen der Pinzette **6** das Konformer **E-6-(7)-B** am naheliegendsten, die Verschiebungen des Gastes **7** in diesem Komplex weichen jedoch außerordentlich stark von den experimentellen Werten ab. Aus diesem Grund wurde für den Vergleich zwischen experimentellen und berechneten Verschiebungen und Verschiebungstendenzen das stabilste berechnete Konformer **E-6-(7)-A** verwendet. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Vergleich experimenteller und berechneter chemischer Verschiebungen der Wirtssysteme (Nummern) und des Gastes (Buchstaben) von Komplex *E-6-(7)-A*. Die Verschiebungstendenzen  $\Delta\delta$  geben an, ob die Signale vom freien Zustand zum Komplex ins Hochfeld (H), Tieffeld (T) oder Neutral (N, bei einem Unterschied  $\pm 0,04$  ppm) verschoben sind (Grün = Experiment stimmt mit Berechnung überein, Orange = Vorzeichen des Verschiebungsunterschieds stimmt überein, jedoch nicht die Tendenz, Rot = Tendenz oder Vorzeichen des Verschiebungsunterschieds stimmen nicht überein). (\*Die in Klammern gesetzten Werte berücksichtigen zusätzlich eine Mittelung mit der energetisch zweitbesten Geometrie *E-6-(7)-B*).

Experimentelle Werte					Quantenchemische Werte			
<sup>1</sup> H Nr.	<sup>1</sup> H $\delta$ freier Zustand [ppm]	<sup>1</sup> H $\delta$ Komplex [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ Ten- denz	<sup>1</sup> H $\delta$ freier Zustand [ppm]	<sup>1</sup> H $\delta$ Komplex [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ Ten- denz
11	2,97	3,02	0,05	T	3,00	3,20	0,20	T
14	8,12	8,47	0,35	T	8,75	10,61	1,86	T
27	6,45	6,42	-0,03	N	6,38	6,59	-0,21	H
39	6,43	6,32	-0,11	H	6,39	6,17	-0,22	H
20/22	7,17	6,97	-0,20	H	7,36	6,59	-0,77	H
44/45	3,75	3,72	-0,03	N	3,89	3,88	-0,01	N
25/29	6,70	6,48	-0,22	H	6,73	5,87	-0,86	H
32/34	7,20	7,04	-0,16	H	7,39	6,66	-0,73	H
37/41	6,75	6,52	-0,23	H	6,76	5,77	-0,99	H
42/43	1,93	1,91	-0,02	N	1,92	1,93	0,01	N
46/47	2,02	1,94	-0,08	H	2,12	1,75	-0,37	H
48/49	3,84	3,83	-0,01	N	3,83	4,11 (3,87)*	0,28 (0,04)*	H (N)*
50/51	1,51	1,58	0,07	T	1,54	1,78	0,24	T
a	9,49	8,99	-0,50	H	9,90	9,49	-0,41	H
b	8,57	8,24	-0,33	H	8,78	8,98	0,20	T
c	8,23	7,57	-0,66	H	8,66	7,81	-0,85	H
d	8,96	8,88	-0,08	H	9,16	9,31	0,15	T
e	9,67	8,96	-0,71	H	10,1	9,10	-1,0	H

Die Verschiebungstendenzen der  $^1\text{H}$  NMR Signale, welche durch die Komplexbildung zwischen molekularer Pinzette und Gastmolekül erzeugt werden, können allein durch das energetisch stabilsten Konformer bereits sehr gut wiedergegeben werden (Tabelle 11). Unter Einbezug der energetisch zweitbesten Struktur, kann ein Wert (Protonen 48/49) sogar korrigiert werden. Einzig die Verschiebungen des Gastes **7** werden nicht optimal dargestellt. Der Grund kann hierbei der Einfluss der Carbonylgruppe im Komplex sein, durch die die Protonen des Gastes mehr entschirmt werden als dies durch abschirmende Effekte der Aromaten kompensiert werden könnte. Dieser Effekt wird vor allem durch die drastischen Verschiebungsunterschiede des Protons 14 (Tabelle 11) zwischen Experiment und Berechnung deutlich. Zudem wurde kein Konformer gefunden, in dem Proton *d* des Gastes innerhalb der Bindungstasche lokalisiert ist, was zu einer Hochfeld Verschiebung führen würde. Einzig Konformer **E-6-(7)-C** zeigt eine Hochfeld Verschiebung dieses Protons, was zusätzlich für die Existenz dieses Konformers spricht. Generell kann davon ausgegangen werden, dass durch die höhere Bindungskonstante von Pinzette **6** ( $12000 \text{ L mol}^{-1}$ )<sup>[226]</sup> der Konformeren-Raum eingeschränkt und weniger dynamisch populiert wird, als es bei Pinzette **5** der Fall ist. Entsprechend kann der Komplex **E-6-(7)** durch statische Methoden und Strukturen besser beschrieben werden.

## 6.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das hier vorgestellte Konzept zweier strukturell ähnlicher Pinzetten, die durch einen einzigen Stimulus simultan komplementär zwischen ihren Bindungsmodi schalten, konnte mit den gezeigten Methoden und den hieraus resultierenden Ergebnissen hinreichend bewiesen werden. Gleichzeitig konnten Strukturvorschläge berechnet werden, die eine selektive Optimierung der Systeme ermöglichen.

Der Strukturbeweis beider Pinzetten konnte durch eine Kombination aus experimentellen und berechneten  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen hinreichend dargestellt werden. Die Berechnungen sind durch die limitierten Ressourcen zwar weit entfernt von einem Goldstandard, können jedoch durch die Entwicklung neuer quantenchemischer Methoden weiter ausgebaut werden. Weitere Schritte in diesem Kontext beinhalten die Erweiterung des verwendeten Basissatzes.

Bei dem hier verwendeten Basissatz handelt es sich um einen kleinen tripple- $\zeta$  Basissatz, der für nicht kovalent wechselwirkende Systeme unter Umständen nicht ausreicht. Zwar liefert die Anwendung der empirischen Dispersionskorrektur D3BJ eine Korrektur, jedoch könnte die Verwendung von diffusen Funktionen, geometrische wie energetische Diskrepanzen weiter minimieren.

Die Berechnung genäherter Bindungskonstanten für die gezeigten oder ähnliche Systeme ist eine Herausforderung, die mit den bisher verwendeten Methoden nicht oder nur schwer möglich war. Die von *Grimme* und *Antony* verwendete Methode liefert einen Grundstein, der auch für schwach bindende Systeme wie die Pinzetten **5** und **6** adaptiert werden könnte.<sup>[227,228]</sup>

Generell konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Geometrieoptimierung und anschließender Berechnung chemischer Verschiebungen der Protonen Signale, ein ideales Werkzeug zur Erklärung von supramolekularen Wechselwirkungen chemischer Rezeptoren darstellt.

## Teil B

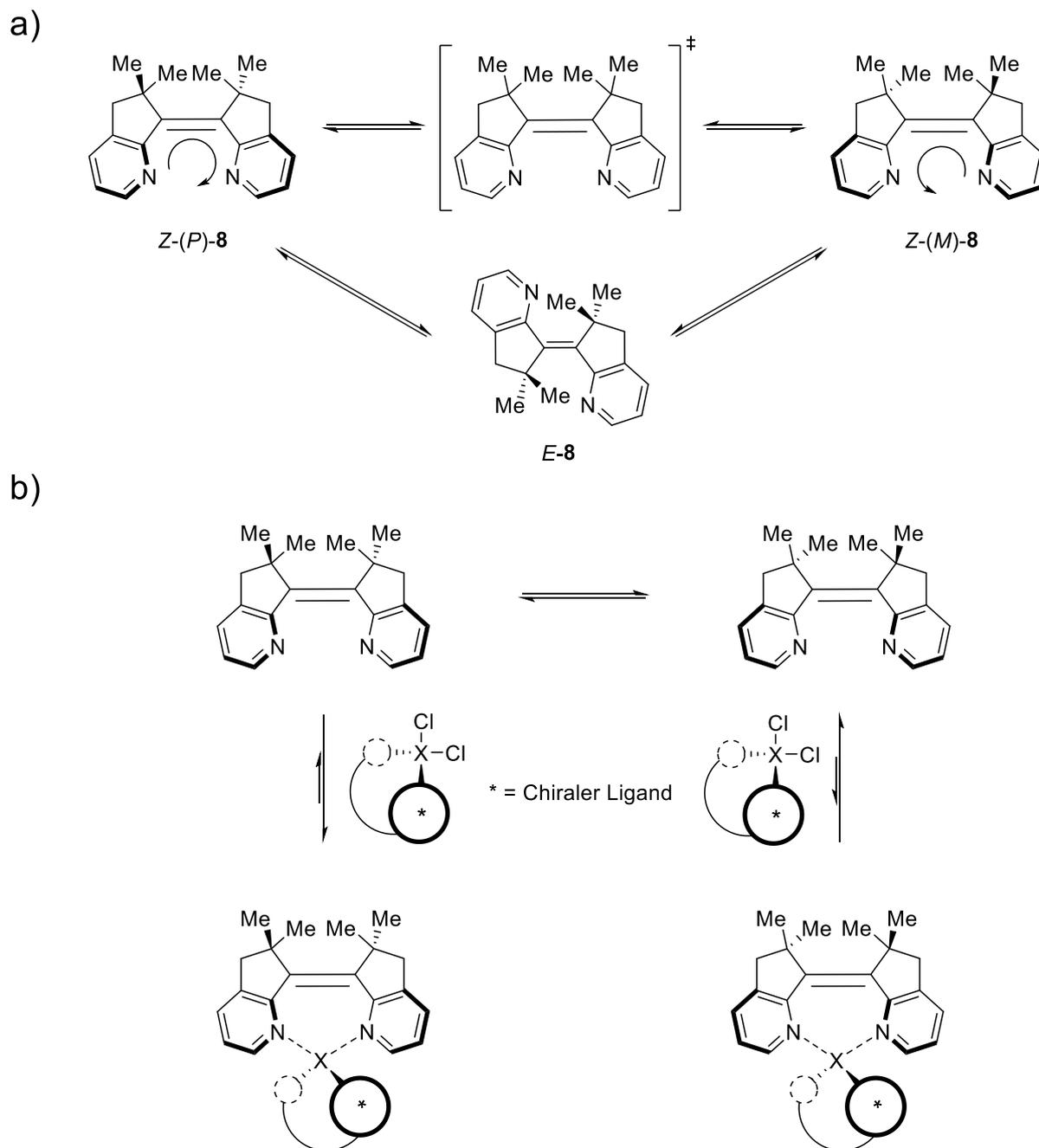


## **7 Transformation eines potentiellen Photoschalters in ein neuartiges Motormodell**

Durch Zugabe von bestimmten Agenzien lassen sich bestehende molekulare Schalter mithilfe supramolekularer Transformation in ein neues Motorsysteme oder in neue Motorsysteme überführen. Dieser postsynthetische Eingriff, ohne Re-Iteration der Syntheseroute, erlaubt, bestehende Systeme hinsichtlich ihres photochemischen Verhaltens zu modifizieren und zu verbessern. Die Transformation eines Schalters hin zu einem Motorsystem lässt komplexere Anwendungsmöglichkeiten zu, die sich spezifisch auf das Schalter Grundsystem anpassen lassen. Generell lassen sich Motoren zur Verrichtung von Arbeit einsetzen. Dieses Prinzip ist auf molekularer Ebene schwer zu realisieren, da eine gerichtete Bewegung der randomisierten *Brownschen Molekularbewegung* entgegenwirken muss. Um ein solches Motorsystem zu synthetisieren, werden meist sterische Modifikatoren, wie beispielsweise ein chirales Sulfoxid<sup>[149]</sup> oder ein chirales-Kohlenstoff Zentrum<sup>[136]</sup> eingesetzt, welche im Zusammenspiel mit weiteren sterischen Faktoren je eine Helix im Molekül induzieren. Die Helix diktiert hierbei die Drehrichtung des Motors im photochemischen Schritt. Die Chiralen Modifikatoren lassen die Drehung eines Rotors nur in eine Richtung zu (vgl. Kapitel 3.3). Diese Strukturellen Modifikationen wurden bislang kovalent eingefügt und bedurften eines hohen Maßes an Planung.

### **7.1 Zielsetzung und theoretische Hintergründe**

Die Transformation eines geeigneten Systems hin zu einem molekularen Motor bedarf einer genauen Vorstellung, welche chemischen und strukturellen Modifikation an welcher Stelle und in welchem Syntheseschritt einzuführen ist. Diese Vorgehensweise ist häufig langwierig und erzeugt einen hohen Ausschuss an Systemen, die nicht die gewünschten Eigenschaften besitzen. Viel einfacher lässt sich ein molekularer Schalter synthetisieren, an den kein weiterer Anspruch besteht, als die Schaltbarkeit zwischen zwei Zuständen. Eine neue Herangehensweise soll die Transformation eben solcher Schaltersysteme hin zu einem molekularen Motorsystem ermöglichen. Schema 1 zeigt, welches Konzept hierfür verwendet werden soll.



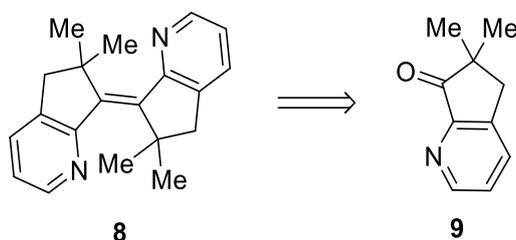
Schema 1: Konzept eines Pyridin basierten Schaltersystems, welches durch Koordination in einen molekularen Motor umgewandelt werden kann. a) Strukturbedingt kann der Schalter in einer *P* oder *M*-Helix (angedeutet durch den gebogenen Pfeil) vorliegen deren Zustände über einen planaren Übergangszustand verbunden sind. b) Durch Zugabe eines chiralen Metallsalz Komplexes wird die Bindung durch einer der beiden Helices bevorzugt. Die energetische Entartung der Helices wird aufgehoben, was zu einer Vorzugsgeometrie führt.

In Schema 1 wird ein potentielles molekulares Photoschaltersystem gezeigt, welches durch die pyridinischen Aromaten zwei koordinative Bindungspositionen besitzt. Die Struktur dieses Systems wurde so konzipiert, dass das *Z* Isomer aufgrund sterischer Repulsion eine Helix-Form annimmt. Da es sich bei den beiden Helices (*P* und *M*) um Enantiomere handelt, liegt der Schalter racemisch vor. Von chiralen Substanzen ist bekannt, dass sie mit anderen chiralen

Verbindungen unterschiedlich reagieren. Mithilfe der Bindungsstellen kann ein chiraler Modifikator, beispielsweise ein chiraler Metallkomplex, gebunden werden und entsprechend Schema 1, abhängig von der Chiralität des Modifikators, eine der beiden Helices gegenüber der anderen stabilisiert werden. Unter der Annahme, dass eine Vorzugskonformation des Systems eine Schaltrichtung vorgibt, sollte die präferiert ausgebildete Helices den Schaltprozess so steuern, dass Analog weiterer helikaler Motorsysteme die Drehung der Molekülabschnitte zueinander nur unidirektional erfolgt.

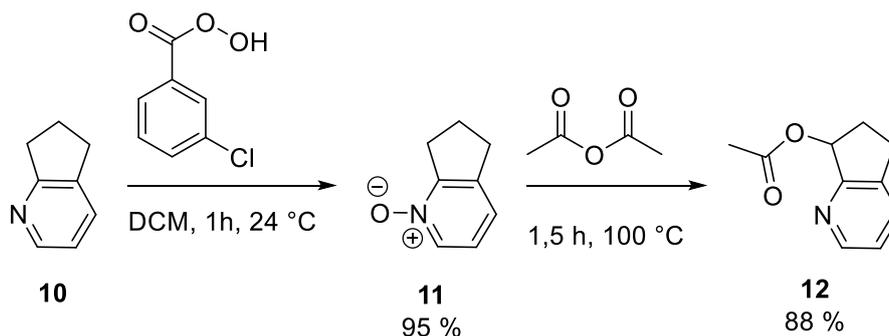
## 7.2 Synthese des Pyridin basierten Schalters (8)

Als Grundverbindung zur Synthese des konzeptionellen Systems **8** wurde das in der Literatur erwähnte Keton **9** verwendet (Schema 2).<sup>[229,230]</sup>



Schema 2: Retrosynthetische Analyse des Pyridin basierten Schaltersystems **8** ausgehend von Keton **9**.

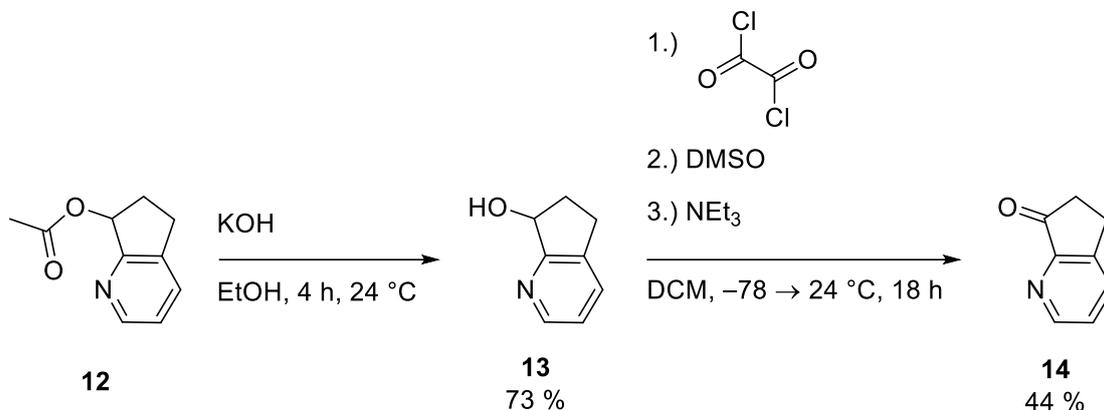
Die Synthese von Keton **9** beruht auf einer ausgearbeiteten Route von *Pereira et al.*<sup>[229]</sup> und wurde im Arbeitskreis von *Prof. Henry Dube* von *Monika Schildhauer* optimiert.<sup>[230]</sup>



Schema 3: Pyridin **10** wird mithilfe von *m*-CPBA am Stickstoff zu *N*-Oxid **11** oxidiert. Durch Umsetzung von **11** mit Essigsäureanhydrid entsteht das *Boekelheide*-Umlagerungsprodukt **12**.

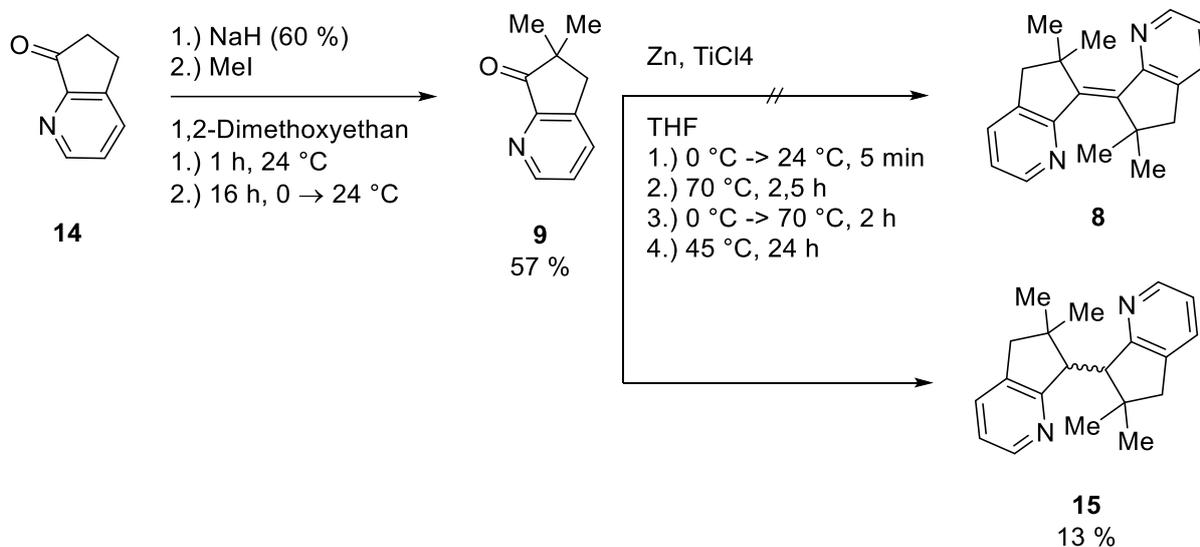
Die Synthese des *N*-Oxids **11** (Schema 3) mittels Oxidation durch *m*-CPBA konnte problemlos in großen Maßstäben durchgeführt werden und lieferte das Produkt mit sehr guten Ausbeuten. Die weitere Reaktion zu Pyridin **12** (Schema 3) konnte ebenfalls in großen Maßstäben und mit

sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden. Für beide Reaktionen wurden literaturbekannte Bedingungen gewählt.<sup>[229,230]</sup>



Schema 4: Hydrolyse von Acetat **12** zum Alkohol **13** mit anschließender *Swern*-Oxidation zum Keton **14**.

Die Hydrolyse von Pyridin **12** (Schema 4) konnte, ähnlich zu dessen Vorstufen, mit hoher Ausbeute durchgeführt werden. Eine synthetische Engstelle bezüglich der Ansatzgröße sowie der Ausbeute stellte die *Swern*-Oxidation zu Keton **14** dar.



Schema 5: Methylierung von Keton **14** durch *alpha*-Deprotonierung und Umsetzung mit Methyljodid zu Keton **9**. Eine anschließende *McMurry*-Reaktion zum Olefin lieferte in keinem der durchgeführten Versuche das gewünschte Produkt **8**, sondern führte immer zur reduzierten Form **15**.

Die Methylierung von Keton **14** (Schema 5) wurde bereits mehrfach mit ähnlichen Indanon-Derivaten durchgeführt und lieferte vergleichbare Ausbeuten wie die in der Synthese von **9**. Die Synthese von Verbindung **8** gestaltete sich schwierig, da eine Reaktion nach *McMurry* (mit *in situ* aus TiCl<sub>4</sub> zum niedriger valenten generiertem TiCl<sub>2</sub> in THF) Produkt **15** lieferte. Die

Strukturaufklärung von **15** erfolgte hierbei sowohl über  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopische Methoden, als auch über Einkristall-Röntgendiffraktometrie (Abbildung 96).

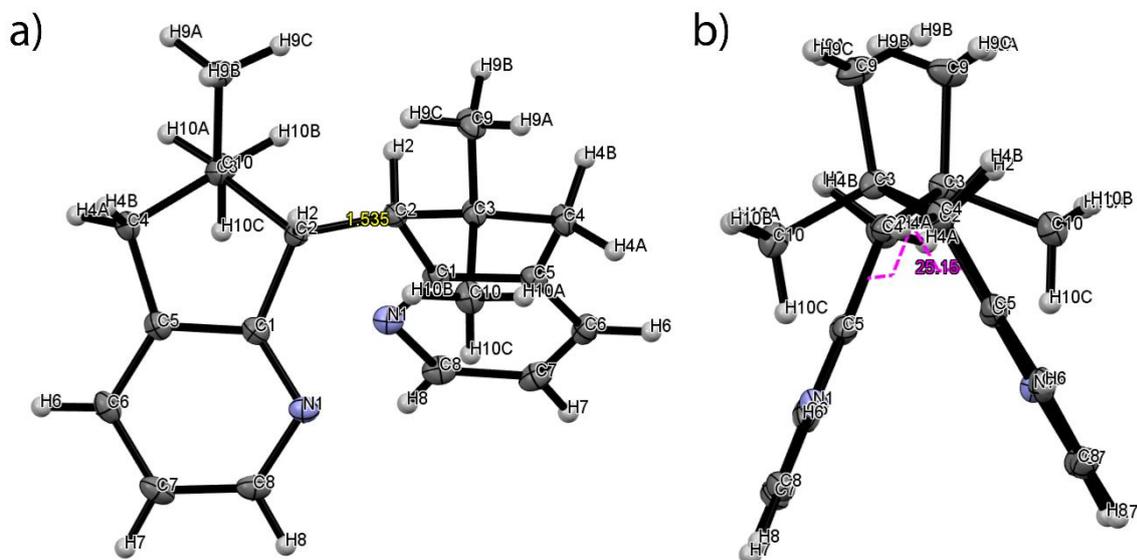


Abbildung 96: Struktur von **15** im kristallinen Zustand. Ellipsoide geben die 50 %ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit der jeweiligen Atome an. Die dargestellte Bindungslänge (gelb) bezieht sich auf die symmetriegleichen C2 Kohlenstoffe, der Torsionswinkel (Magenta) geht aus der Torsion C1-C2-C2\*-C1\* hervor. a) Draufsicht auf Indanon Abschnitt links. Der symmetrieähnliche Indanon Abschnitt zwei ist 25,15 ° gegen den linken Abschnitt verkippt. Die Bindungslänge der Zentralen Doppelbindung (gelb) beträgt 1,535 Å. Durch die Seitenansicht b) zeigt sich eine Stellung sterisch anspruchsvoller Elemente (Methyl Gruppen und Aromaten) die durch die Verkipfung auf Lücke stehen.

Zwar liefert die Röntgenbeugung keinen Aufschluss über die Lage und Existenz von Wasserstoffen im Molekül, die Bestimmung von Bindungslängen und Diederwinkeln in Kombination mit  $^1\text{H}$  NMR-Spektroskopie (vgl. Kapitel 11.4.6) und Massenspektrometrie (gesucht: 290 m/z, gefunden 292 m/z) gibt jedoch genügend Hinweise, die die Entstehung von Verbindung **15** beweisen.

### 7.3 Quantenchemische Untersuchungen

Um ein Bild der Energetik des Schaltermoleküls **8** ohne Metall-Kation Zugabe zu erhalten, wurden quantenchemische Berechnungen des Pyridins **8** auf den Niveaus B3LYP und MPW1K, jeweils in Gasphase und mit dem PCM Modell mit den Parametern für CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, und dem Basissatz 6-311G(d,p) durchgeführt (Abbildung 97).

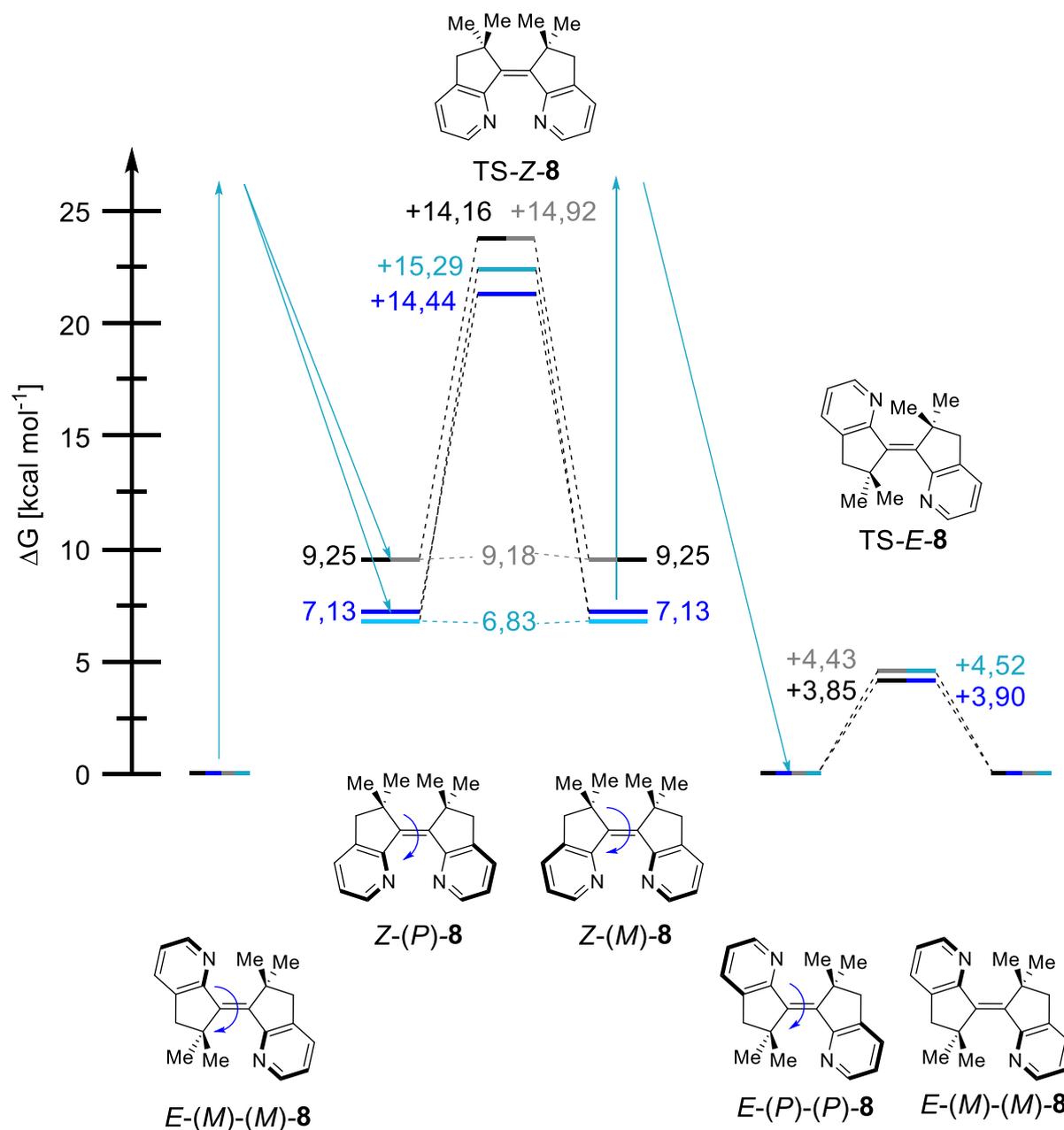


Abbildung 97: Berechnete Grund- und Übergangszustände von Pyridin **8**. Die Berechnungen wurden auf den Niveaus B3LYP/Gasphase (schwarz), B3LYP/PCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (dunkelblau), MPW1K/Gasphase (grau) und MPW1K/PCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (hellblau) jeweils mit dem Basissatz 6-311G(d,p) durchgeführt.

Aus den Berechnungen (Abbildung 97) geht hervor, dass das *Z* Isomer deutlich weniger stabil ist als das *E* Isomer der Verbindung **8**. Die Berücksichtigung der Lösemittel Polarisierung stabilisiert das *Z* Isomer geringfügig, ändert jedoch wenig an der relativen Helix-Inversionsbarriere dieses Isomers. Die folgende Argumentation bezieht sich lediglich auf den Fall, dass eine Unterscheidbarkeit der Enantiomere gewährleistet werden kann. Dies gilt beispielsweise bei der Beobachtung der Isomerisationsprozesse mit ECD-Spektroskopie. Während die Barriere auf der Seite der *Z* Isomere mit 14,16 bis 15,29 kcal/mol noch relativ hoch ist und mit  $^1\text{H}$  NMR Spektroskopie bei  $-80^\circ\text{C}$  noch beobachtet werden kann, bleibt der Isomerisationsprozess auf der Seite der *E* Isomere für konventionelle Analytik gänzlich verschlossen. Ausschließlich ultraschnelle zeitaufgelöste Methoden könnten hier aufschlussreich sein, um den Prozess exakt zu analysieren. Die Berechnung eines Metallkomplexes mit Pyridin Derivat **8** als Ligand wurde nicht durchgeführt. Der Einbezug eines Metalls in die Berechnung bedarf größerer Vorkenntnisse über dessen Spin Multiplizität sowie eine bessere Einschätzung über die Interaktion des Liganden **8** mit dem jeweiligen Metall.

## 7.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Synthese des photoschaltbaren Moleküls **8** konnte im Verlauf des Projekts nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Die bereits fortgeschrittene Synthese ließ sich bis zu Keton **9** mit hohen Ausbeuten durchführen, scheiterte jedoch am letzten Schritt, der Reaktion nach *McMurry*. Hierbei hat neben der Sterik auch die Stabilität der Spezies **15** einen mutmaßlich kritischen Einfluss auf die Bildung von **8** (Abbildung 98).

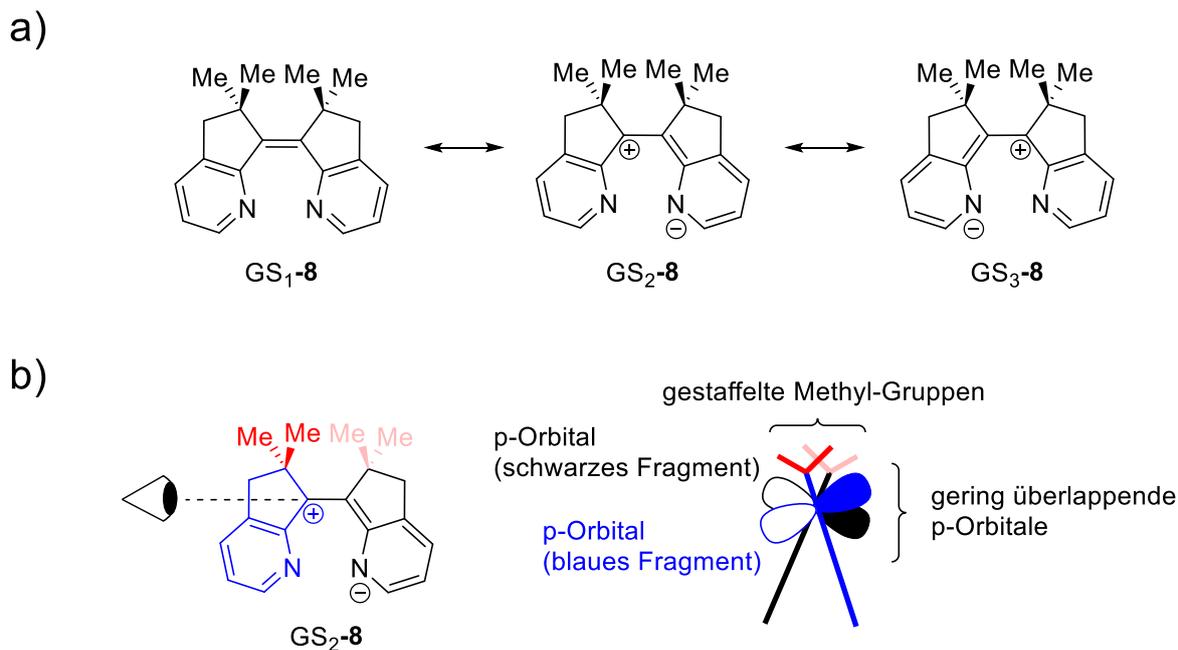


Abbildung 98: Erklärungsansatz für die leichte reduzierbarkeit von **8**. a) Die Grenzstrukturen (GS) von Pyridin Derivat **8** zeigen, dass die zentrale Doppelbindung tendenziell leicht reduzierbar ist. b) Die formale Einfachbindung in GS<sub>2</sub>-**8** führt zu einer gestaffelten Stellung der Methyl-Gruppen. Die p-Orbitale der Fragmente überlappen schlechter und die Konjugation wird unterbrochen. Die Einzelfragmente lassen sich einfacher reduzieren.

Wie in Abbildung 98 dargestellt ist kann durch die Verwendung von Grenzstrukturen von **8** gezeigt werden, dass die zentrale Doppelbindung durch die Nähe zum elektronenarmen Pyridin-Aromaten leicht reduziert werden kann. Zudem lässt die formell gebildete Einfachbindung eine einfachere Relaxation der Struktur zu, in der die Methyl-Gruppen von **8** gestaffelt zueinander stehen. Hierbei verringert sich der Überlapp der p-Orbitale der zentralen partiellen Doppelbindung, wodurch die Konjugation zu den Aromaten unterbrochen wird. In Summe führt dies zu einer vereinfachten Reduzierbarkeit der zentralen Doppelbindung.

Da die Reaktion in einem stark reduzierenden Milieu durchgeführt wurde, könnte die Substitution durch niedervalentes Titan oder alternative Syntheserouten eine Option zur erfolgreichen Synthese von Pyridin **8** sein. Das Projekt wurde letztlich eingestellt, da zeitgleich

eine Reihe konzeptionell ähnlicher Systeme von den Gruppen um *Feringa* und *Wezenberg* entwickelt und publiziert wurden, wie in Abbildung 99 dargestellt.<sup>[164,211,212]</sup>

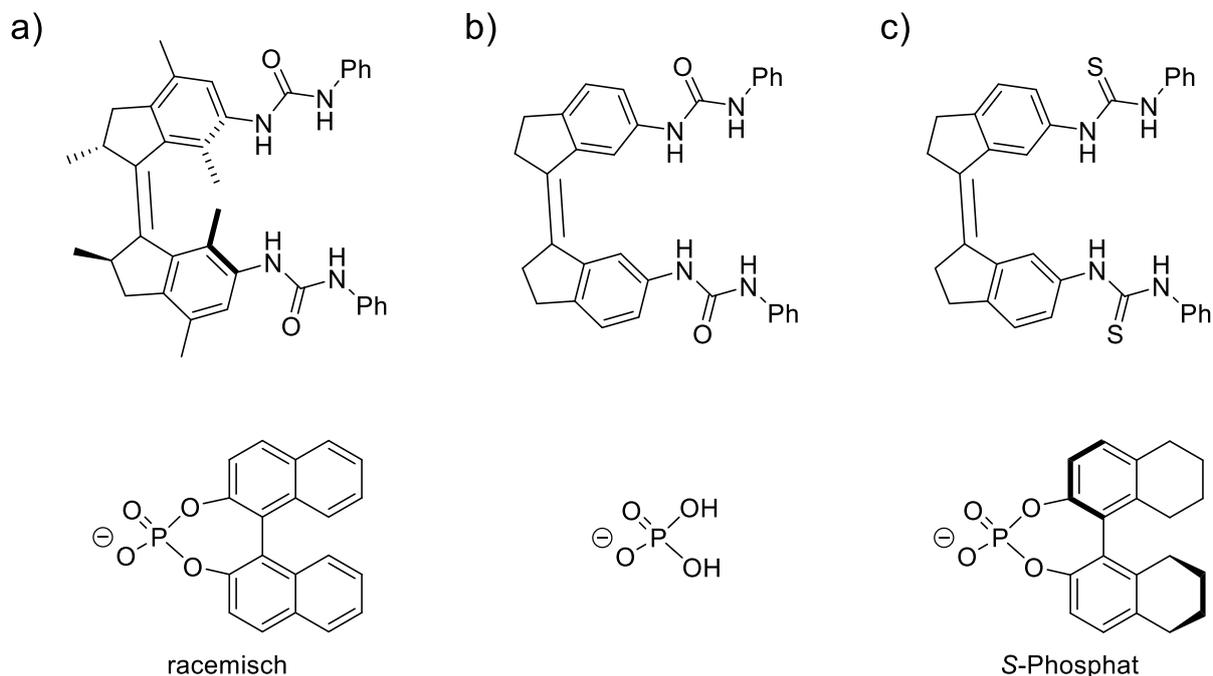


Abbildung 99: Entwicklungsprozess Phosphat-Anion bindender Schaltermoleküle der Gruppen *Feringa* und *Wezenberg*. a) Dynamische, stereoselektive Bindung eines racemischen Phosphats durch Inversion der Helizität des Stilbens.<sup>[164]</sup>b) Photokontrollierbare Bindung von Phosphat und anderen Anionen durch ein photoschaltbares Stilben Molekül.<sup>[212]</sup>c) Induktion einer directionalen Rotationsbewegung durch Bindung eines achiralen photoschaltbaren Rezeptors an ein chirales Phosphat-Anion.<sup>[211]</sup>

Abbildung 99 zeigt die schematische Entwicklung eines Stilbens, welches über einen kovalent verknüpften Harnstoff in der Lage ist Phosphat zu binden. Hierbei konnte das Harnstoff System nach und nach optimiert werden und final eine directionalen Rotation durch einen chiralen Phosphat Gast induziert werden.



## **8 Supramolekulare Beeinflussung Molekularer Motorfunktionen (Molekulare Bremse)**

Dieses Kapitel beschreibt die Beeinflussung der Motordrehung mittels eines photochemisch induzierten Stimulus an einem HTI Chromophor. Hierbei liegt der Fokus in der kontrollierten Verlangsamung der photochemisch induzierten Rotationsgeschwindigkeit um die zentrale Doppelbindung des Motorsystems, bis hin zum vollständigen Stopp der Rotation. Das dahinterstehende Konzept wurde auf supramolekularer Ebene realisiert. Die konzeptuellen und synthesechemischen Vorläufer zu diesem Kapitel, wie die Funktionalisierung von HTI Chromophoren zu molekularen Motoren, sowie die Beeinflussung der Drehung kovalent verknüpfter Biaryl Einheiten durch die Motorbewegung wurde in den Kapiteln 4 und 5 beschrieben.

### **8.1 Zielsetzung und theoretische Hintergründe**

Die Beeinflussung der Motor Drehbewegungen auf supramolekularer Ebene erweist sich bereits in der Planungsphase als komplizierte Angelegenheit. Eine Balance aus der Erhaltung von Freiheitsgraden, welche für die Rotation essentiell sind und eine hohe Bindungsaffinität der Beeinflussungseinheit gelten als Grundstein für dieses Themengebiet. Konzeptuell sollte die Motorfunktion unter normalen Umständen (Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 400 nm und länger) erhalten bleiben. Durch einen zweiten Stimulus (Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge kürzer als 400 nm) soll die *molekulare Bremse* ausgelöst werden, welche die Rotorfunktion des Motors behindert (Abbildung 100).

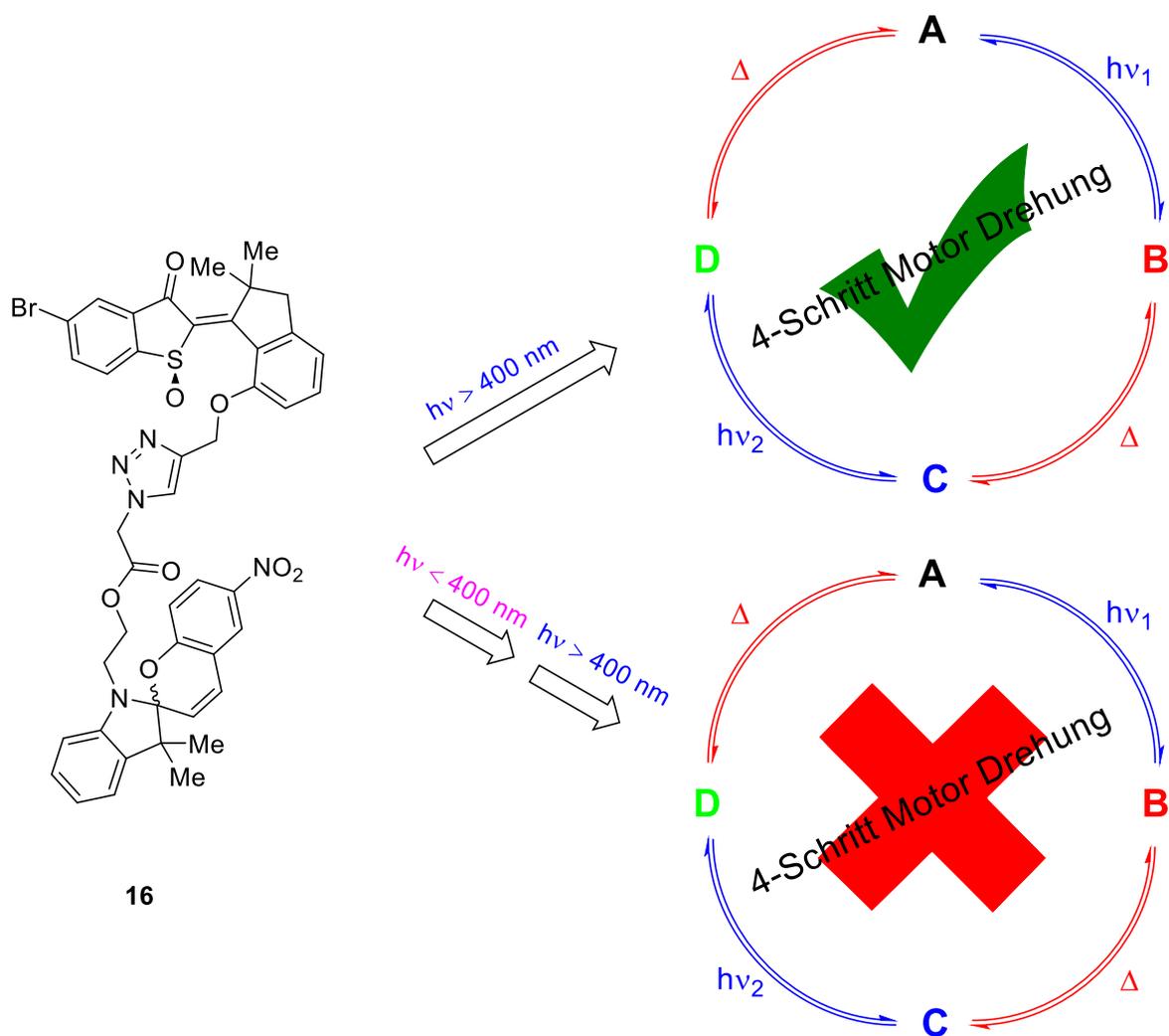


Abbildung 100: Konzept zur supramolekularen Beeinflussung der Motor Rotation. Durch Bestrahlung des Motors **16** mit Licht mit Wellenlängen länger als 400 nm ist die Motorfunktion uneingeschränkt. Wird zunächst mit Licht einer kürzeren Wellenlänge bestrahlt und anschließend die Motor Funktion mit Licht länger als 400 nm erprobt, ist eine Drehung nicht möglich oder gehemmt.

Das in Abbildung 101 beschriebene Prinzip beruht dabei auf Wechselwirkungen, die exakt auf das Motordesign abgestimmt sind. Die hier verwendete Spiropyran basierte *Bremse* kann durch Bestrahlung mit UV-Licht in einen stark dipolaren offenen Zustand (Abbildung 101 b) überführt werden. In diesem Zustand können der formale Ammonium- und Phenolat-Rest mit dem Sulfoxid des Motors wechselwirken (Abbildung 101 c).

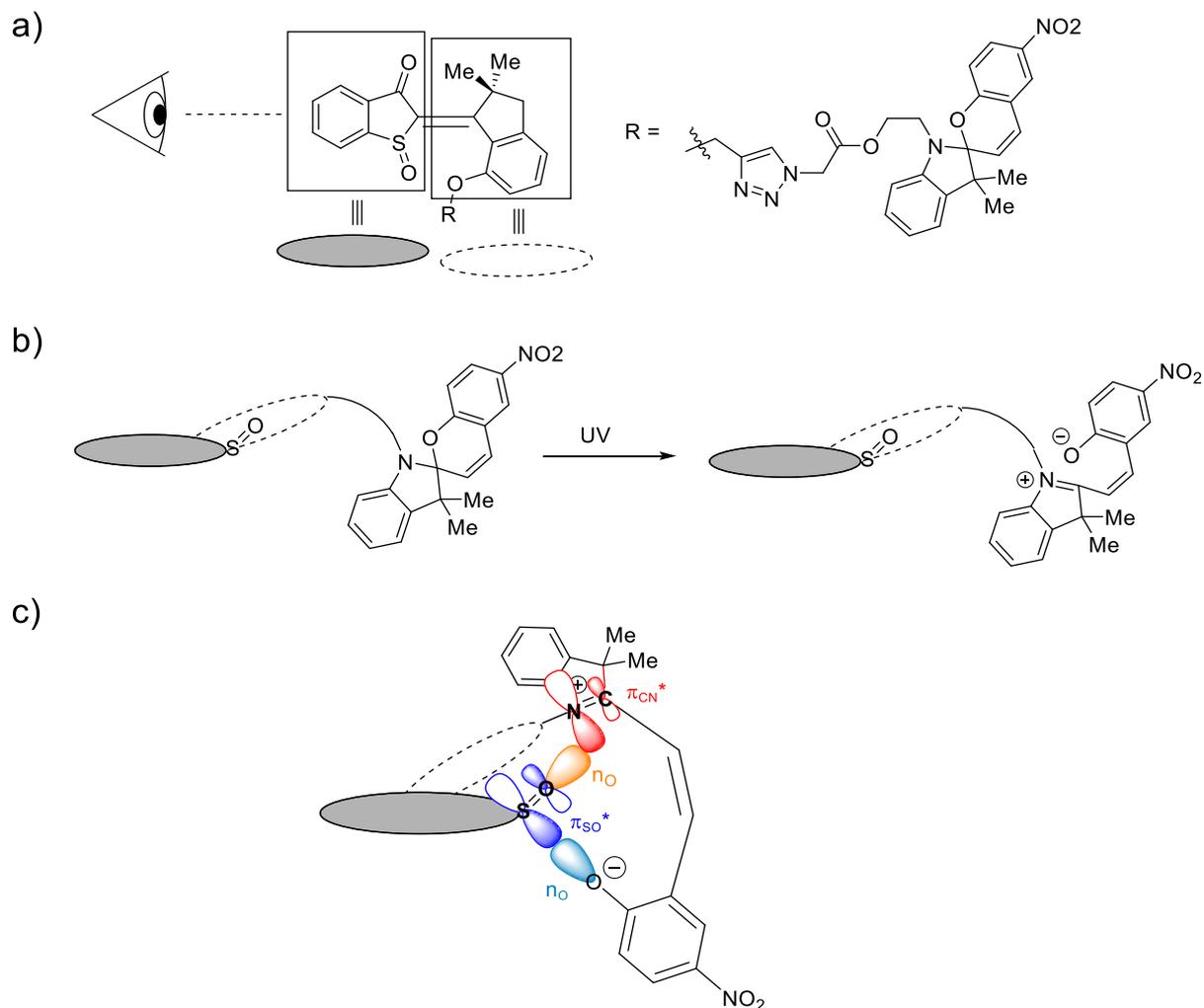
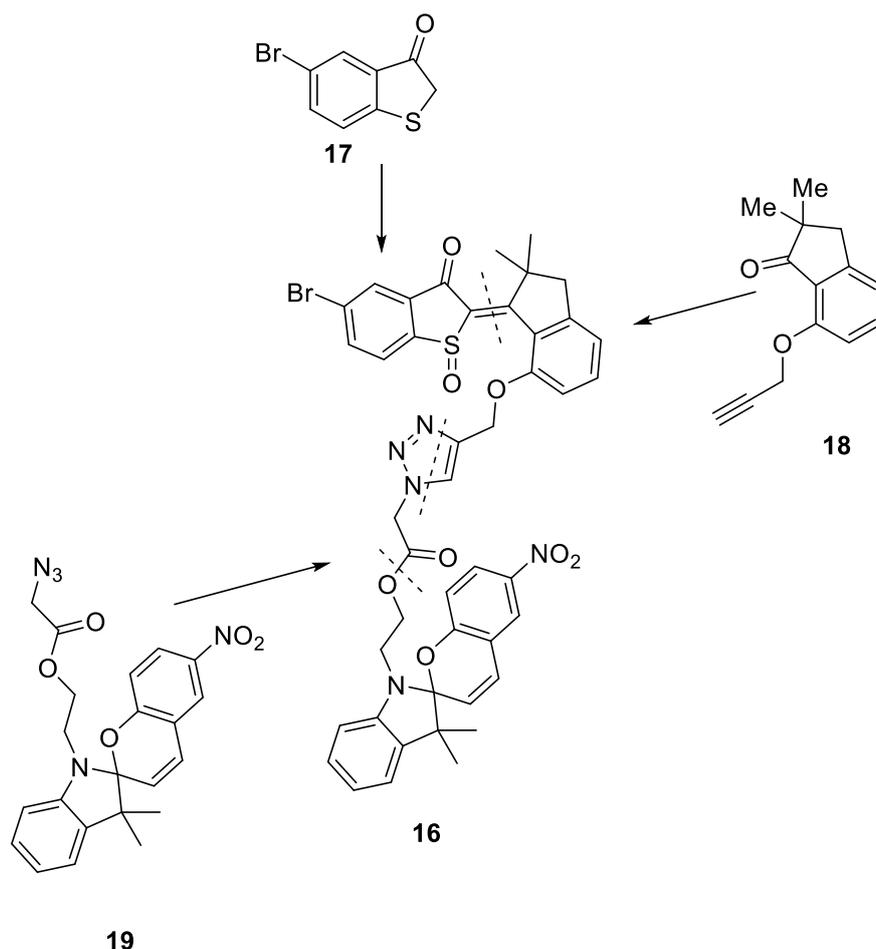


Abbildung 101: Funktionsweise der supramolekularen Bremsfunktion von Motor **16**. a) Schematische Darstellung des Motors **16** mit Blickrichtung vom Benzothiophenon Abschnitt (schematisch graue Ellipse) entlang der Doppelbindung. b) Schematischer Operationsmechanismus von Motor **16** mit Blickrichtung a). Durch Öffnung des Spiropyran Photoschalters entsteht ein stark bipolarer Zustand (Merocyanin Form). Diese kann mit dem polarisierten Sulfoxid wechselwirken. c) Das MO Schema zeigt, dass ein nichtbindendes Elektronenpaar des Phenolats (hellblau) mit dem antibindenden Sulfoxid  $\pi^*$  Orbital (dunkelblau) wechselwirkt, während ein nichtbindendes Elektronenpaar des Sulfoxid Sauerstoffs (orange) mit dem antibindenden Stickstoff-Kohlenstoff  $\pi^*$  Orbital (rot) wechselwirkt.

## 8.2 Synthese des Spiropyran-verknüpften Motorsystems

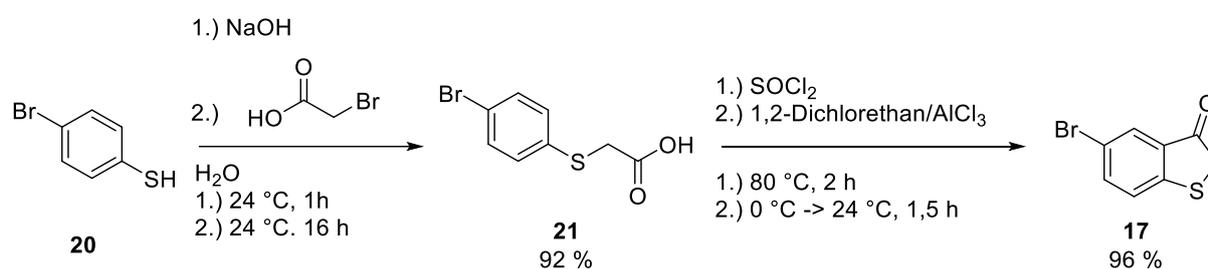
Um den in Kapitel 8.1 beschriebenen Sachverhalt zu untersuchen, wurde das Motorsystem **16** synthetisiert, welches eine bereits publizierte Motor Grundeinheit (bestehend aus den Bausteinen **17** und **18**) mit einem ausgezeichnet untersuchten Schaltersystem (Baustein **19**) verbindet.



Schema 6: Analyse zur Synthese des potentiellen Motorsystems **16**. Die drei gezeigten Bausteine **17**, **18** und **19** können unter geringem Aufwand aus kommerziell erhältlichen Verbindungen synthetisiert werden.

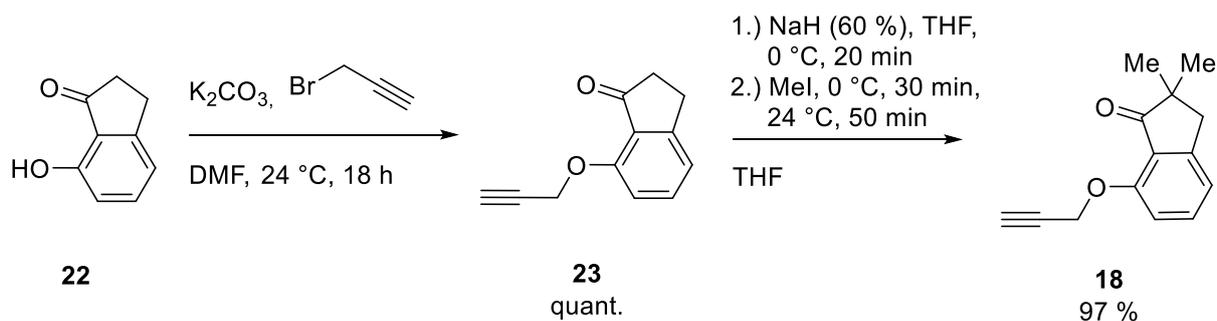
Die Synthese (Schema 6) aus den Komponenten **17** bis **19** hat den Vorteil, dass für die einzelnen Bausteine nicht mehr als zwei lineare Synthesestufen durchgeführt werden müssen, was zu einer hohen strukturellen Flexibilität führt. Ausgehend vom kommerziell erhältlichen Thiol **20** konnte mittels  $S_N2$  Reaktion mit 2-Bromoessigsäure die Bromophenylthioessigsäure **21** erhalten werden (Schema 7). Die Synthese erforderte keine besonderen Aufreinigungsmethoden und das Produkt lässt sich über Filtration und Waschen mit *iso*-Hexan

in hohen Ausbeuten isolieren. Die intramolekulare *Friedel-Crafts*-Acylierung zum Benzothiophenon **17** lieferte ebenfalls in fast quantitativen Ausbeuten das gewünschte Produkt (Schema 7). Das Substitutionsmuster mit einer Bromid-Gruppe in *para*-Position zum Schwefel wurde aus zweierlei Gründen gewählt. Zum einen ist eine säulenchromatographische Aufreinigung aufgrund eines ausreichenden Reinheitsgrades mit hoher Ausbeute nicht nötig. Zum anderen ist die bromierte Variante des Benzothiophenons der am Benzothiophenon unsubstituierten Variante in dessen Stabilität überlegen, da Benzothiophenon an Luftsauerstoff schnell zu Thioindigo reagiert. Demnach ist eine längere Lagerung des empfindlichen Benzothiophenons **17** an Luft oder Licht möglich.



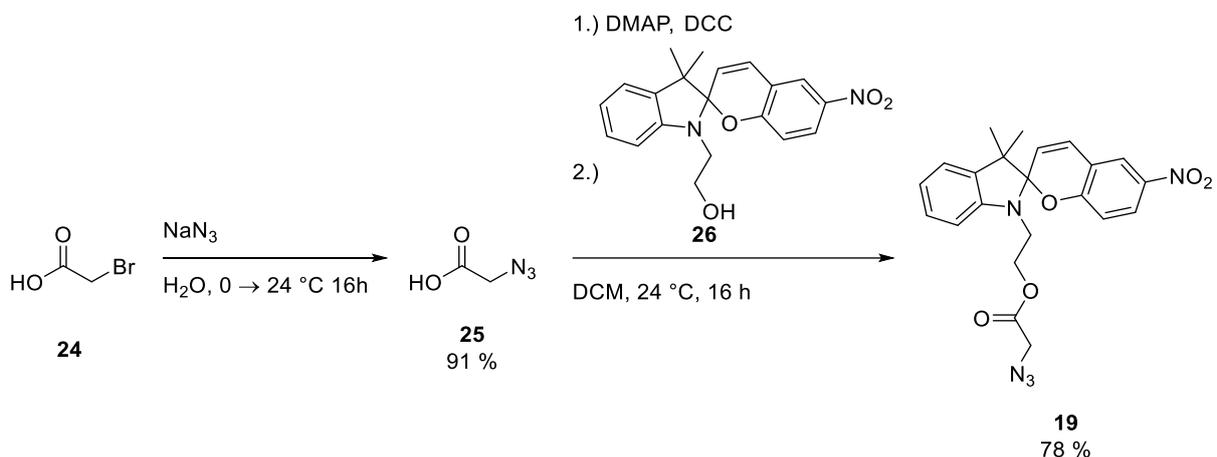
Schema 7: Transformation von Thiol **20** zur Thioessigsäure **21** mit anschließender intramolekularer *Friedel-Crafts*-Acylierung zum Benzothiophenon **17**.

Mit den publizierten Reaktionsbedingungen von *Uhl et al.* wurde das Keton **22** zum Acetylen **23** umgesetzt (Schema 8).<sup>[231]</sup> Dieses diente als Grundbaustein für eine später durchgeführte, Kupfer katalysierte [3+2]-Cycloaddition. Das Acetylen **23** konnte in quantitativer Ausbeute gewonnen werden und lieferte nach zweifacher Methylierung an der  $\alpha$ -Position des Ketons das Indanon **18** (Schema 8). Da bei dieser Methylierung zur Erzielung quantitativer Umsätze häufig mit einem Überschuss an Base gearbeitet wird, musste bei dieser Reaktion darauf geachtet werden, sowohl die angegebenen Zeiten, als auch Temperaturen des Syntheseprotokolls nicht zu überschreiten. Werden deutlich mehr als 2 Äquivalente Natriumhydrid für die Synthese von **18** verwendet, führt dies zu einer zusätzlichen Deprotonierung der Acetylen Gruppe von **23** und liefert ein an dieser Position methyliertes Derivat von **18**. Dieses kann aufgrund seiner ähnlichen Polarität säulenchromatographisch nur schwer von Keton **18** abgetrennt werden.



Schema 8:  $\text{S}_{\text{N}}2$  Reaktion von Alkohol **22** zum Indanon **23** mit anschließender Methylierungsreaktion zum Indanon **18**.

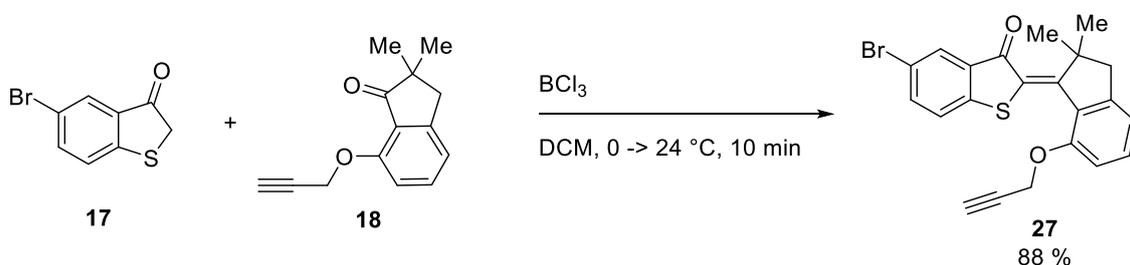
Für die Kupfer katalysierte [3+2]-Cycloaddition musste neben dem Acetylen Baustein **18** der Azid Baustein **19** synthetisiert werden. Hierfür wurde zunächst das Bromid der 2-Bromoessigsäure **24** durch die Azid Gruppe substituiert, bevor die Säure in einer in der Literatur beschriebenen Methode mit dem kommerziell erhältlichen Spiropyran verestert wurde (Schema 9).<sup>[232]</sup> In beiden Syntheseschritten müssen folgende Bedingungen beachtet werden. Eine starke Erwärmung der Substitutionsreaktion zu Verbindung **25** ist aufgrund erhöhter Explosionsgefahr durch Stickstoffwasserstoffsäure zu vermeiden. Bei der Synthese des Esters **19** sollte darauf geachtet werden, dass das Spiropyran **26** vorwiegend in der geschlossenen Spiro-Form vorliegt, da die offene Merocyanin-Form eine Veresterung hemmt und die Ausbeuten der Reaktion senkt.



Schema 9: Einführung der Azid Gruppe durch Substitution an 2-Bromoessigsäure **24** zu Azid **25** und Veresterung des Azids **25** mit dem kommerziell erhältlichen Spiropyran **26** zur Ausgangsverbindung **19** für die Kupfer katalysierte [3+2]-Cycloaddition.

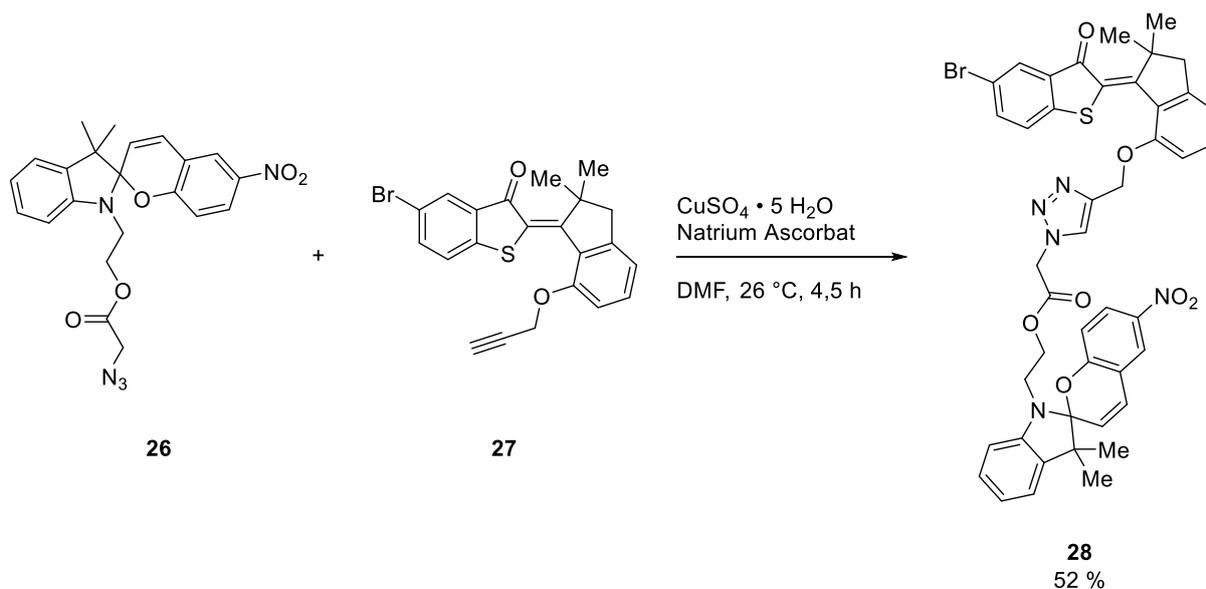
Die Kondensation der Bausteine **17** und **18** zu HTI **27** wurde analog der Vorgehensweise von *Uhl et al.* durchgeführt und erzielte ähnlich gute Ausbeuten (Schema 10).<sup>[231]</sup> Um eine Säure katalysierte Ether Hydrolyse der Methoxygruppe am Indanon **18** zu vermeiden, wurde Benzothiophenon **17** und  $\text{BCl}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  äquimolar vorgelegt. Bei der Zugabe des Indanons **18**

musste darauf geachtet werden, dass kein lokaler Überschuss an  $\text{BCl}_3$  vorliegt, der zur Säure katalysierten Hydrolyse des Ethers führen würde. Aus diesem Grund wurde die Benzothiophenon Lösung zuerst mit  $\text{BCl}_3$  versetzt und direkt im Anschluss zu einer Lösung aus **18** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft. Problematisch während der Reaktion waren Spuren von Wasser, die zur Hydrolyse von  $\text{BCl}_3$  führen und die Reaktivität stark beeinflussen. Zudem musste ein Kompromiss für die schlechte Löslichkeit von **17** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gefunden werden. Bei einer zu hohen Konzentration von **17** in der  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Suspension (Reaktion Schema 10) kam es bevorzugt zu Nebenproduktbildungen wie der von Thioindigo, wohingegen bei niedrigen Konzentrationen Nebenproduktbildungen zu Lasten der Reaktionsgeschwindigkeit minimiert wurden.



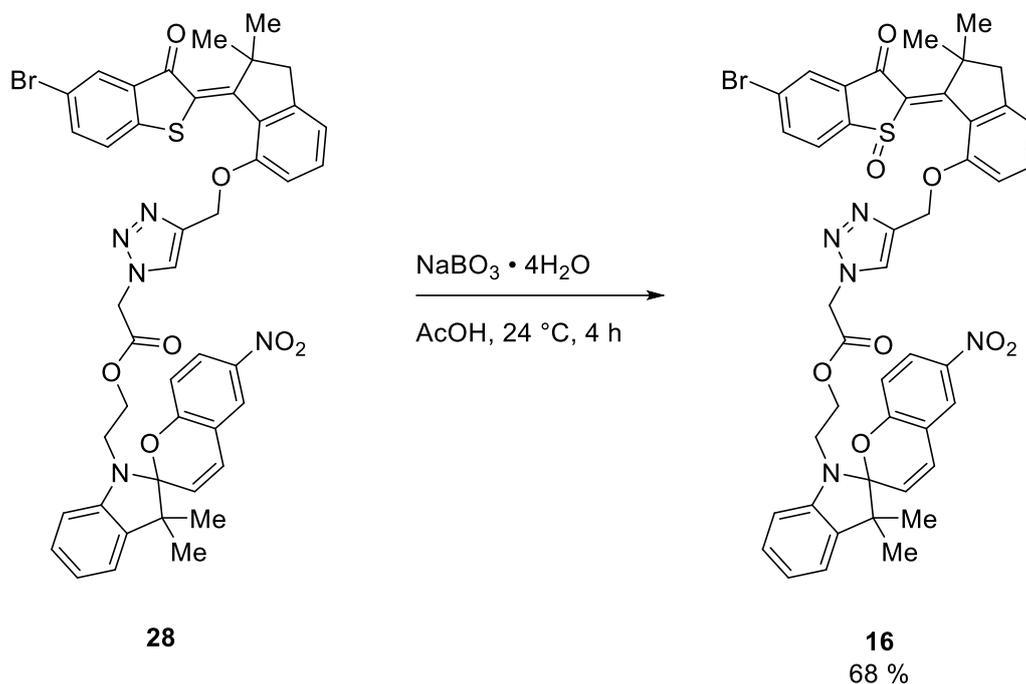
Schema 10: Lewis-Säure ( $\text{BCl}_3$ ) katalysierte Kondensation von Benzothiophenon **17** und Indanon **18** zu HTI **27**.

Den Schlüsselschritt der Synthese von HTI **16** stellt die in Schema 11 beschriebene Kupfer katalysierte [3+2]-Cycloaddition ausgehend von den Edukten **26** und **27** dar. Hierfür wurden analoge Bedingungen wie in der Publikation von *Uhl et al.* gewählt, mit denen HTI **28** in mäßig guten Ausbeuten synthetisiert werden konnte.<sup>[231]</sup>



Schema 11: Kupplung der Bausteine **26** und **27** über eine Kupfer katalysierte [3+2]-Cycloaddition zu HTI **28**.

Der letzte Modifikationsschritt zur Einführung Motorfunktion in HTI **28** stellt die Oxidation des Schwefels von **28** zum Sulfoxid-Derivat **16** dar (Schema 12).



Schema 12: Oxidation des Schwefels von HTI **28** mit Natriumperborat in Essigsäure zum Sulfoxid zur Synthese von HTI **16**.

### 8.3 Untersuchung der stabilen Konfigurationen von HTI (16)

Aus der Synthese des potentiellen Motorsystems **16** konnten über Normalphasen HPLC Aufreinigung ( $\text{SiO}_2$  *n*-Heptan/EtOAc 1:9) das stabile  $Z_S$  und ( $\text{SiO}_2$  *n*-Heptan/EtOAc 3:7) das stabile  $E_S$  Isomer des HTI **16** voneinander getrennt werden. Von den isolierten Isomeren wurden die in Abbildung 102 dargestellten UV/Vis Spektren aufgenommen.

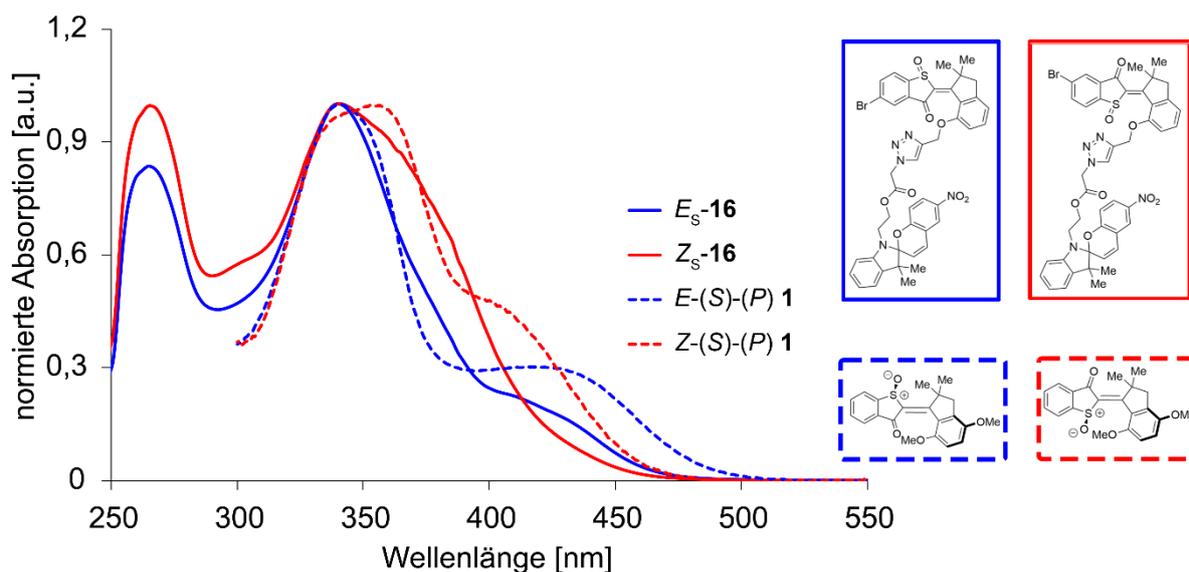


Abbildung 102: Aus den HPLC Trennungen extrahierte normierte UV/Vis Spektren der isolierten Isomere  $E_S$ -**16** (blaue Linie) und  $Z_S$ -**16** (rote Linie) im Vergleich zu den UV/Vis Spektren des stabilen  $Z$ -(S)-(P)-**1** (rot-gestrichelte Linie) und  $E$ -(S)-(P)-**1** Isomers (blau-gestrichelte Linie).

Ein Vergleich der UV/Vis Spektren der isolierten Isomere von HTI **16** mit den publizierten Spektren von HTI **1** offenbart zu erwartende Gemeinsamkeiten.  $E_S$ -**16** besitzt ähnliche spektrale Merkmale wie das stabile  $E$ -(S)-(P) Isomer von HTI **1**. Hierzu zählen die leicht bathochrom verschobene Absorption, sowie ein etwas längeres „Absorptionsplateau“ zwischen 400 nm und 450 nm.  $Z_S$ -**16** von HTI **16** zeigt geringfügigere Gemeinsamkeiten zum stabilen  $Z$ -(S)-(P) Isomer von HTI **1**, und ist hypsochrom zur Absorption von  $E_S$ -**16** verschoben, was charakteristisch für  $Z$  Isomere dieses Motor Typus ist.<sup>[149,220,233,234]</sup>

Keines der beiden Isomere konnte im Rahmen der Untersuchungen kristallisiert werden, sodass eine Untersuchung der Konformere ausschließlich durch eine Kombination aus 1D und 2D NMR Spektroskopie Methoden erfolgte. Die Analyse von  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, NOESY, HSQC und HMBC ließ eine eindeutige Zuordnung der Protonen zu den jeweiligen Signalen der  $^1\text{H}$  NMR Spektren zu, wie in den Abbildung 103 und Abbildung 104 ersichtlich ist.

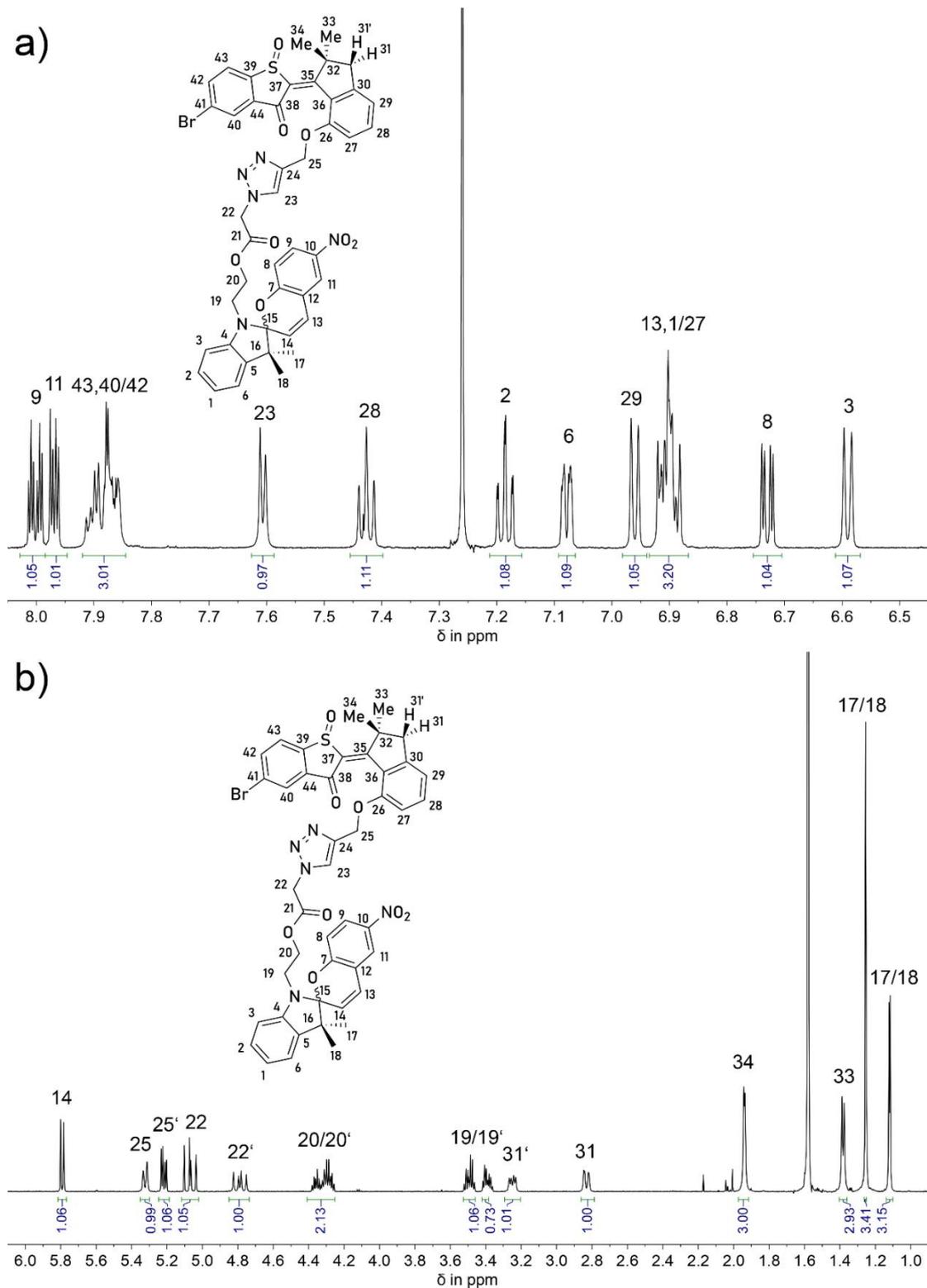


Abbildung 103: Zuordnung der Signale des a) aromatischen Bereichs und b) aliphatischen Bereichs des  $^1\text{H}$  NMR Spektrums zu den jeweiligen Protonen von  $E_5\text{-16}$ . Durch „Komma“ getrennte Zuordnungen geben eine identifizierbare Shift Tendenz, durch „Schrägstriche“ getrennte Zuordnungen sind nicht eindeutig zuzuordnen und untereinander vertauschbar.

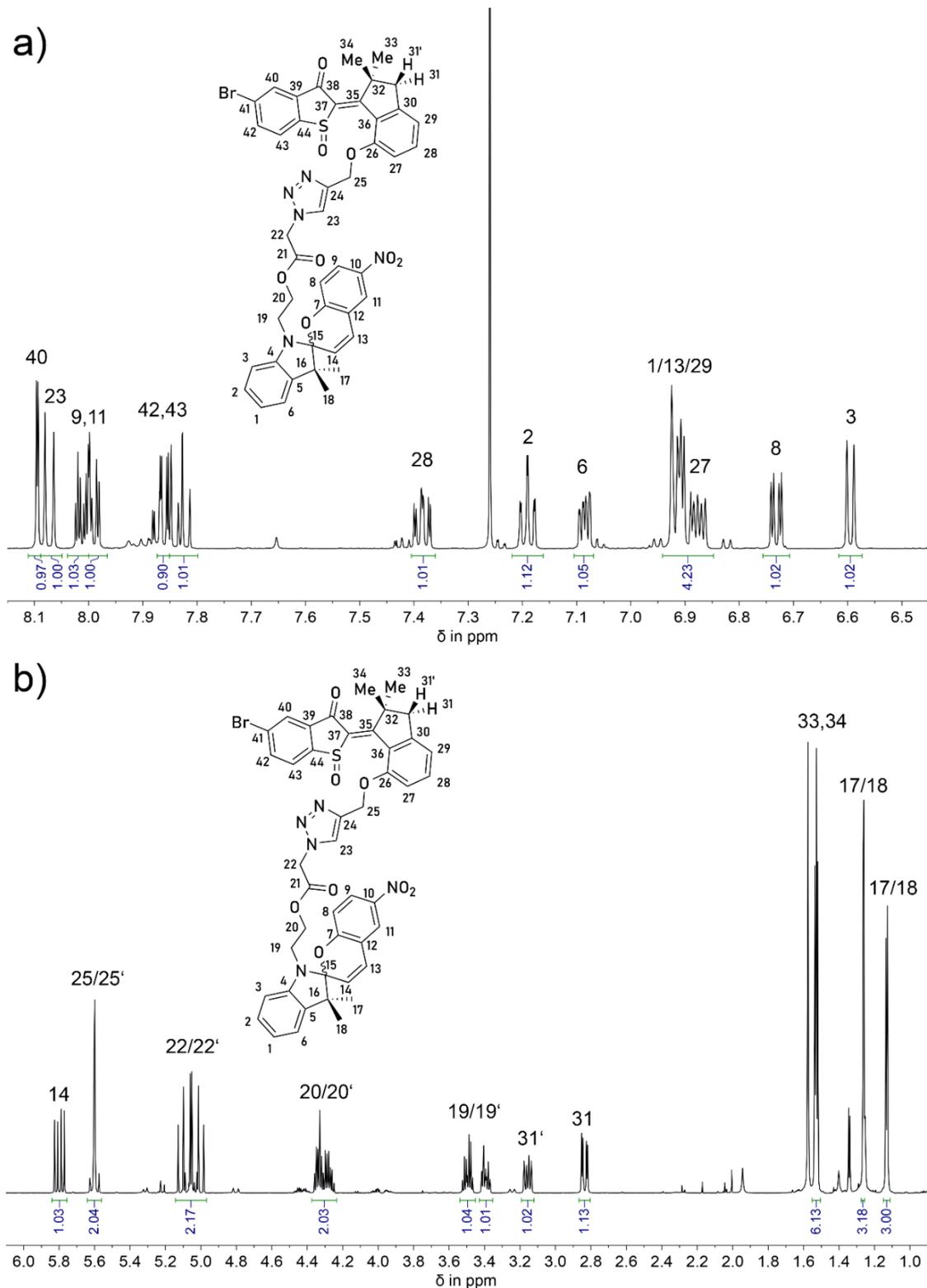


Abbildung 104: Zuordnung der Signale des a) aromatischen Bereichs und b) aliphatischen Bereichs des  $^1\text{H}$  NMR Spektrums zu den jeweiligen Protonen von  $Z_S\text{-16}$ . (Signale mit niedriger Intensität entsprechen einem Zerfallsprodukt, dass durch eine Messverzögerung entstanden ist.) Durch „Komma“ getrennte Zuordnungen geben eine identifizierbare Tendenz einer chemischen Verschiebungsreihenfolge, durch „Schrägstrich“ getrennte Zuordnungen sind nicht eindeutig zuzuordnen und untereinander vertauschbar.

Bei genauerer Analyse der  $^1\text{H}$  Spektren beider Isomere von HTI **16** fällt auf, dass einige Signale eine höhere Aufspaltungsordnung aufweisen als erwartet. Die Protonen der Methyl-Gruppen (17, 18, 33 und 34) spalten beispielsweise augenscheinlich zu Dubletts auf obwohl keine  $^3\text{J}$ -Kopplung zu einem Proton vorliegt. Erklärbar ist dies dadurch, dass es sich hierbei um zwei Singuletts mit geringem Verschiebungsunterschied handelt. Da bei der Aufreinigung über HPLC kein Indiz für ein weiteres Isomer mit unterschiedlicher Absorption gefunden wurde, kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei den Signalen um die in Abbildung 105 gezeigten Diastereomeren der *E* und *Z* Isomere von **16** handelt, die durch das Spiro Zentrum erzeugt werden.

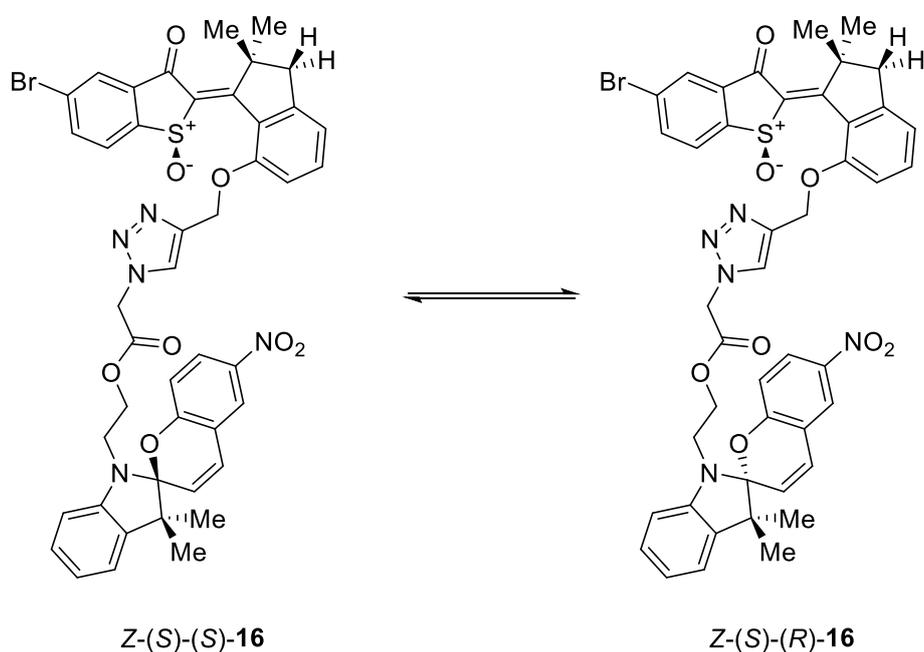


Abbildung 105: Gleichgewicht zwischen den Diastereomeren *Z*-(*S*)-(*S*) und *Z*-(*S*)-(*R*) Formen von HTI **16** welches durch das Spirozentrum entsteht.

Die Diastereomere besitzen durch ihre hohe chemische Ähnlichkeit ein beinahe gleiches Elutionsverhalten und sehr ähnliche chemische Verschiebungen, die jedoch, bei genügend hoher Sensitivität des NMR Spektrometers, unterschieden werden können. Da für den Stopper-Mechanismus die offene Merocyanin Form gebildet wird, spielt diese Eigenschaft für die weiteren Untersuchungen nur eine untergeordnete Rolle.

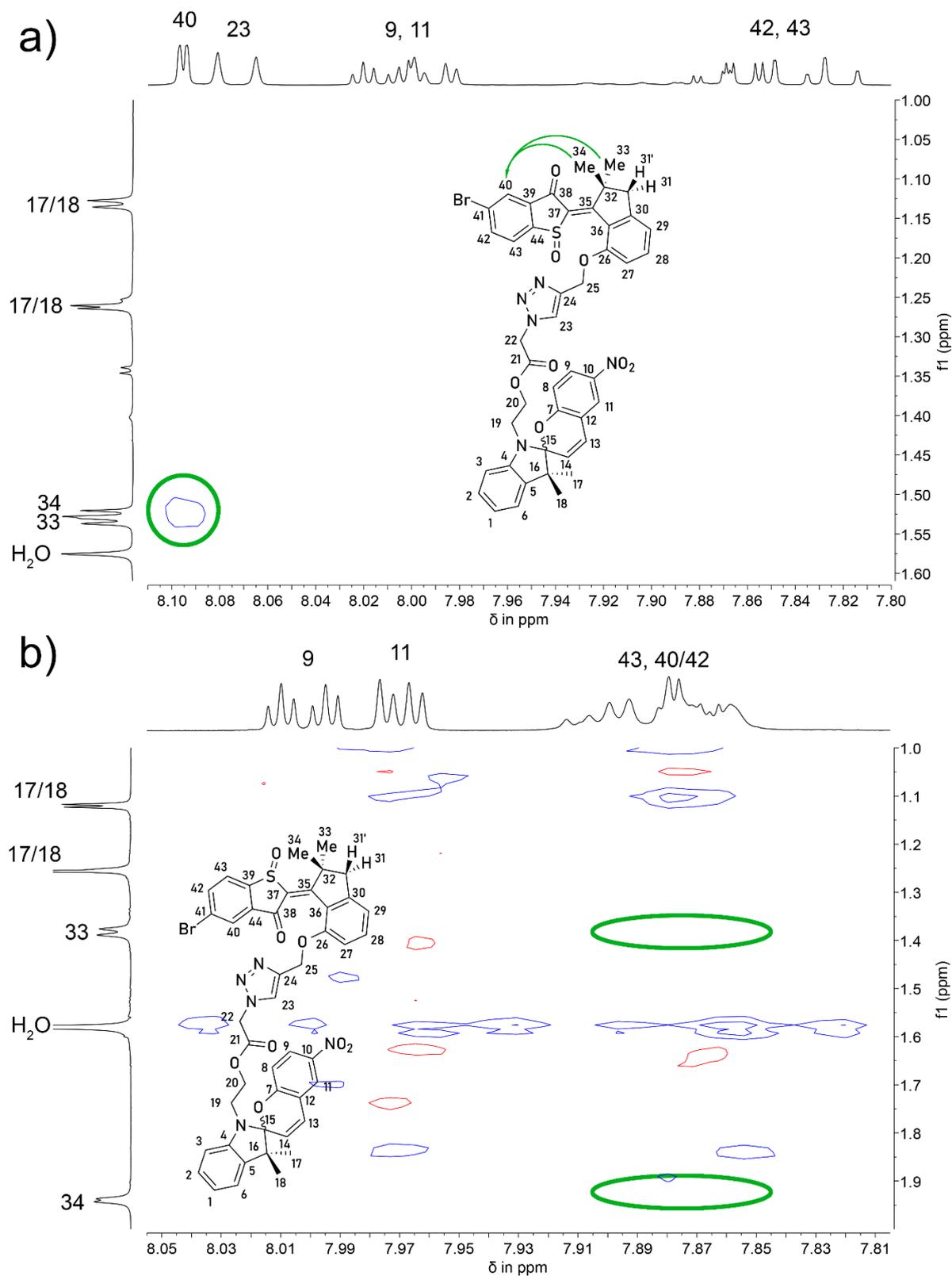


Abbildung 106: NOESY Spektren der  $E_S$  und  $Z_S$  Isomere von HTI **16** zum Beweis der Konformation von a)  $Z_S$ -**16** durch einen sichtbaren NOE (grüner Kreis) ausgelöst durch die räumliche Nähe der Methyl-Protonen 33 und 34 zum aromatischen Proton 40 (grüne Pfeile). Ein ähnlicher NOE konnte für b) das entsprechend durch Ausschluss zugeordnete  $E$ -**16** Isomer nicht gefunden werden (grüne Ellipsen). Das Rauschen wurde als Grenzwert verwendet, da kein NOE in diesem Bereich erkennbar ist.

Durch die NOESY Spektren von  $E_S$ -**16** und  $Z_S$ -**16** (Abbildung 106) konnten diese eindeutig den jeweiligen Konfigurationen zugeordnet werden.

#### **8.4 Untersuchung des Isomerisationsprozesses des Spiropyran gekuppelten Motorsystems (16)**

Die säulenchromatographische Trennung der stabilen Isomere von **16** ermöglichte die Untersuchung der zu beweisenden Motorfunktion. Nachdem HTI **16** auf dem bereits umfassend untersuchten Motorsystem **1** basiert, war auch hier zu erwarten, dass das metastabile  $Z$  Isomer ( $Z$ -( $S$ )-(M)/  $Z$ -( $R$ )-(P)) bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  kurzlebig ist und mittels  $^1\text{H}$  NMR Spektroskopie möglicherweise nicht detektiert werden kann. Das metastabile  $E$  Isomer ( $E$ -( $S$ )-(M)/  $E$ -( $R$ )-(P)) hingegen sollte bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  stabil genug sein um erfasst zu werden, wodurch die Kinetik der Helix Inversion der  $E$  Isomere und die thermische Energiebarriere bestimmt werden können. Da keine eindeutige Aussage über die Konformation oder Konfiguration von HTI **16** getroffen werden kann, werden die stabilen Isomere, wie bereits eingeführt, als  $Z_S$  und  $E_S$  und die metastabilen Isomere als  $Z_M$  und  $E_M$  bezeichnet.

Da, nach entsprechenden Voruntersuchungen von HTI **1**, davon ausgegangen werden kann, dass die Konfiguration des Sulfoxids stabil ist, kann von einem gleichen Rotationsprozess wie bei HTI **1** ausgegangen werden.<sup>[149]</sup>

Ausgehend vom reinen thermodynamisch stabilen  $Z_S$  Isomer des HTI **16** wurde im NMR Spektrometer bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  durch Bestrahlung mit 470 nm und 405 nm die photochemische Doppelbindungsisomerisierung zum metastabilen  $E_M$  Isomer induziert (vgl. Kapitel 11.3.6.1 für Details). Nach 10,5 Minuten (470 nm) beziehungsweise 14 Minuten und 10 Sekunden (405 nm) wurde die Bestrahlung unterbrochen und die Messungen der Einzelspektren im 14 Minuten und 10 Sekunden Abstand für weitere 65 Minuten im Dunkeln fortgeführt. Repräsentativ ist die in Abbildung 107 dargestellte Messreihe von HTI  $Z_S$ -**16** bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  im NMR Spektrometer. Die Bestrahlung erfolgt hierbei mit einer Glasfaser-gekoppelten 405 nm LED *in situ*. Abbildung 107 ist unterteilt in a) die Bestrahlungsreihe mit 405 nm für 14 Minuten und 10 Sekunden und die anschließende b) Verfolgung der thermischen Helix Inversion von  $E_M$  nach  $E_S$  bei ausgeschalteter Lichtquelle.

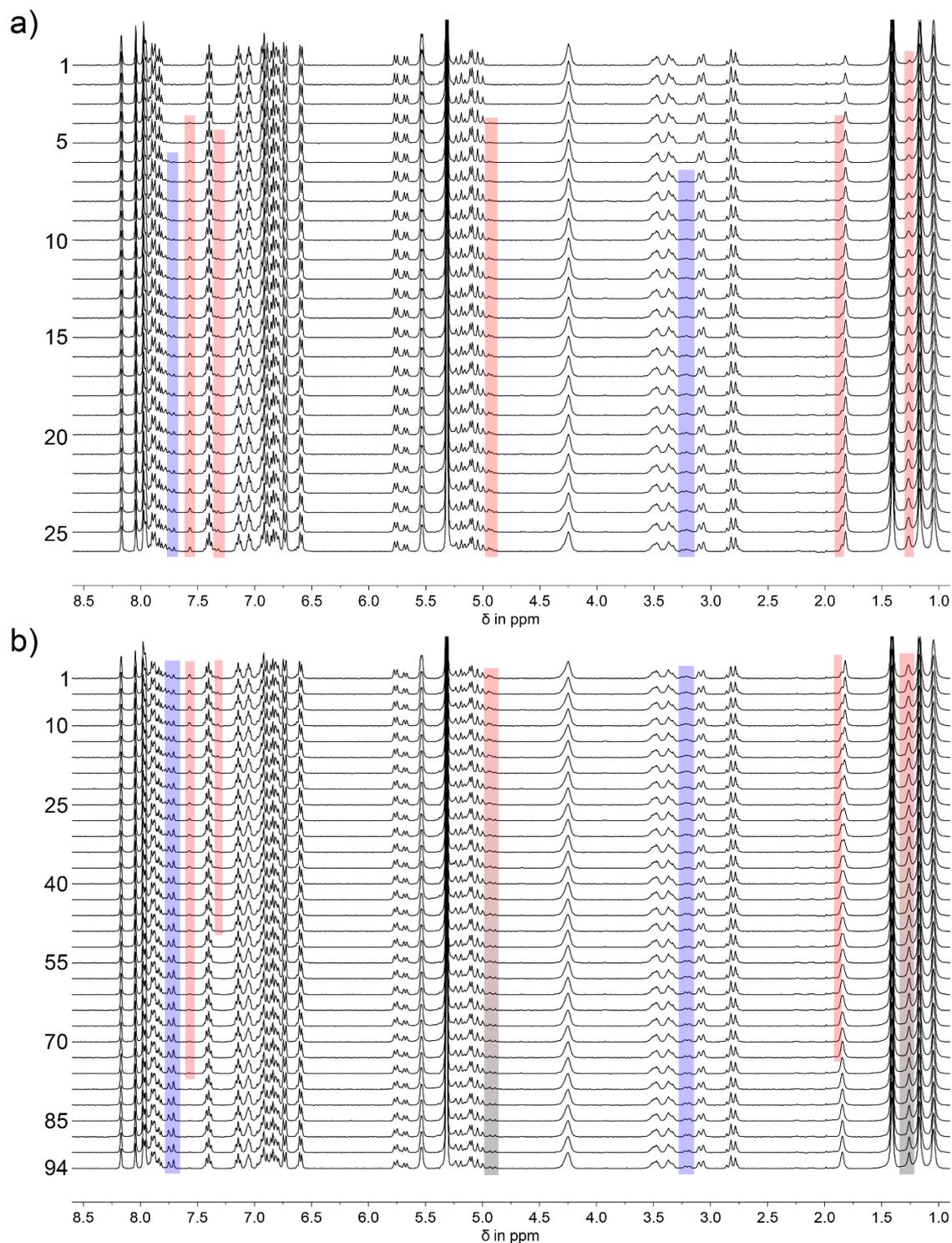


Abbildung 107: Verlauf der  $^1\text{H}$  NMR Spektren von HTI  $Z_s$  **16** während a) der Bestrahlung mit 405 nm zum PSS (Spektrum 26) und b) anschließender thermischer Helix Inversion von  $E_M$  nach  $E_S$ . Die Spektren wurden alle 33 s gemessen. Aus Gründen der Übersicht wurde für die thermische Helix Inversion nur jedes dritte Spektrum dargestellt. Signale die dem metastabilen  $E_M$  Isomer zugeordnet werden, sind mit roten Balken unterlegt, Signale des stabilen  $E_S$  Isomers sind blau unterlegt. Signale die sich im Laufe der Bestrahlung und Messung im Dunkeln verändern, sind mit einem rot nach blauen Farbverlauf unterlegt.

Wird die Lichtquelle angeschaltet, ist nach etwa zwei Minuten ein neuer aufkommender Signalsatz zu beobachten (Ab Spektrum 4 Abbildung 107 a, roter Balken). Prägnantere Signale mit höherer Intensität beziehungsweise größerem Integral können zunächst nicht eindeutig zugeordnet werden, da sie von Signalen des stabilen  $Z_S$  Isomers von HTI **16** verdeckt werden oder überlappen. Dementsprechend ist nach einer Minute das Entstehen eines weiteren Signalsatzes zu beobachten (Ab Spektrum 6 Abbildung 107 a, blauer Balken). Im PSS (Spektrum 26 Abbildung 107 a) wurde die Lichtquelle ausgeschaltet und die Veränderung der Spektren bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  in der Dunkelheit gemessen. In Abbildung 107 b) ist ein weiterer Anstieg der Signale des  $E_S$  Isomers (blauer Balken) zu erkennen, während die Intensitäten der Signale des  $E_M$  Isomers (roter Balken) nach und nach verschwinden. Einige Signale des  $E_S$  Isomers verschwinden nicht oder nur teilweise, was darauf schließen lässt, dass sie mit den Signalen des  $E_S$  Isomers überlappen (Abbildung 107 b) rot nach blau verlaufende Balken). Bei einem direkten Vergleich des Startspektrums mit dem  $^1\text{H}$  NMR Spektrum im PSS sowie dem Endspektrum können einige Signale etwas dedizierter zugeordnet werden (Abbildung 108 und Abbildung 109).

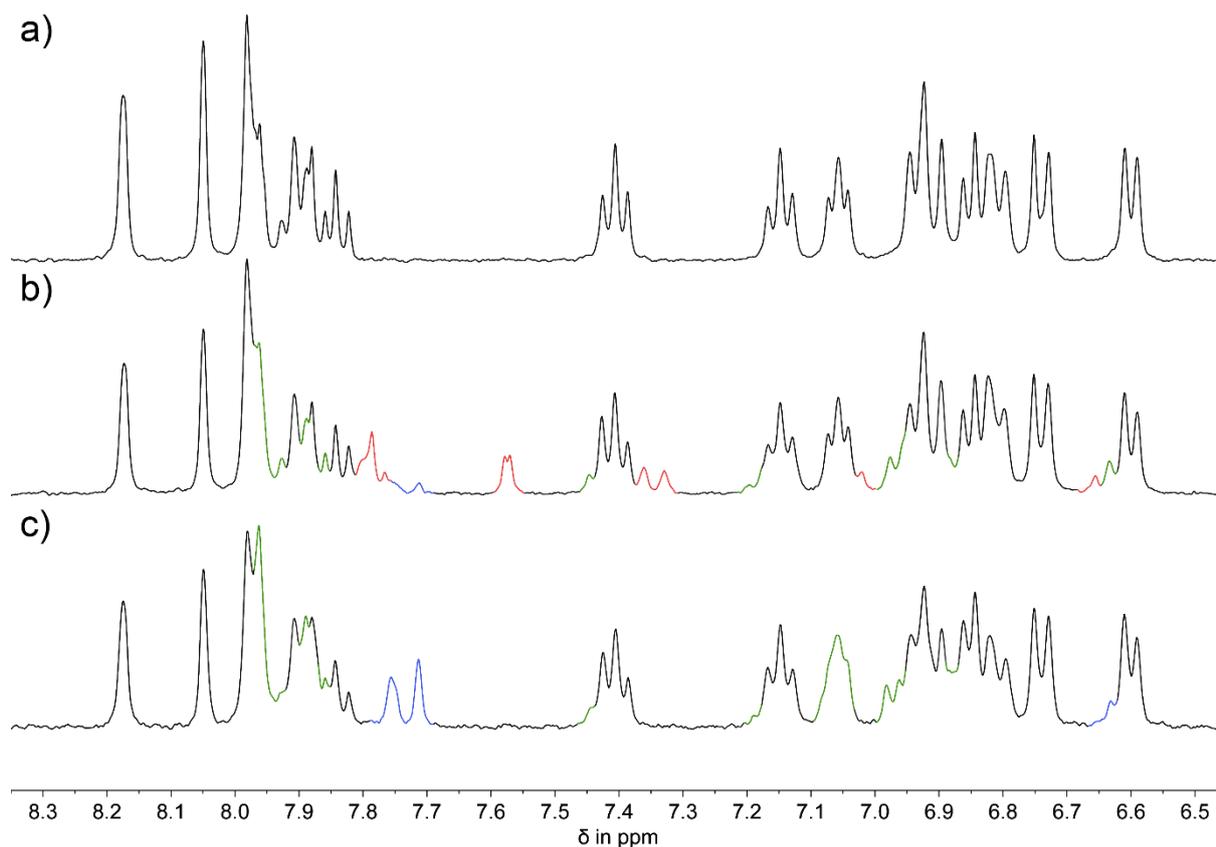


Abbildung 108: Veränderung der aromatischen  $^1\text{H}$  NMR Signale von HTI  $Z_S$  **16** bei der Bestrahlung und während der thermischen Helix Inversion. a) Signale des thermodynamisch stabilen  $Z_S$  Isomers von HTI **16**. b) Signale nach Bestrahlung des  $Z_S$  Isomers von HTI **16** im PSS. Rot markierte Signale entsprechen dem neuen Signalsatz von  $E_M$ , der aus dem Vergleich mit dem letzten Spektrum der Messung und dem Anfangsspektrum ausschließlich dem metastabilen  $E_M$  Isomer von HTI **16** zugeordnet werden kann. Signalveränderungen, die aufgrund einer starken Überlappung nicht eindeutig klassifiziert werden können sind grün dargestellt. Im PSS sind bereits Signale des thermodynamisch stabilen  $E_S$  Isomers, dargestellt in blau, erkennbar. c) Letztes Spektrum der Messreihe nach 65 Minuten bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ .

Im Bereich der aromatischen Signale sind vor allem jene bei 7,35 und 7,57 ppm (Abbildung 108 rote Signale) sowie 7,71 und 7,75 ppm (Abbildung 108 blaue Signale) markant. Sie treten jeweils in der oben genannten Sequenz auf und werden entsprechend den Isomeren  $E_M$  beziehungsweise  $E_S$  zugeordnet.

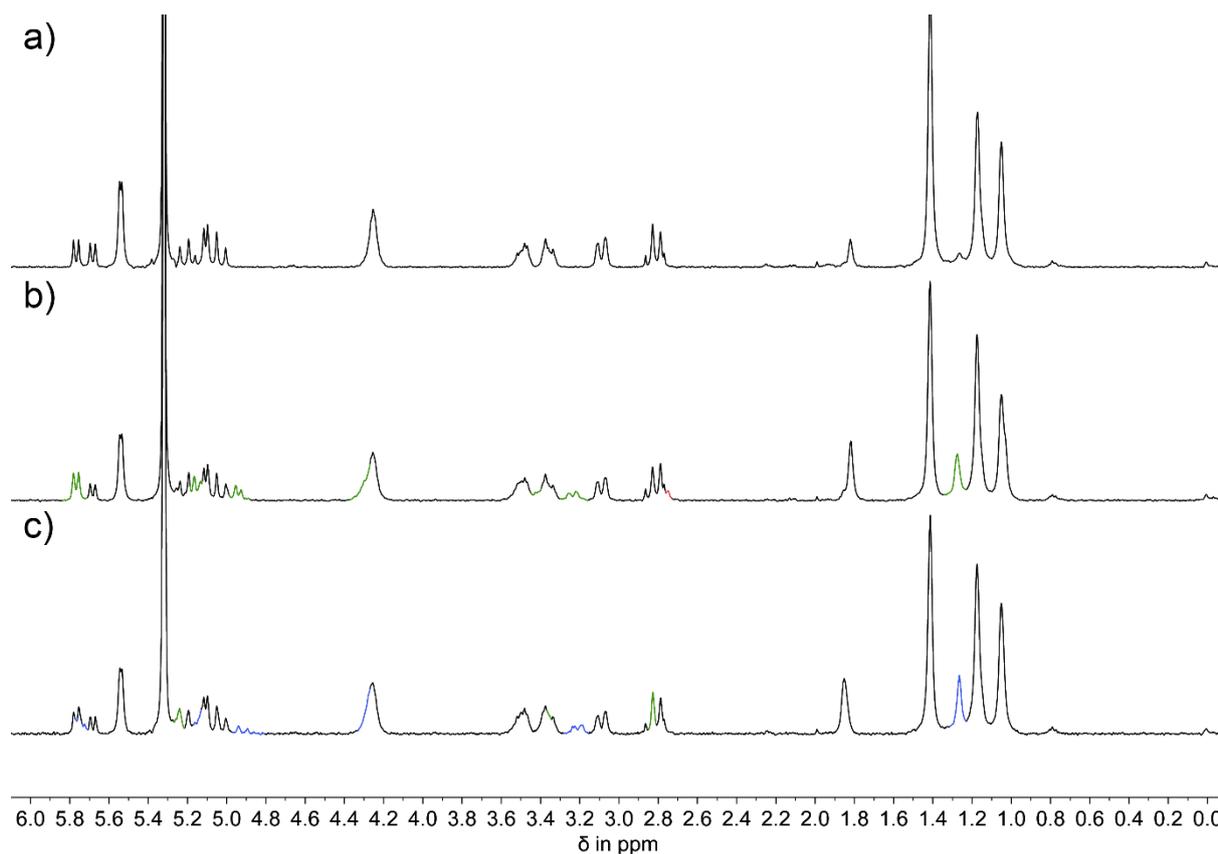


Abbildung 109: Veränderung der aliphatischen  $^1\text{H}$  NMR Signale von HTI  $Z_S$  **16** bei der Bestrahlung und während der thermischen Helix Inversion von  $E_M$  nach  $E_S$ . a) Signale des thermodynamisch stabilen  $Z_S$  Isomers von HTI **16**. b) Signale nach Bestrahlung des  $Z_S$  Isomers von HTI **16** im PSS. Rot markierte Signale entsprechen dem neuen Signalsatz der aus dem Vergleich mit dem letzten Spektrum der Messung und dem Anfangsspektrum ausschließlich dem metastabilen  $E_M$  Isomer von HTI **16** zugeordnet werden kann. Signal Veränderungen, die aufgrund einer starken Überlappung nicht eindeutig klassifiziert werden können sind grün dargestellt. c) Letztes Spektrum der Messreihe nach 65 Minuten bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ . Blaue Signale entsprechen denen des  $E_S$  Isomers.

Anders als im aromatischen Bereich des  $^1\text{H}$  NMR Spektrums von HTI **16** (Abbildung 108) konnte im aliphatischen Bereich des Spektrums (Abbildung 109) nur ein exklusives Signal des metastabilen  $E_M$  Isomers identifiziert werden ( $\sim 2,75\text{ ppm}$ ). Alle weiteren Signale überlappen zu stark, als dass sie für eine Auswertung der Kinetik der thermischen Helix Inversion in Frage kämen.

Neben dem qualitativen Aspekt der Isomerisation konnte zusätzlich die Energiebarriere der thermischen Helix Inversion des  $E_M$  Isomers zum stabilen  $E_S$  Isomer bestimmt werden. Zur Auswertung der Kinetik wurden die Signale bei  $7,57\text{ ppm}$  und  $7,71\text{ ppm}$  integriert und das Verhältnis der beiden  $E$  Isomere bestimmt. Bei der Reaktion handelt es sich um eine Reaktion erster Ordnung, die zu  $100\%$  auf der Seite des stabilen  $E_S$  Isomers liegt. Entsprechend kann (Gl. 41) Seite 381 zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante verwendet werden.

Die Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante wurde nach Kapitel 11.3.6.1 sowohl für die Messung bei einer Bestrahlung mit 405 nm als auch 470 nm durchgeführt (Abbildung 110). Im Normalfall sollte die Kinetik der thermischen Helix Inversion unabhängig von der verwendeten Wellenlänge sein. Im Fall von HTI **16** ist die Motor Grundeinheit jedoch mit einer Spiropyran Einheit verknüpft, welche im nahen UV-Bereich absorbiert. Für diesen Fall sollte die Grenze der unabhängigen Schaltbarkeit beider Schalteinheiten in Abhängigkeit der Bestrahlungswellenlänge ermittelt werden.

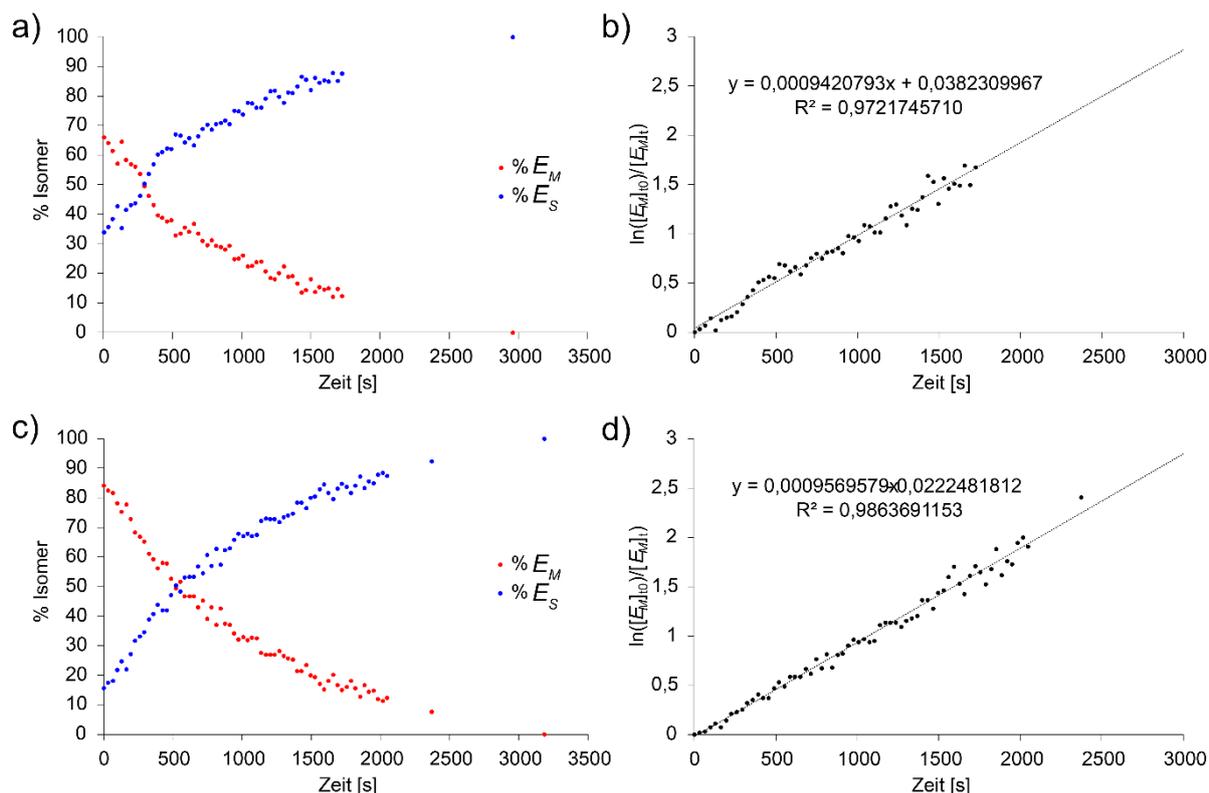


Abbildung 110: Kinetiken der thermischen Helix Inversion von HTI  $E_M$ -16 nach  $E_S$ -16. a) Änderung der Isomeren Anteile bei  $-80\text{ °C}$  nach Ausschalten der Lichtquelle (405 nm). b) Linearisierter Plot der Kinetik erster Ordnung bei  $-80\text{ °C}$  nach Bestrahlung mit 405 nm. c) Verlauf der Isomeren Anteile bei  $-80\text{ °C}$  nach Ausschalten der Lichtquelle (470 nm). d) Linearisierter Plot der Kinetik erster Ordnung bei  $-80\text{ °C}$  nach Bestrahlung mit 470 nm Licht.

Aus den Kinetik Plots der Abbildung 110 b) und d) konnten jeweils anhand der Steigung der linearen Regression die Geschwindigkeitskonstanten bestimmt werden. Durch Einsetzen der Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung in die *Eyring-Gleichung* konnte die *Gibbs'sche freie Aktivierungsenthalpie* bei  $-80\text{ °C}$  für die Reaktion bestimmt werden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Berechnete Geschwindigkeitskonstanten ( $k$ ) und *Gibbs'sche freie Aktivierungsenthalpien* ( $\Delta G^\ddagger$ ) für die Messreihen mit unterschiedlichen Bestrahlungswellenlängen bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ .

Bestrahlungswellenlänge	Geschwindigkeitskonstante $k$ [ $\text{s}^{-1}$ ]	Gibbs'sche freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]
405 nm	0,000942079	13,81
470 nm	0,000956958	13,81

Für beide Bestrahlungen konnte jeweils die gleiche Reaktionsbarriere von 13,81 kcal/mol bestimmt werden. Die Streuung der Werte hängt hierbei mit der niedrigen Temperatur, bei der die Experimente durchgeführt wurden zusammen. Die Viskosität und die Molekülbewegung korrelieren mit der Temperatur, was zu einer schlechteren Auflösung der Signale führt. Zusätzlich wurden nur acht Scans pro Spektrum durchgeführt, was ebenfalls zu einer Verschlechterung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses führt. Letztendlich spielt auch die niedrige Konzentration des HTI **16** eine große Rolle, die entsprechend gewählt wurde um eine möglichst hohe Eindringtiefe des Glasfaser-Lichtstrahls in die Probenlösung zu gewährleisten.

Um den Effekt der Spiropyran Einheit an HTI **16** zu untersuchen, wurde unter Verwendung desselben Versuchsaufbaus eine Probe aus HTI **Z<sub>S</sub> 16** bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  mit 365 nm im NMR bestrahlt und in Abständen von 32,5 s je ein  $^1\text{H}$  NMR Spektrum gemessen.

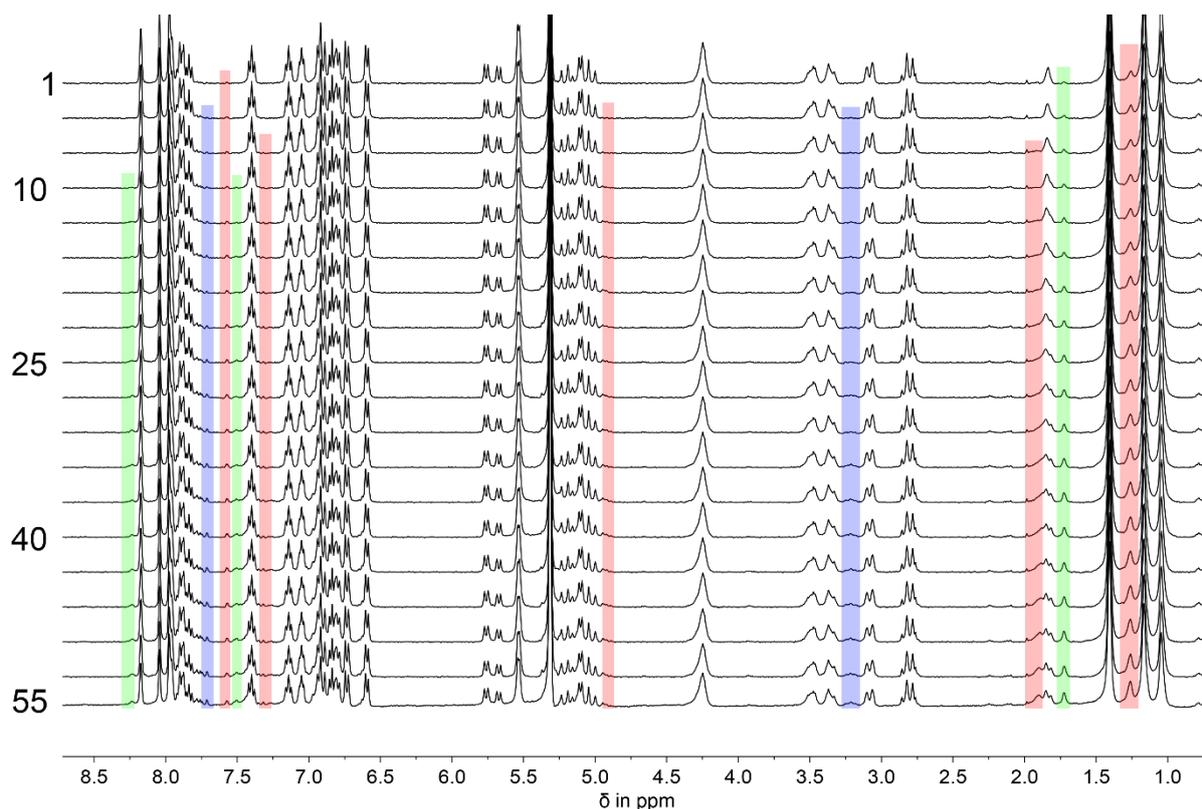


Abbildung 111: Verlauf der <sup>1</sup>H NMR Spektren von HTI Zs **16** während der Bestrahlung mit 365 nm. Die Spektren wurden alle 33 s gemessen. Aus Gründen der Übersicht wurde nur jedes dritte Spektrum abgebildet. Signale die dem metastabilen  $E_M$  Isomer zugeordnet werden, sind mit roten Balken unterlegt, Signale des stabilen  $E_S$  Isomers sind blau unterlegt. Signale unbekannter Herkunft sind grün unterlegt.

Analog zu den Messungen mit 405 nm und 470 nm konnten in der Messung mit 365 nm Signale beobachtet werden, die in vorigen Messungen dem  $E_M$  beziehungsweise  $E_S$  Isomer von HTI **16** zugeordnet wurden. Weitere bisher nicht zugeordnete Signale konnten detektiert werden. Abgesehen von dem Aliphaten Signal bei 1,73 ppm, welches jedoch bereits geringfügig ab Spektrum 1 erkennbar ist, tauchen diese Signale zeitlich nach dem Signalsatz von  $E_S$  auf. Eine eindeutige Analyse des Systems war nicht durchführbar. Dies konnte mitunter dadurch begründet werden, dass sich selbst nach 30 Minuten noch kein PSS eingestellt hatte. Zum anderen wuchsen die Signalsätze von  $E_M$  und  $E_S$  beinahe gleichzeitig aber in nur geringem Maße an. Die Gründe waren erst ersichtlich, nachdem das Messröhrchen aus dem NMR Gerät entnommen wurde. Hierbei konnte eine violett Färbung der Lösung um die in die Lösung getauchte Glasfaser beobachtet werden, welche nur geringfügig an das in die Messspule ragende Ende des Röhrchens diffundiert war. Unter diesem Gesichtspunkt konnte keine kinetische Analyse des Helix Inversionsprozesses durchgeführt werden.

## 8.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Innerhalb des Projekts wurde ein HTI basiertes Schaltersystem synthetisiert, welches kovalent mit einer Spiropyran Einheit verknüpft ist. In drei Stufen mit jeweils zwei Syntheseschritten gelang es die drei Grundbausteine des Schalters darzustellen, welche in zwei konvergenten Schritten verknüpft und in einem finalen Schritt zum HTI Sulfoxid **16** transformiert wurden. Die Trennung der Hauptisomere (*E* und *Z*) konnte effizient über Normalphasen HPLC durchgeführt werden, was eine getrennte Analyse ermöglichte.

Die Ergebnisse beschränkten sich darauf, die Motorfunktion des derivatisierten HTI Motors **1** zu beweisen. Ein Teil des Beweises wurde durch die Detektion zweier sequenziell auftretender Signale nach der Bestrahlung und thermischer Equilibrierung erbracht. Dieser Teil ist zwar notwendig, jedoch nicht hinreichend um HTI **16** als Motorsystem zu klassifizieren.

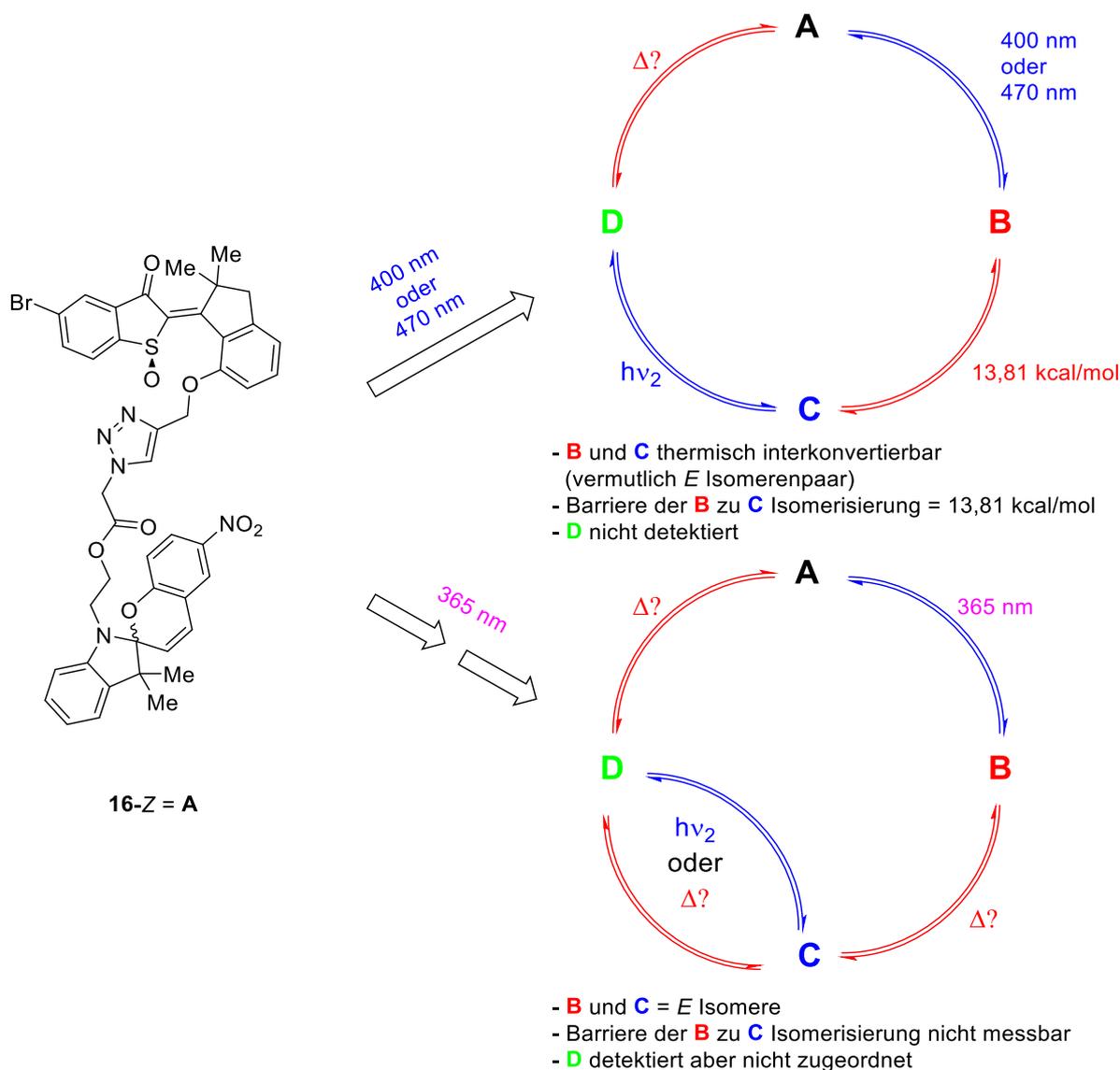


Abbildung 112: Analytierte Eigenschaften der möglichen Motorfunktion von HTI **16**.

Das Projekt wurde dennoch in diesem Stadium der Erkenntnisse eingestellt, da zeitgleich ein konzeptionell ähnliches System von *Roke et al.* publiziert wurde (Abbildung 113).<sup>[154,235]</sup>

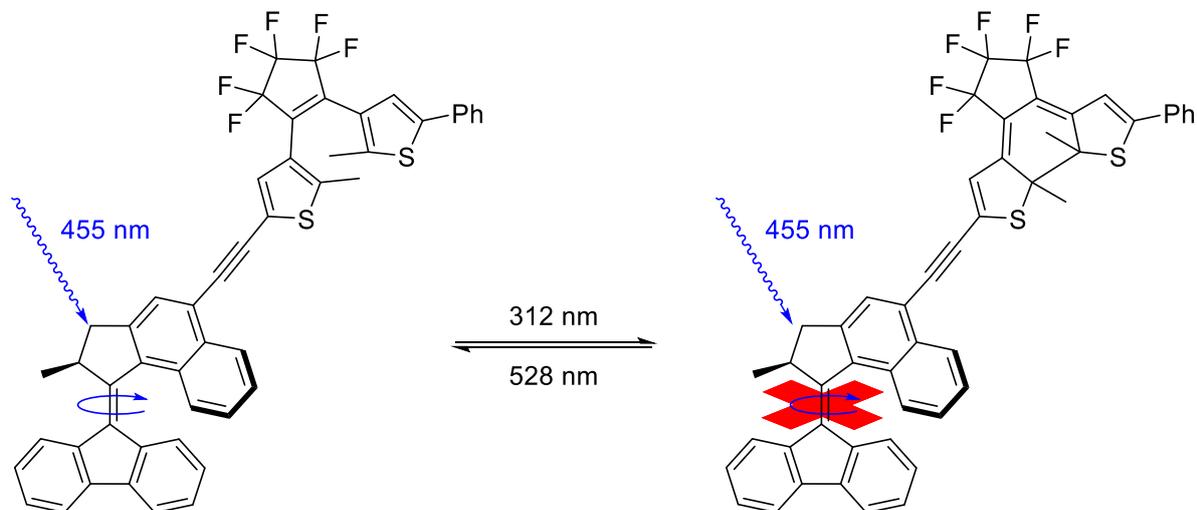


Abbildung 113: Dithienylethen gekoppeltes Motorsystem von *Roke et al.* Bei Bestrahlung mit 455 nm in der offenen Dithienylethen Form ist die Motorfunktion aktiv. Wird das Dithienylethen vorher in die geschlossene Form überführt, ist die Motorfunktion bei Bestrahlung mit 455 nm deaktiviert. Dieser Prozess ist reversibel.<sup>[154]</sup>

Wie Abbildung 113 zeigt, konnte erfolgreich ein in der Literatur bereits beschriebenes Motorsystem<sup>[236]</sup> mit einem Dithienylethen substituiert werden. Während in der offenen Form des Dithienylethens die Motorfunktion unter Bestrahlung mit 455 nm aktiv bleibt, kann bei vorheriger Photozyklisierung des Dithienylethens keine Schaltung der zentralen Motor Doppelbindung erfolgen.<sup>[154]</sup> Aufgrund der konzeptuellen Ähnlichkeiten wurde das in diesem Kapitel beschriebene Projekt abgebrochen.

## **9 Die Untersuchung des Isomerisationsmechanismus von Stilbenen**

Die Photoisomerisierung von Doppelbindungen spielt in einer Vielzahl biologischer und chemischer Prozesse eine wichtige Rolle. Hierzu zählen unter anderem die Funktionsweise molekularer Motoren<sup>[136,149]</sup>, der Lichtschutzmechanismus von Bakterien (negative Phototaxis)<sup>[42,237]</sup> oder der Seh-Prozess von Menschen.<sup>[41,238,239]</sup> Die Funktionsweise oder der Bewegungsmechanismus einiger Prozesse kann jedoch in manchen Fällen nicht unumstößlich bewiesen werden. So beispielsweise bei dem Isomerisationsprozess des Retinal im menschlichen Rhodopsin.<sup>[237-243]</sup> Ein wichtiger Grund hierfür sind oftmals der flüchtige Charakter von Intermediaten, die binnen Bruchteilen weniger Sekunden verschwinden und nicht mehr nachzuweisen sind. In diesem Zuge wird häufig argumentiert, dass der Isomerisierung von Retinal in der Opsin die Einschränkung durch die Proteinmatrix entgegenstünde, die eine große Konformationsänderung nicht zulassen würde. Aus diesem Grund haben, allen voran, *Robert S. H. Liu* und *Alfred E. Asato* und *Arieh Warshel* an alternativen und vor allem Reaktionsvolumen sparenden Isomerisationsmechanismen geforscht, welche sie *Bicycle-Pedal (BP)*<sup>[304]</sup> und *Hula Twist (HT)* nannten (Abbildung 114).<sup>[241,245-247]</sup>

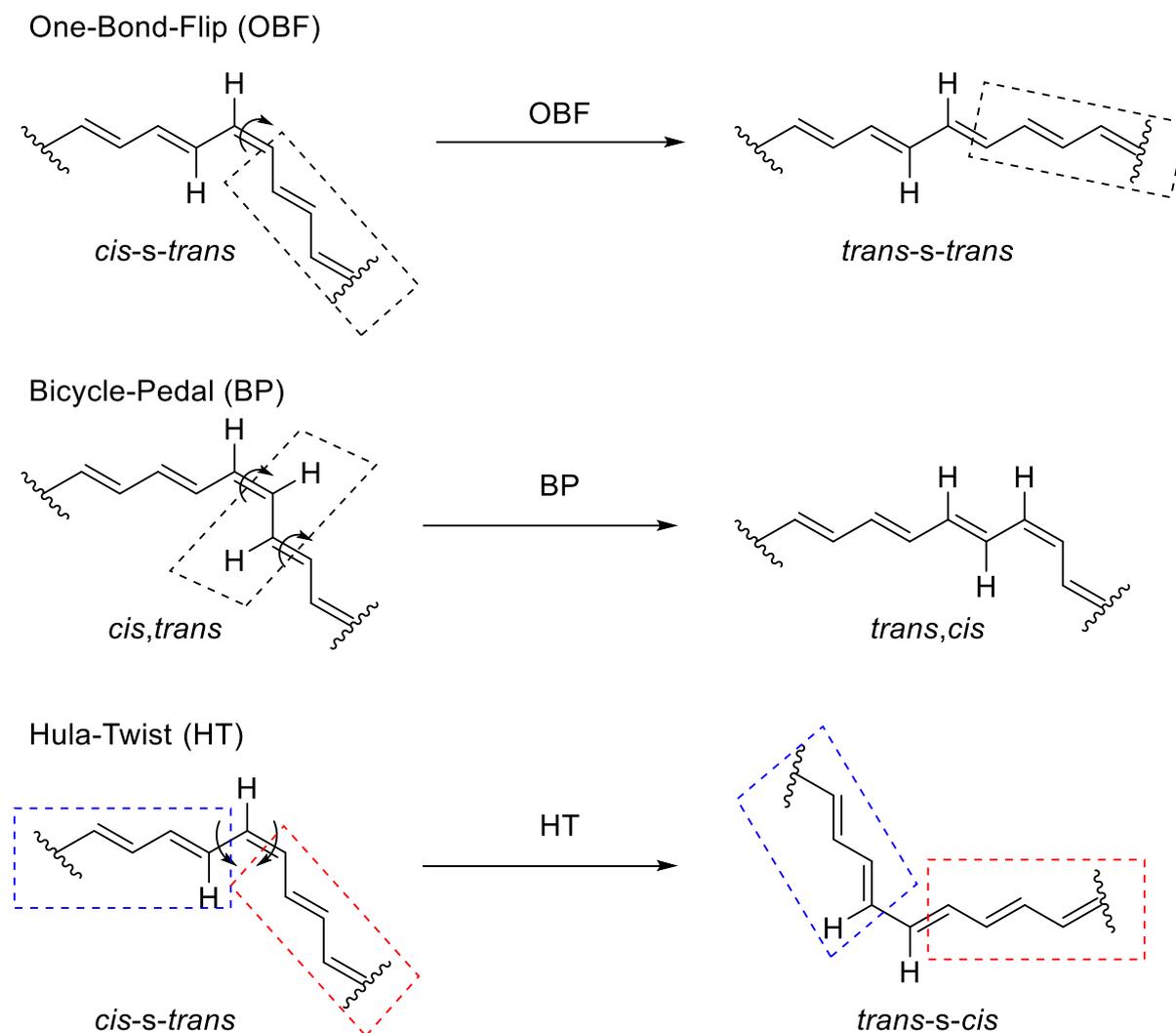


Abbildung 114: Schematischer Ablauf von Bindungsisomerisierungen. Der einfache Bindungsflip (*engl. one-Bond-Flip; OBF*) bedingt eine Bewegung des gesamten Restes (gestrichelter Kasten). Der Fahrrad-Pedal Mechanismus (*engl. Bicycle-Pedal; BP*) ist durch zwei alternierende Doppelbindungsrotationen Reaktionsvorläufer sparend, resultiert jedoch in einem *trans-cis*-Doppelbindungsprodukt. Der Hula-Twist (HT) entsteht aus einer Drehung von Doppelbindung und benachbarter Einfachbindung, was zu einem all-*trans* Produkt mit *s-cis* Konfiguration führt.

Die Existenz der Mechanismen war lange Zeit schwer umstrittenes Thema und konnte für viele der genannten Systeme nicht eindeutig bewiesen werden. Der *Hula Twist* konnte jedoch von *Gerwien et al.* in einem HTI Photoschalters erstmals eindeutig nachgewiesen werden.<sup>[248]</sup> Dieser grundlegende Photoreaktionsmechanismus konnte experimentell durch die thermisch stabilen Photoprodukte unumstößlich belegt werden und sollte in diesem Projekt, anhand ähnlicher Bedingungen für den Fall der Stilbene ebenfalls untersucht werden.

## 9.1 Zielsetzung und theoretische Hintergründe

Um analoge Bedingungen zu schaffen wie in der Publikation von *Gerwien et al.*<sup>[248]</sup> sollte ein Stilben Photoschalter synthetisiert werden, dessen Reste bei Standardbedingungen nur eine eingeschränkte Konfigurations- und Konformationsänderung zulassen.

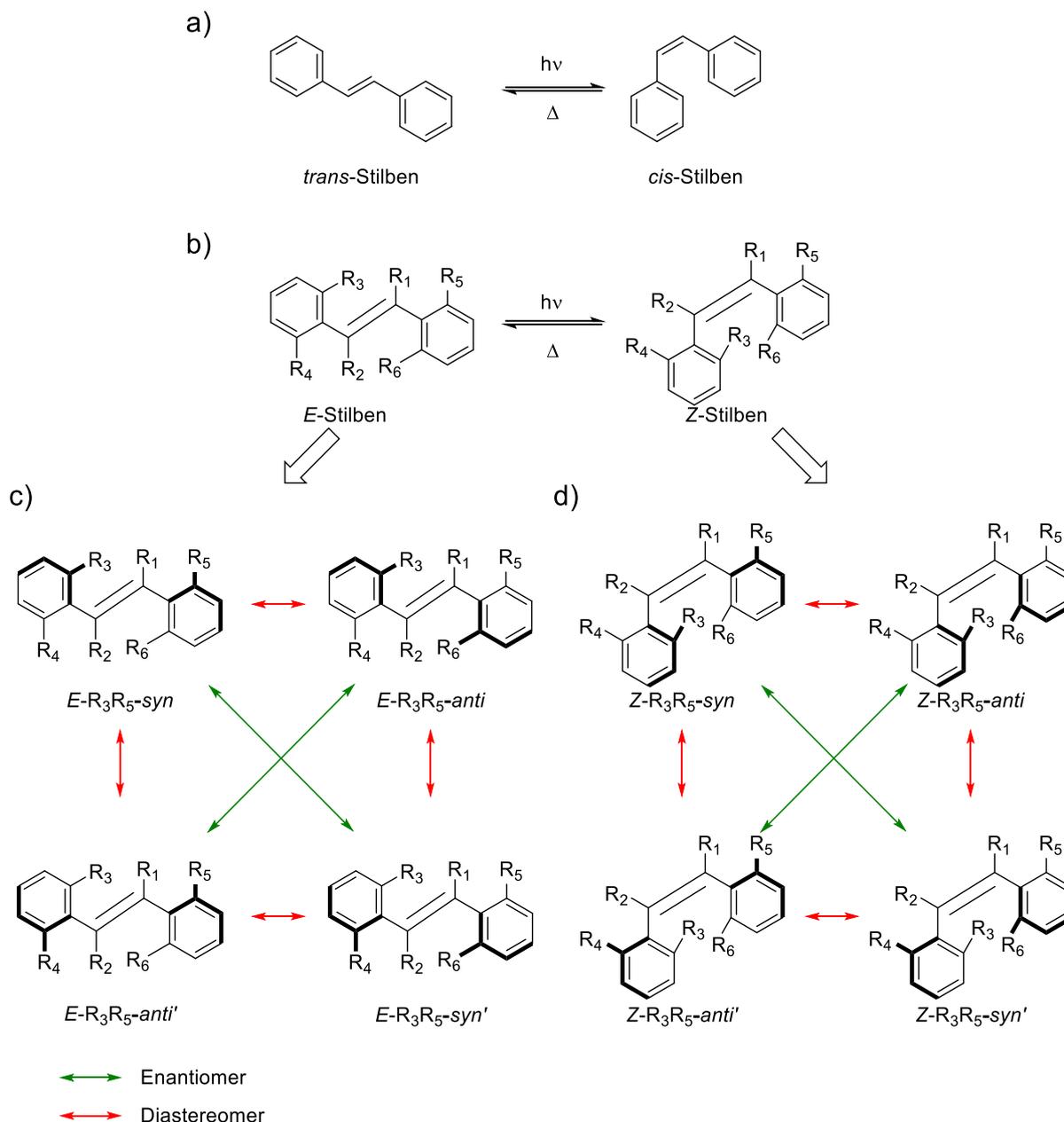


Abbildung 115: a) *trans*-Stilben (links) kann photochemisch in das thermisch metastabile *cis*-Stilben überführt werden. Intermediate bleiben häufig unerkant, da sie spektroskopisch nicht unterscheidbar sind. b) Sechsfach substituiertes Stilben für das sowohl in *E* (c) als auch *Z* (d) ein größerer unterscheidbarer Isomerenraum aufgespannt wird. c) Isomere des *E* konfigurierten und d) *Z* konfigurierten Stilbens (b) die paarweise enantiomer (grüne Pfeile) beziehungsweise diastereomer (rote Pfeile) zueinander sind. Die Produkte photochemischer Einzelschritte der Photochemischen *E/Z* Isomerisierung lassen sich spektroskopisch unterscheiden.

Um flüchtige und vor allem ununterscheidbare Intermediate bei der photochemischen *E/Z* Isomerisierung zu vermeiden, muss der Stilben Grundbaustein (Abbildung 115 a) erweitert werden. Hierzu gehören zum einen die Desymmetrisierung der Aromaten zur Erzeugung von Atropisomeren und zum anderen der Aufbau von Sterik zur Prävention der schnellen thermischen Interkonvertierung der Atropisomere ineinander.

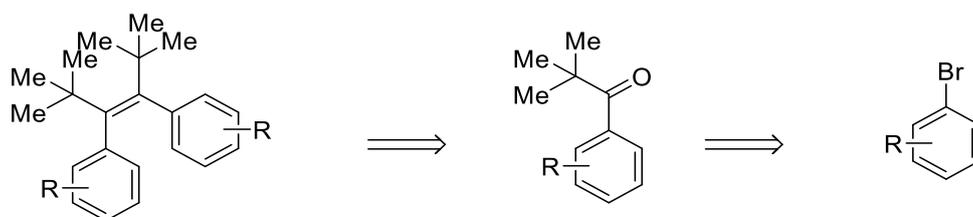
Die namentlich bekannten Synthesen zur Erzeugung von Doppelbindungen sind vielfältig. Hierunter fallen beispielsweise die *Wittig Reaktion*<sup>[249,250]</sup>, *Peterson Olefinierung*<sup>[251]</sup> oder die *Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion*.<sup>[252–254]</sup> Ein streng limitierender Faktor in der Synthese ist hierbei der sterische Anspruch der Ausgangsverbindungen. Um das Verhalten der Photochemie sterisch gehinderter Doppelbindungsverbindungen genauer zu untersuchen und verstehen zu können, sollte eine Modellverbindung auf Basis des Stilbens (Abbildung 115 b) synthetisiert werden.

## 9.2 Synthese sterisch Überfrachteter Stilbene

Wie einleitend erwähnt, kann die synthetische Einführung einer Doppelbindung über eine Vielzahl wohl etablierter Reaktionen erfolgen. Innerhalb dieses Projekts standen Aspekte im Vordergrund, die eine einfache Synthese von Vorstufen sowie hohe Flexibilität der Substitutionsmuster ermöglicht. Die innerhalb dieses Projektes angewendeten Methoden sollen in den folgenden Abschnitten genauer dargestellt werden.

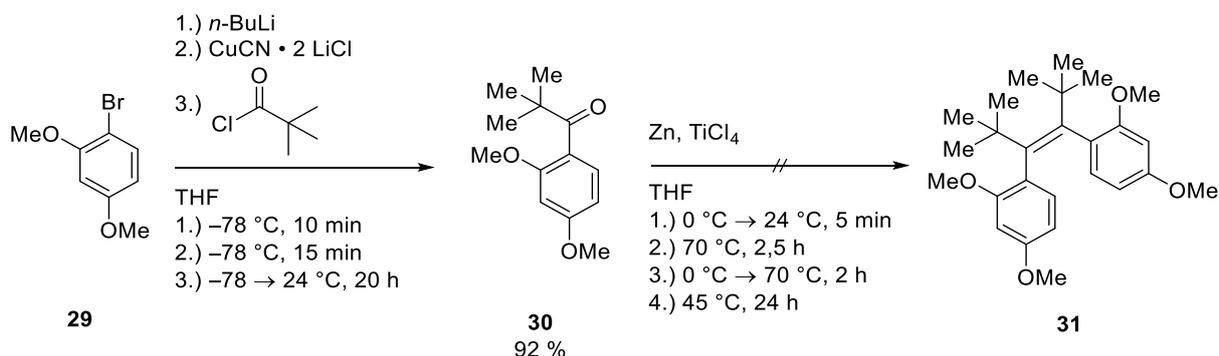
### 9.2.1 Synthese auf Basis von Ketonen

Die für die Synthese von **15** verwendete Methode konnte zwar für das elektronenarme System **8** (Kapitel 7) nicht angewandt werden, stellte aber für ein elektronenreiches System eine Option dar. Hierbei kann auch der Vorteil des Symmetrie Aspekts (Schema 13 links) genutzt werden, was die Synthese auf zwei lineare Stufen reduziert.



Schema 13: Retrosynthese Strategie für die Darstellung eines sterisch anspruchsvollen Stilbens.

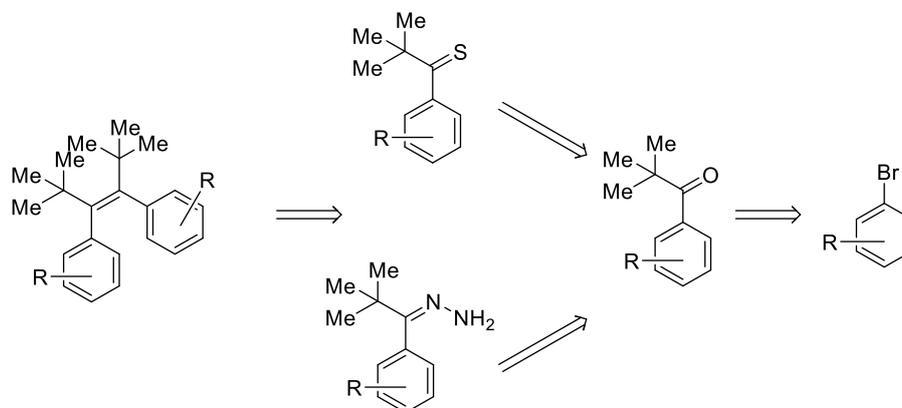
Ausgehend von einem Arylbromid kann über eine Additions-Eliminierungs Reaktion am Carbonyl eine Keto-Gruppe eingeführt werden, die im Anschluss in einer *McMurry*-Reaktion zum Olefin umgesetzt werden sollte.<sup>[255]</sup>



Schema 14: Lithiierung von Arylbromid **29** und nachfolgende Transmetallierung mit Kupfer lieferte mit anschließender Umsetzung mit Pivaloylchlorid Keton **30**. Die anschließende *McMurry*-Reaktion zu Stilben **31** führte zu keiner Produktbildung.

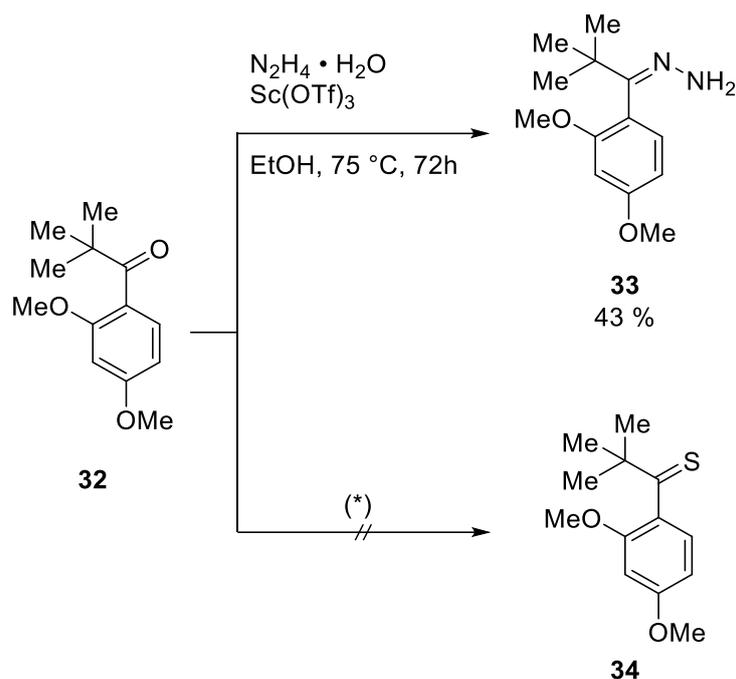
Anders als bei der Synthese von **15**, konnte weder **31** noch die an der Doppelbindung reduzierte Form erhalten werden. Nachdem während des Reaktionsverlaufs nur eine Abnahme des Ketons

**30** zu beobachten war und keine klar identifizierbaren Produkte, wurde eine andere Synthesestrategie getestet.



Schema 15: Retrosynthetische Überlegung zu einem sterisch überfrachteten Stilben auf Basis der *Barton-Kellogg-Olefinierung*.

Eine ebenfalls bekannte Reaktion zur Einführung von sterisch anspruchsvollen Doppelbindungen ist die *Barton-Kellogg-Olefinierung*.<sup>[256,257]</sup> Sie findet beispielsweise bei der Synthese des von der *Feringa*-Gruppe publizierten sterisch überfrachteten Motorsystems Anwendung.<sup>[136,258]</sup> Hierbei wird ebenfalls wie in der *McMurry*-Syntheseroute von einem Keton ausgegangen, welches divergent zu einem Thioketon und einem Hydrazon umgesetzt wird. Durch Oxidation des Hydrazons und Umsatz mit dem Thioketon unter hoher Energiezufuhr kann eine Doppelbindung zwischen beiden Ausgangsverbindungen hergestellt werden. Vorteilhaft ist, dass wie in der *McMurry*-basierten Syntheseroute, nur ein Keton benötigt wird. Dennoch ist die Reaktion so flexibel, dass auch nicht-symmetrische Verbindungen synthetisiert werden können.



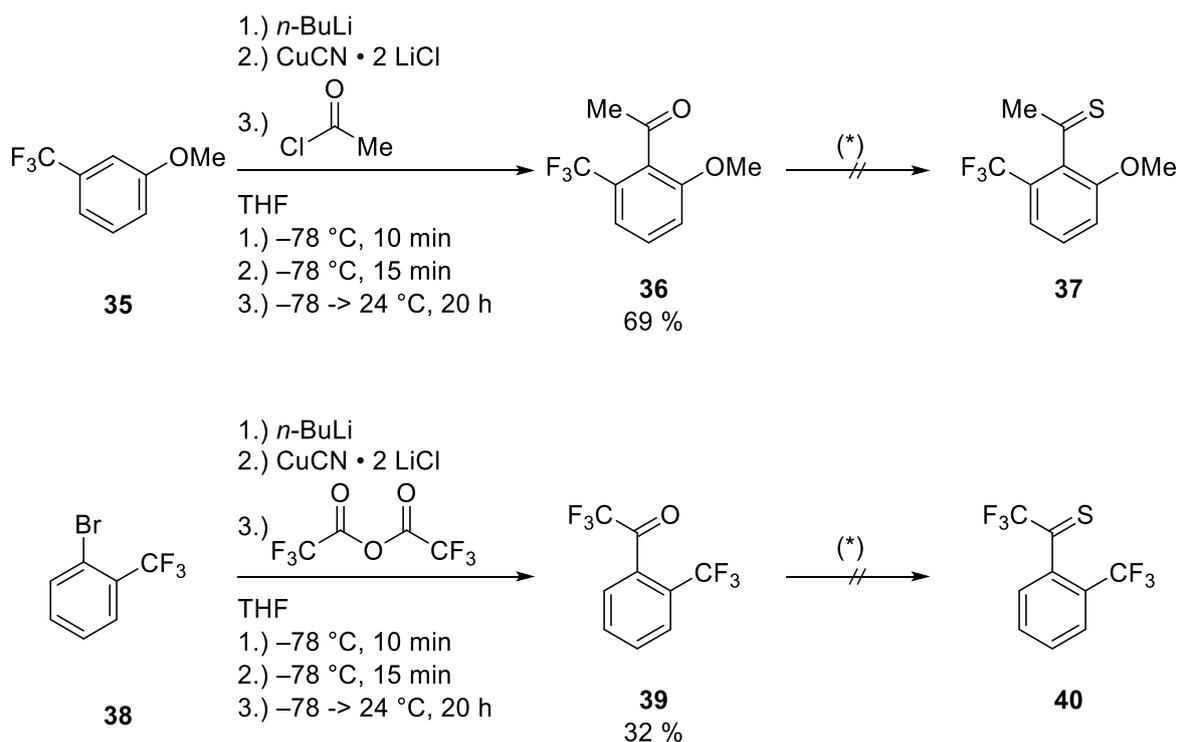
Schema 16: Divergender Syntheseschritt für die Darstellung des Hydrazons **33** und des Thioketons **34** ausgehend von Keton **32**. (\*) Die getesteten Bedingungen sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Keton **32** wurde analog der *McMurry*-Syntheseroute (Schema 14) hergestellt. Ausgehend von **32** wurde mittels Hydrazin Monohydrat und der Lewis Säure Scandium Triflat Hydrazon **33** in moderaten Ausbeuten synthetisiert. Das Thioketon **34** konnte mit keiner verwendeten Methode detektiert werden (Tabelle 13). Diese Ansätze basierten auf in der Literatur präsentierten Methoden zur erfolgreichen Darstellung einer Vielzahl an Thioketonen mit einerseits dem *Lawesson Reagenz* (LR) oder  $\text{P}_4\text{S}_{10}$ , unter konventionellen Heizmethoden wie Ölbad oder Mikrowelle (MW) und unter Zugabe oder Lösen in Hexamethyldisiloxan (HMDSO).<sup>[259–261]</sup>

Tabelle 13: Getestete Methoden und Bedingungen für die Synthese von Thioketon **34**.

Reaktionsnummer	Thioketon Reagenz	Lösemittel	Heizmethode	Temperatur	Zusatz	Produkt <b>34</b>
1	LR	Toluol	Ölbad	85 – 140 °C	nach 12 h mehr LR	-
2	LR	Toluol	MW	90 °C (300 Watt)	HMDSO	-
3	P <sub>4</sub> S <sub>10</sub>	Toluol	MW	90 °C (300 Watt)	HMDSO	-
4	P <sub>4</sub> S <sub>10</sub>	Toluol	MW	110 °C (300 Watt)	HMDSO	-
5	P <sub>4</sub> S <sub>10</sub>	-	MW	110 °C (300 Watt)	HMDSO	-

GC/MS und Dünnschichtchromatographie (DC) Analyse gaben keine Hinweise auf die Anwesenheit des gewünschten Thioketon Produkts **34**. Da die Thioketon Synthese für eine Vielzahl an Verbindungen, die einem ähnlichen sterischen Einfluss benachbarter Gruppen ausgesetzt sind, bereits in der Literatur beschrieben sind<sup>[259–261]</sup>, ist das Scheitern dieser Synthese nicht erklärbar. Um den Einfluss der  $\alpha$  zum Keton ständigen Gruppen zu untersuchen, wurde eine Auswahl an Ketonen synthetisiert, welche im Folgeschritt zum jeweiligen Thioketon umgesetzt werden sollten.



Schema 17: Synthese der Ketone **36** und **39** aus Benzol **35** und Arylbromid **38** zur Untersuchung des Nachbargruppeneinflusses auf die Synthese der Thioketone **37** und **40**.

Die in Schema 17 gezeigten Ketone **36** und **39** unterscheiden sich jeweils in den Gruppen, in  $\alpha$ -Position zum Keton sowie den *ortho*-Substituenten der Aromaten. Aus Rücksicht auf den späteren Verwendungszweck besitzt Keton **36** zusätzlich eine Methoxy-Gruppe an der zweiten *ortho*-Position. Dies dient der Prävention einer Temperatur-induzierten Drehung um die Einfachbindung des aus **36** zu synthetisierenden Olefins. Die Synthese der Ketone folgt der generellen Strategie, wie sie in Schema 14 dargestellt ist (für erhaltene Produkte sind die jeweiligen Ausbeuten in Schema 17 unter der Nummerierung angegeben).

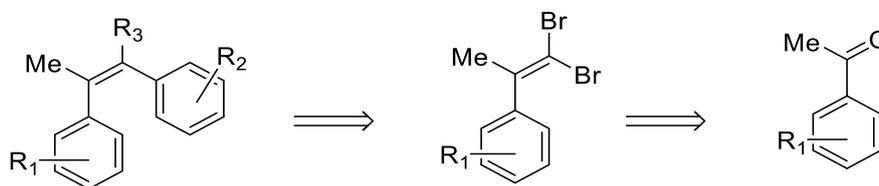
Tabelle 14: Getestete Methoden und Bedingungen für die Mikrowellensynthese der Thioketone ausgehend von den Ketonen **36** und **38**.

Reaktionsansatz	Keton	Thioketon Reagenz	Lösemittel	Temperatur	Zusatz	Resultat
6	<b>36</b>	LR	Toluol	90 °C (300 Watt)	HMDSO	-
7	<b>36</b>	P <sub>4</sub> S <sub>10</sub>	Toluol	90 °C (300 Watt)	HMDSO	-
8	<b>36</b>	P <sub>4</sub> S <sub>10</sub>	HMDSO	90 °C (300 Watt)		-
9	<b>37</b>	LR	Toluol	90 °C (300 Watt)	HMDSO	-

Nachdem keine der in Tabelle 14 getesteten Methoden zum gewünschten Produkt führte und ebenfalls nur das Edukt lieferte, wurde die Synthesestrategie über einen *Barton-Kellog* analogen Syntheseweg verworfen.

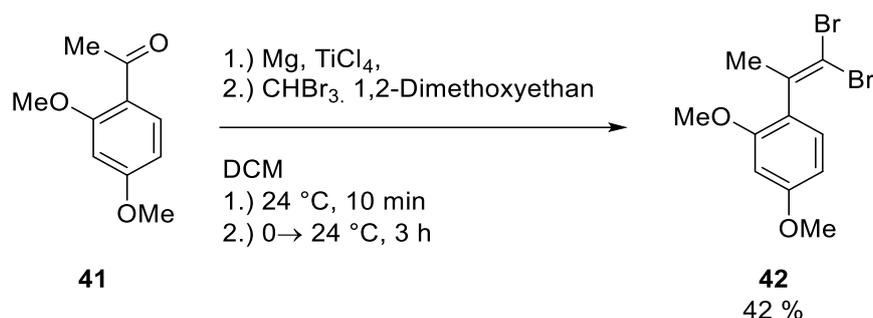
### 9.2.2 Synthese auf Grundlage von *Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplungen

Nachdem bisher getestete Methoden nicht zielführend waren, wurde eine Synthesestrategie ausgearbeitet, in der die C-C-Doppelbindung bereits vorhanden war. Eine Kreuzkupplung, wie insbesondere die *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung, mit einer Fülle an kommerziell erhältlichen oder einfach zu synthetisierenden Edukten, wurde in Erwägung gezogen. Neben den genannten Vorteilen, ist sie auch eine der am wenigsten giftigen und besonders vielseitigen Methoden aus dem Bereich der Kreuzkupplungen.



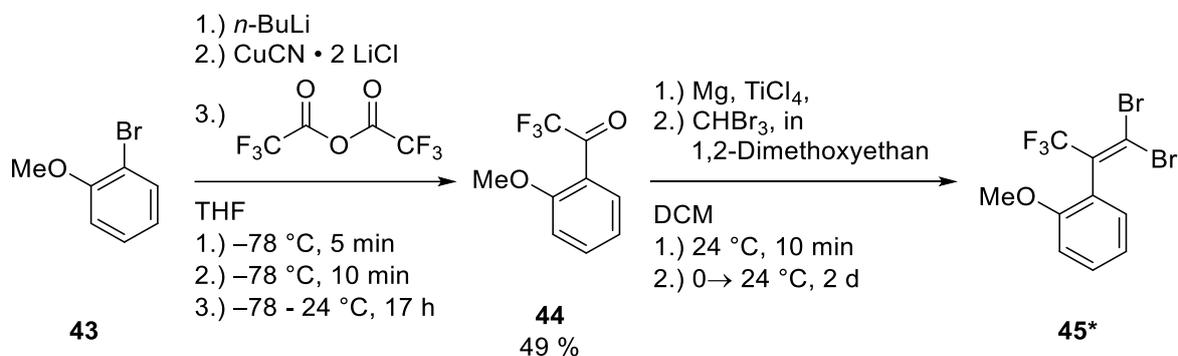
Schema 18: Retrosynthesestrategie für den Einsatz der *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung bei der Erzeugung sterisch gehinderter Stilbene.

Wie in Schema 18 dargestellt ist, handelt es sich bei der Ausgangsverbindung für die Synthese erneut um ein Keton, welches nach Schema 14 beziehungsweise Schema 17 synthetisiert oder kommerziell erhalten werden kann.



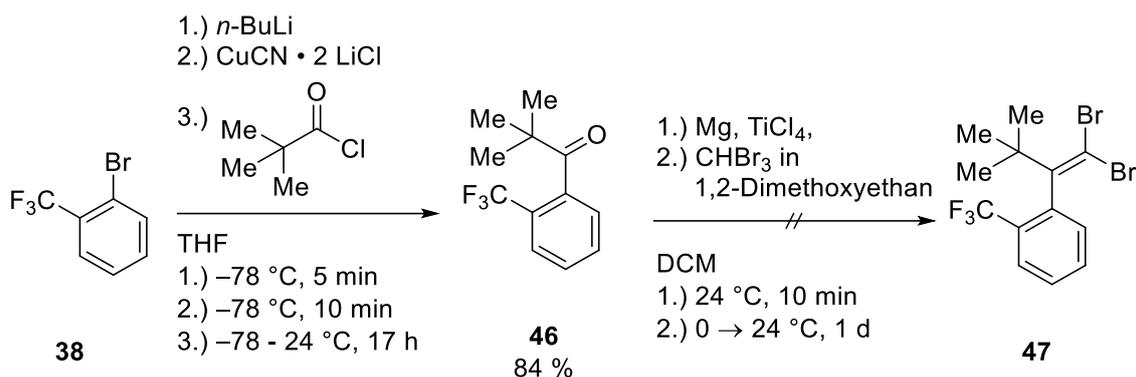
Schema 19: Synthese des für die *Suzuki-Miyaura*-Kupplung benötigten Di-Bromo-Olefins **42** ausgehend von Keton **41**.

Die Synthese von **42** diente zur Anpassung der Synthesevorschrift an ein kommerziell erhältliches Keton **41**. In den Folgesynthesen, sollte sukzessiv die Sterik des Ketons oder des Aromaten an der *ortho*-Position erhöht werden.



Schema 20: Synthese des für die *Suzuki-Miyaura*-Kupplung benötigten Bromo-Olefins **45** ausgehend von Keton **44**. \*Das Produkt **45** konnte nur mittels GC-MS Analyse nachgewiesen, jedoch nicht isoliert werden. ( $m/z$   $[M]^+$  ges.: 357 (51,4%); 359 (100%), 361 (48,8), gef.: 357 (50,5%); 359 (100%), 361 (50,4))

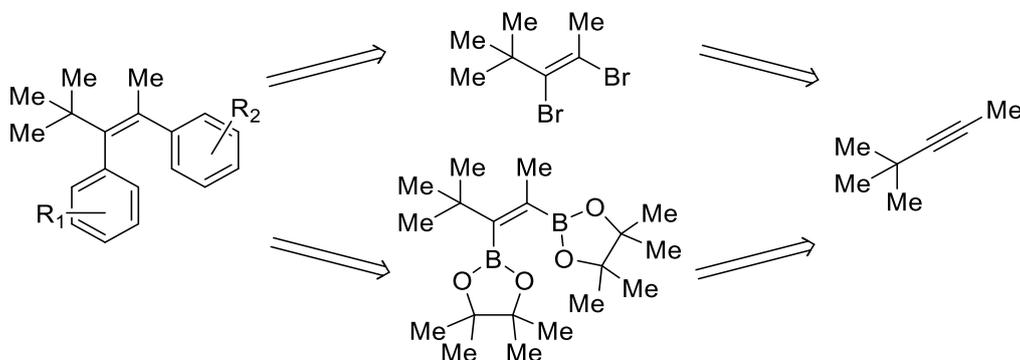
Zunächst sollte der Substituent in  $\alpha$ -Position des Ketons vergrößert werden. Hierbei wurde die Trifluormethyl Gruppe gewählt, da sie größer ist als eine Methyl Gruppe und durch den elektronenziehenden Effekt der Fluor Substituenten, der nukleophile Angriff des Di-Bromo-Olefins erleichtert werden sollte. Die Synthese des Ketons **44** lieferte eine moderate Ausbeute und eine weitere Umsetzung zum Olefin **45** erfolgte nur in Spuren, die mittels GC-MS Analyse erfasst, jedoch nicht isoliert werden konnten.



Schema 21: Synthese des für die *Suzuki-Miyaura*-Kupplung benötigten Bromo-Olefins **47** ausgehend von Keton **46** beziehungsweise dessen Vorstufe **38**.

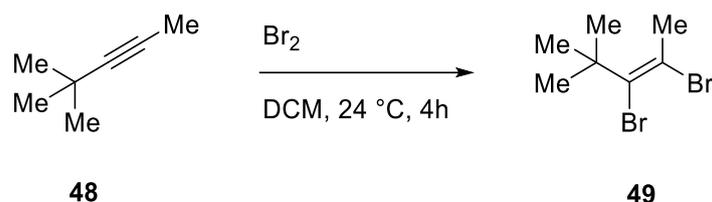
In einem weiteren Ansatz wurde Keton **46** in guten Ausbeuten synthetisiert, dessen Umsetzung zu Olefin **47** jedoch keine nachweisbaren Erfolge erzielte. Aufgrund dieser Ergebnisse, wurde ein alternativer Weg zur Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten gewählt.

Hierbei sollte das Olefin Grundgerüst mittels Kreuzkupplung erweitert werden. Als Schlüsselmethod wurde die *Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplung verwendet, da ein breites Spektrum an Borsäuren beziehungsweise Halogeniden existieren, die schnell verfügbar und einsetzbar sind.



Schema 22: Retrosynthese von sterisch aufgeladenen Stilbenen über zwei Vorstufen für die *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung. Sowohl die Synthese über ein Dibromid am Olefin als auch ein Diborsäureester am Olefin ausgehend von dem selben Acetylen durchgeführt werden.

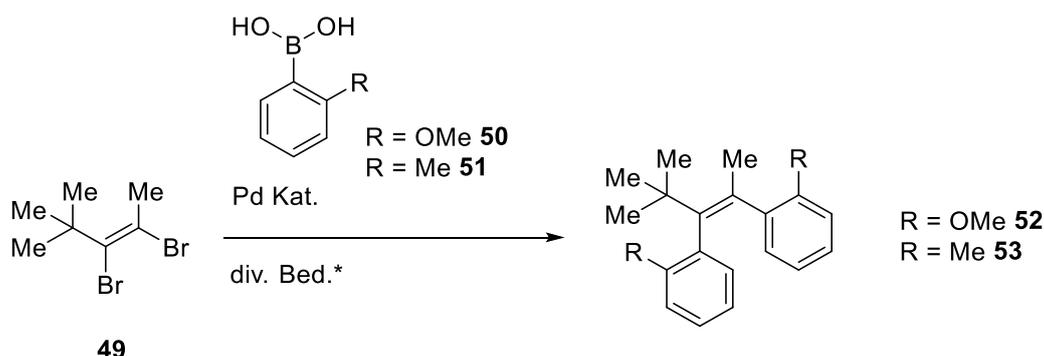
Anders als in Schema 19 gezeigt, ist die Position der Halogenide für die Vorstufe der *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung geminal und nicht vicinal und kann an benachbarten Olefin Kohlenstoffen positioniert sein (Schema 23).



Schema 23: Synthese des Dibromid **49** ausgehend von Acetylen **48** durch elektrophile Addition von Brom.

Das Dibromid **49** kann durch elektrophile Addition an Acetylen **48** synthetisiert werden. Eine Aufreinigung des Produkts wurde nicht durchgeführt, da eine fraktionierte Destillation des Öls nur eine geringfügige Verbesserung der Reinheit erbrachte und eine säulenchromatographische Aufreinigung aufgrund gleicher Elution von Produkt und Edukt nicht möglich war.

Das Rohprodukt wurde für weitere Syntheseschritte verwendet, nachdem die Reinheit des Produkts bei Betrachtung des  $^1\text{H}$  NMR Spektrums hinreichend erschien.



Schema 24: Allgemeine Synthesevorschrift für die *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung des Dibromid **49** mit den Borsäuren **50** und **51** zur Darstellung der Stilbene **52** und **53**. Die gewählten Bedingungen entsprechend denen aus Tabelle 15.

Reaktionsansätze, die mit Tetrakis(triphenylphosphin)-Pd(0) Katalysator durchgeführt wurden (Reaktionsansatz 10 und 22) führten zu keiner erfolgreichen Synthese der Verbindungen **52** und **53**. Es konnte fast ausschließlich die Bildung des Biphenyls der Borsäuren **50** beziehungsweise **51** nachgewiesen werden. Aus diesen Gründen wurden diverse andere Palladium Katalysatoren (Tabelle 15) getestet um einen Anhaltspunkt für die spätere Optimierung der Synthese zu erhalten.

Tabelle 15: Getestete Katalysatoren für die Synthese der Stilbene **52** und **53**

Reaktionsansatz	Verbindung	Lösemittel (Konzentration <b>49</b> )	Katalysator	Produkt
10			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-
11			RuPhos Pd G3	-
12			RockPhos Pd G3	-
13			JackiePhos Pd G3	-
14			Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	-
15	<b>52</b>	Dioxan/H <sub>2</sub> O 10:1	Pd(dba) <sub>2</sub>	-
16		0,2 M	APhos Pd G3	-
17			BrettPhos Pd G3	-
18			XPhos Pd G3	-
19			DavePhos Pd G3	-
20			sSPhos Pd G2	-
21			Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> · CHCl <sub>3</sub>	-
22			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-
23			RuPhos Pd G3	-
24			RockPhos Pd G3	-
25			JackiePhos Pd G3	-
26			Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	-
27	<b>53</b>	Dioxan/H <sub>2</sub> O 10:1	Pd(dba) <sub>2</sub>	-
28		0,2 M	APhos Pd G3	-
29			BrettPhos Pd G3	-
30			XPhos Pd G3	-
31			DavePhos Pd G3	-
32			sSPhos Pd G2	-
33			Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> · CHCl <sub>3</sub>	-

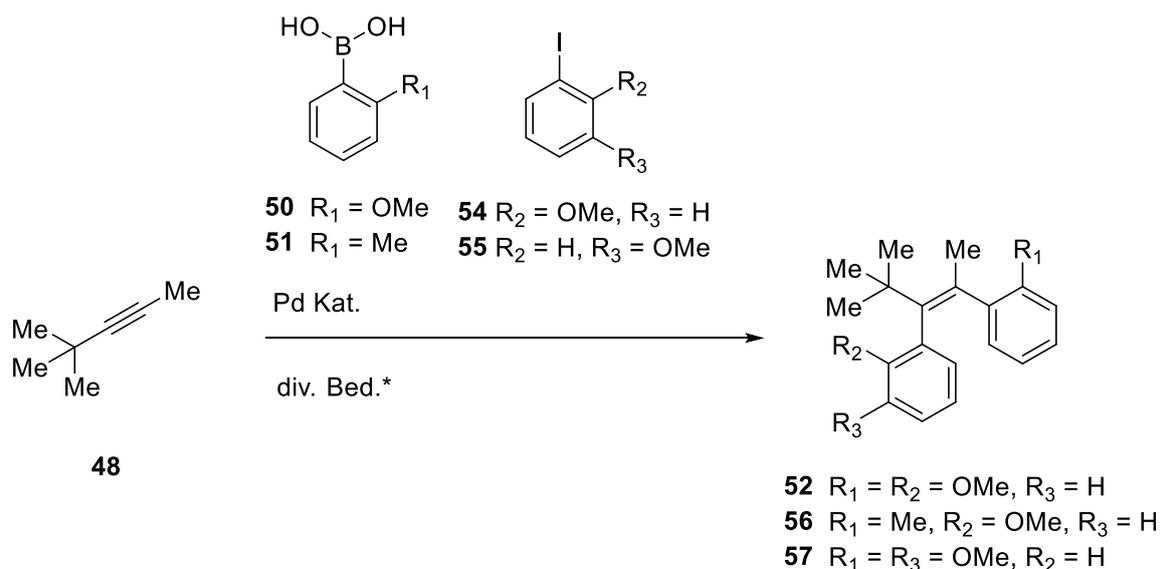
In den Reaktionsansätzen 10 bis 33 (Tabelle 15) konnte kein Katalysator festgestellt werden, bei dem die Reaktion zur Produktbildung der Produkte **52** und **53** führte. In allen Fällen konnten ausschließlich Biphenyl Bildungen beobachtet werden. Aus Kostengründen wurden weitere Screening Reaktionen zunächst mit Tetrakis(triphenylphosphin)-Pd(0) durchgeführt.

Tabelle 16: Screening Reaktionen zur Synthese der Verbindungen **52** und **53**. Die Reaktionsansätze wurden durch Durchleiten von Stickstoff durch die Reaktionslösung weitestgehend von Sauerstoff befreit

Reaktionsansatz	Verbindung	Lösemittel (Konzentration <b>49</b> )	Anmerkung	Ausbeute an gewünschtem Produkt
34		Dioxan/H <sub>2</sub> O 9:1 0,2 M	Zusatz von 1,5 Äq. KHCOO	-
35	<b>52</b>	Dioxan/H <sub>2</sub> O 10:1 0,7 M	--	-
36		Dioxan/H <sub>2</sub> O 20:1 0,5 M	weitere Zugabe von <b>50</b> , Kat und Base nach 90 h	-
37	<b>53</b>	Dioxan/H <sub>2</sub> O 20:1 0,5 M	weitere Zugabe von <b>51</b> , Kat und Base nach 90 h	-

Anhand der Reaktionsansätze 34 bis 37 (Tabelle 16) konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Kaliumformiat die Bildung des Biphenyls zwar verzögert, jedoch nicht verhindert, eine Erhöhung der Konzentration an Edukten keinen großen Einfluss hat und die Zugabe von weiteren Kupplungsreagenzien nur die Menge an produziertem Biphenyl fördert. Alle Reaktionen zeigten bei Reaktionskontrolle mittels GC-MS bis zum Ende der Reaktion fast ausschließlich Biphenyl Bildung und nur Spuren der gewünschten Produkte.

In einer weiteren Reaktionsreihe wurde die literaturbekannte Synthese von vierfach substituierten Olefinen adaptiert.<sup>[262]</sup> Hier wurde auch die Synthese nicht symmetrischer Produkte durch die Wahl der Edukte vorgestellt. Ausgehend von einer Borsäure und einem Aryliodid erfolgt laut Literatur die direkte Kupplung der Aromaten an das Acetylen **48** wodurch die Synthese des Dibromid **49** umgangen wird. Durch die Analyse des Reaktionsmechanismus kann auch die Regioselektivität der Reaktion vorausgesagt werden.



Schema 25: Angepasste Synthesevorschrift für die direkte Addition von Aryl-Borsäure und Aryliodid an eine Dreifachbindung. Aufgrund des vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus kann ein mögliches Vorzugsprodukt bei der nicht symmetrischen Synthese von **56** und **57** angegeben werden. Die verwendeten Bedingungen zur Synthese sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Zur Prävention von Homokupplungs-Reaktionen wurden sowohl Methoden zur Entfernung molekularen Sauerstoff aus der Lösung wie *Einfrieren, Abpumpen, Auftauen (FPT; engl. freeze, pump, thaw)*, sowie das Durchleiten von Stickstoff zur Verdrängung von Sauerstoff aus der Lösung verwendet. Zusätzlich wurde eine in der Literatur vorgestellte Methode, welche durch die Zugabe von Kaliumformiat eine Verminderung der Homokupplungs-Reaktion zeigt, getestet.<sup>[263]</sup>

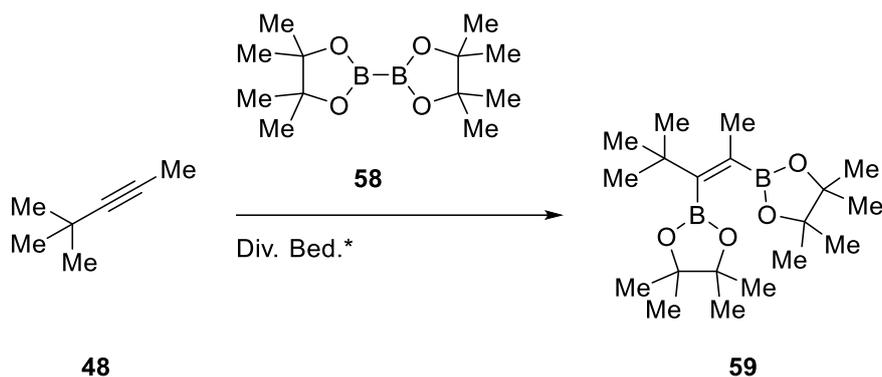
Tabelle 17: Getestete Reaktionsansätze für die Synthese der Stilbene **52**, **56** und **57** nach Schema 25

Reaktionsansatz	Produkt	Lösemittel (Konzentration <b>48</b> )	Katalysator	Anmerkung	Ausbeute
38	<b>56</b>	DMF:H <sub>2</sub> O 4:1		--	-
39		0,1 M <sup>a</sup>		--	-
40				--	-
41	<b>52</b>	DMF:H <sub>2</sub> O 4:1 0,15 M <sup>a</sup>	Pd(dba) <sub>2</sub>	Zusatz von 1,3 Äq. KHCOO	-
42		DMF:H <sub>2</sub> O 4:1 0,23 M <sup>b</sup>		Zusatz von 1,2 Äq. KHCOO	-
43			PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub>	--	-
44		DMF:H <sub>2</sub> O 4:1	PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub>	Zusatz von 10 mol%. KHCOO	-
45	<b>57</b>	0,1 M <sup>b</sup>	Pd(dba) <sub>2</sub>	--	-
46			Pd(dba) <sub>2</sub>	Zusatz von 1 Äq. KHCOO	-

<sup>a</sup> Entfernung von O<sub>2</sub> aus der Lösung durch die FPT Methode<sup>b</sup> Entfernung von O<sub>2</sub> aus der Lösung durch die FPT Methode und Durchleiten von N<sub>2</sub> durch die Reaktionslösung

Aus den Reaktionsansätzen 38 bis 46 konnte keines der Zielmoleküle hergestellt werden. Wie bereits bei vorigen Reaktionsansätzen zu sehen war, verlangsamte die Zugabe von Kaliumformiat zwar die Biphenyl Bildung, übt jedoch in diesem Fall keinen positiven Einfluss auf die Produktbildung aus.

Nachdem sowohl für den Syntheseweg über das olefinische Dibromid **49**, als auch über die direkte Kupplung an die Dreifachbindung keine positiven Ergebnisse für die *Suzuki-Miyaura* Kupplungen erhalten werden konnten, wurde eine alternative Route vorgeschlagen. Hierbei sollte der olefinischer Diboronsäureester **59** synthetisiert werden (Schema 26), der im Folgeschritt mit Arylbromiden oder -iodiden mittels *Suzuki-Miyaura* Kupplung zu den jeweiligen Kupplungsprodukten umgesetzt werden sollte.



Schema 26: Generelle Synthesevorschrift zur Darstellung des olefinischen Diboronsäureesters **59** aus dem Acetylen **48** und Bispinakolato-Diboron **58**. \*Die getesteten Bedingungen für die Reaktion sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Die generelle Synthesemethodik des Diboronsäureesters **59** (Schema 26) wurde über eine in der Literatur vorgestellte, Kupfer katalysierte Diboronierung durchgeführt.<sup>[264]</sup> Der hierzu benötigte Katalysator wurde für jede Reaktion frisch aus den Edukten ( $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  und  $\text{P}(\text{Cy})_3$  in Methanol) nach der in der Literatur beschriebenen Prozedur hergestellt. Von dem Produkt **59** der Synthese konnte eine Kristallstruktur erhalten werden (Abbildung 117).

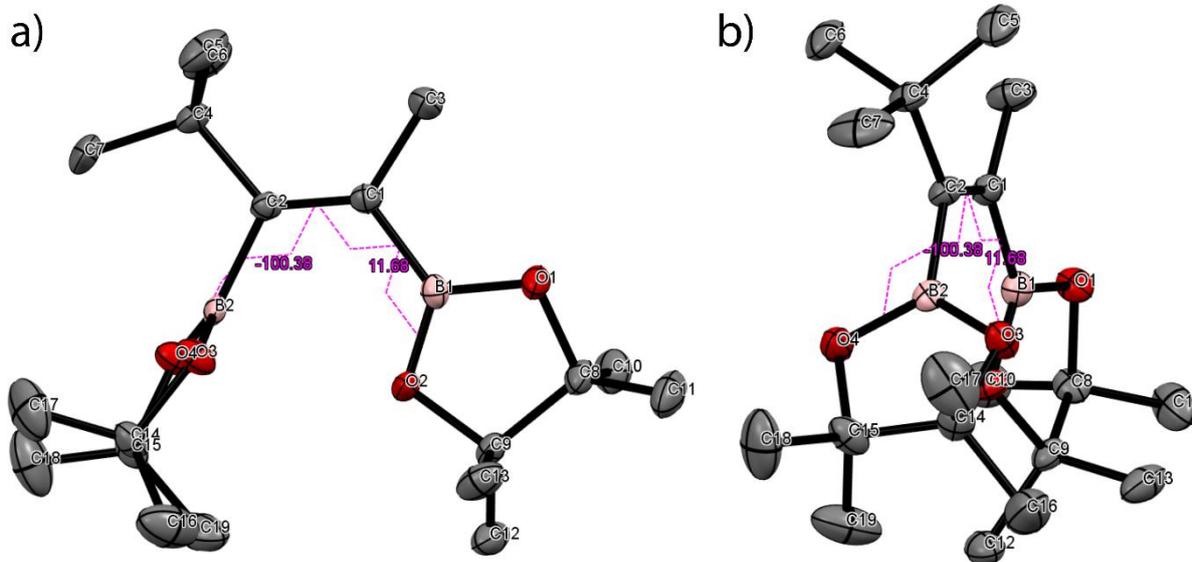


Abbildung 116: Struktur von Diboronsäureester **59** im kristallinen Zustand. Ellipsoide geben die 50 %ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit der jeweiligen Atome an. Wasserstoffe sind aus Gründen der Übersicht nicht dargestellt. Dargestellte Torsionswinkel (pink) beziehen sich auf die von  $\text{O}3\text{-B}2\text{-C}2\text{-C}1$  und  $\text{C}2\text{-C}1\text{-B}1\text{-O}2$  aufgespannten Winkel. a) Aufsicht auf die Ebene die von  $\text{B}2\text{-C}2\text{-C}1\text{-B}1$  aufgespannt wird. b) Verkippte Ansicht auf die Ebene die von  $\text{B}2\text{-C}2\text{-C}1\text{-B}1$  aufgespannt wird.

Wie aus der Struktur des Diboronsäureesters **59** im kristallinen Zustand (Abbildung 116) hervorgeht, liegt die Borpinakol Einheit die mit Kohlenstoff C1 verknüpft ist beinahe planar in der Ebene, die von  $\text{B}2\text{-C}2\text{-C}1\text{-B}1$  aufgespannt wird. Die Borpinakol Einheit, die mit C2

verknüpft ist, liegt dahingegen beinahe orthogonal zu dieser Ebene. Entsprechend scheint vor allem der sterische Einfluss der Methyl-Gruppe (C3) eine Planarisierung eines Fünfrings weiterhin zuzulassen, während der Einfluss der *tert*-Butyl Gruppe zu groß ist, um dies zu ermöglichen.

Die Synthesemethodik lieferte für Ansatzgrößen >1 mmol zunächst keine guten Ausbeuten, weswegen verschiedene Optimierungsmethoden für die Reaktion durchgeführt wurden (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Getestete Bedingungen für das in Schema 26 dargestellte Reaktionsschema

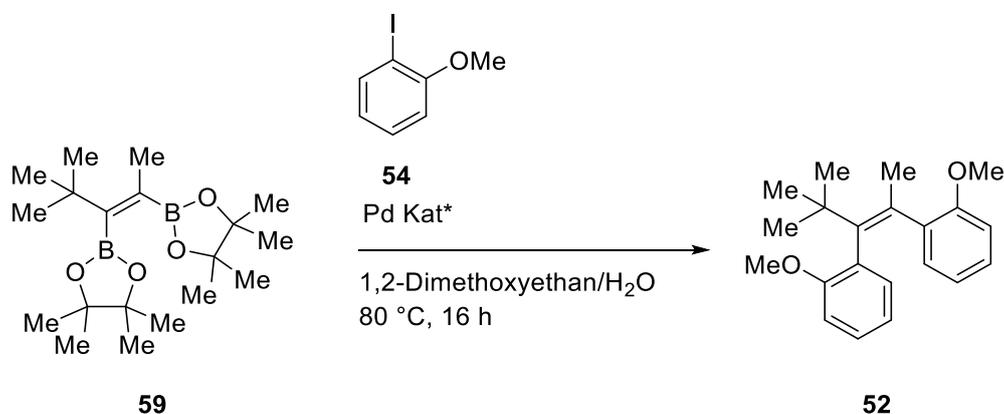
Reaktionsnummer	Stoffmenge <b>48</b> [mmol]	Lösemittel (Volumen [mL])	Temperatur [°C]	Reaktionsdauer	Ausbeute
47	0,3	Toluol (0,2)	65	21 h	10 %
48	1,23	Toluol (0,4)	65	21 h	-
49	0,56	Toluol (0,2)	65	21 h	27 %
50	0,53	Toluol (0,25)	65	18 h	19 %
51	0,52	Toluol (0,2)	80	19 h	35 %
52	1,54	Toluol (0,5)	80	20 h	8 %
53	3,12	Toluol (1,0)	80	2 d	-
54	1,04	1,4-Dioxan (0,2)	80	17,5	42 %
55 <sup>a</sup>	1,04	1,4-Dioxan (0,2)	80	16,5	80 %

<sup>a</sup> (Bpin)<sub>2</sub> wurde als Stammlösung eingesetzt

Aus den getesteten Bedingungen 47 bis 55 können einige Erkenntnisse bezüglich der Reaktion abgeleitet werden. Zum einen zeigt ein Vergleich der Ansätze 51 bis 53, dass die Ansatzgröße nicht nach oben skalierbar ist und die Ausbeute bei größeren Stoffmengen **48** drastisch sinkt.

Auch wenn das Acetylen bei höheren Temperaturen flüchtig ist, führen erhöhte Temperaturen zu einer besseren Ausbeute (vgl. Ansatz 50 und 51). Um ein Verdampfen des Acetylens zu verhindern, wurde ein Druckgefäß verwendet. In der Publikation von *Yoshida et al.* ist für die Kupplungsreaktions das Lösemittel Toluol verwendet worden<sup>[264]</sup>, der Einsatz von 1,4-Dioxan birgt jedoch zwei Vorteile. Zum einen kann die Ausbeute leicht erhöht werden (vgl. Ansatz 51 und 54). Zum anderen ist das Bispinakolato-Diboron **58** in 1,4-Dioxan besser löslich als in Toluol.

Der Diboronsäureester **59** diente als Ausgangsverbindung für weitere *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplungsreaktionen, die nach einer in der Literatur beschriebenen, angepassten Variante durchgeführt und mit diversen Palladium Katalysatoren getestet wurden.



Schema 27: Reaktionsschema für die *Suzuki-Miyaura* Kupplung des Iodanisols **54** an Olefin **59** mit diversen getesteten Pd(0) oder Pd(II) Katalysatoren (Tabelle 19).

Tabelle 19: Getestete Pd(0) oder Pd(II) Katalysatoren für das *Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplung Screening nach Schema 27

Reaktionsansatz	Katalysator	Produkt in GC-MS detektiert?
56	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Nein
57	RuPhos Pd G3	Ja
58	RockPhos Pd G3	Ja
59	JackiePhos Pd G3	Nein
60	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Nein
61	Pd(dba) <sub>2</sub>	Nein
62	APhos Pd G3	Ja
63	BrettPhos Pd G3	Nein
64	XPhos Pd G3	Nein

65	DavePhos Pd G3	Nein
66	Bis(Benzonitril)PdCl <sub>2</sub>	Nein
67	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	Nein
68	sSPhos Pd G2	Nein
69	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> · CHCl <sub>3</sub>	Nein
70	Pd(Amphos)Cl <sub>2</sub>	Ja
71	CPhos + Pd(OAc) <sub>2</sub>	Nein
72	tBuXPhos + Pd(OAc) <sub>2</sub>	Nein
73	PCy <sub>3</sub> + Pd(OAc) <sub>2</sub>	Nein
74	SPhos + Pd(OAc) <sub>2</sub>	Nein
75	JohnPhos + Pd(OAc) <sub>2</sub>	Nein
76	CyJohnPhos + Pd(OAc) <sub>2</sub>	Nein
77	PEPPSI <i>i</i> Pr + Pd(OAc) <sub>2</sub>	Nein
78	XantPhos + Pd(OAc) <sub>2</sub>	Nein
79	CPhos + Pd(OAc) <sub>2</sub>	Nein

Mithilfe der Reaktionsreihen 56 bis 79 konnte ermittelt werden, welcher Katalysator für diesen speziellen Reaktionstypus der doppelten *Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplung (Schema 27) am besten geeignet ist. Hierbei stellte sich heraus, dass eine größere Produktentwicklung ausschließlich mit den Katalysatoren APhos Pd G3 (Reaktionsansatz 62) und Pd(Amphos)Cl<sub>2</sub> (Reaktionsansatz 70) stattfand. Kleinere Produktmengen konnten mit den Katalysatoren RuPhos Pd G3 (Reaktionsansatz 57) und RockPhos Pd G3 (Reaktionsansatz 58) festgestellt werden. Neben der durch GC/MS Analyse festgestellten Produktmassen konnten zusätzlich in den genannten Reaktionsansätzen kleine bis mittelgroße Kristallite vorgefunden werden. Über Einkristall-Röntgenstrukturanalyse konnten diese genauer untersucht werden und ihre Struktur eindeutig bestimmt werden (Abbildung 117).

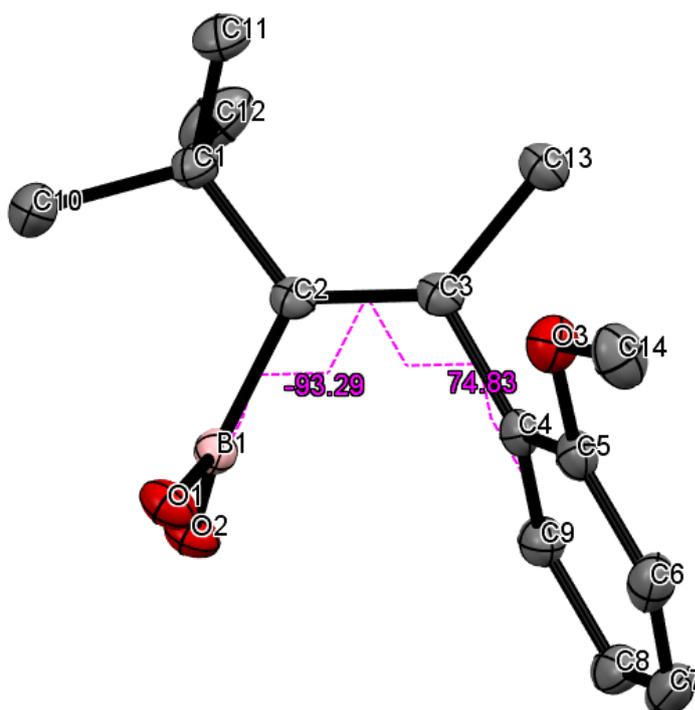
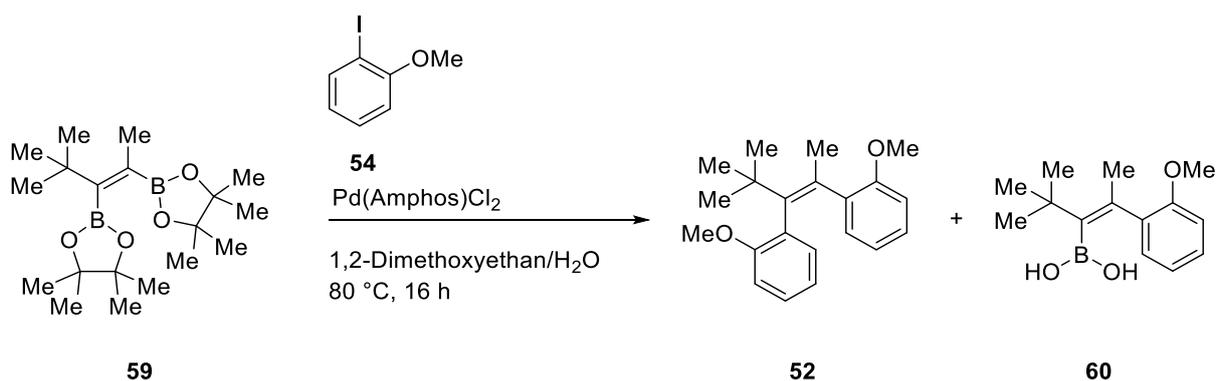


Abbildung 117: Struktur von **60** im kristallinen Zustand. Eingezeichnete Torsionswinkel beziehen sich auf O2-B1-C2-C3 und C2-C3-C4-C9.

Aufgrund der selektiven Substitution eines Borsäureesters kann Schema 27 erweitert werden (Schema 28).



Schema 28: Reaktionsschema für die einfache und zweifache *Suzuki-Miyaura* Kupplung von Iodanisol **54** an Olefin **59** (Amphos) $\text{PdCl}_2$ . Die Reaktion führt zu dem doppelt substituierten Olefin **52** sowie zu dem selektiv an der Methyl-Olefinischen Position einfach substituierten Olefin **60**. Es wurden keine Ausbeuten bestimmt.

Die gefundene selektive Substitutionsmöglichkeit eines der beiden Borsäureester von Olefin **59** eröffnet eine Vielfalt an Synthesemöglichkeiten für sterisch gehinderte Olefine. Der Nachweis der Borsäure **60** mittels GC/MS ist zudem untypisch für Borsäuren, da letztere zumeist nicht in die Gasphase übergehen oder sich vorher zersetzen. Letztlich zeigt die Struktur, dass, anders

als bei dem Diboronsäureester **59** (Abbildung 116), der aromatische Ring von Borsäure **60** orthogonal zu der von B1-C2-C3-C4 aufgespannten Ebene liegt (Abbildung 117).

Neben dem einfach substituierten Produkt **60** konnte mithilfe der GC/MS zusätzlich die Masse der zweifach gekuppelten Spezies **52** festgestellt werden.

Da bisher in den Versuchsreihen mit relativ hohen Konzentrationen (1 M **59**) gearbeitet wurde, um eine möglichst kurze Reaktionsdauer zu erzielen, wurden neben den Katalysatoren auch verschiedene Ansatzkonzentrationen getestet (Tabelle 20).

Tabelle 20: Getestete Reaktionsansätze zur Untersuchung der Konzentrationsabhängigkeit von Diboronsäureester **59** bei der *Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplung nach Schema 27 und Schema 28

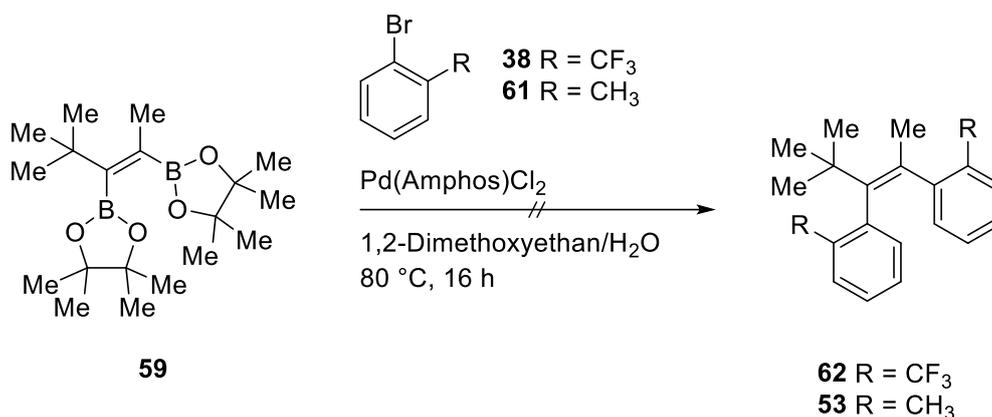
Reaktionsansatz	Konzentration <b>59</b>	Relative Anteil der Peak Höhen <b>52</b> zu <b>60</b> in GC-MS [%]
80	1 M	100 % ( <b>60</b> )
81	0,5 M	3,34 % ( <b>52</b> ) 96,66 % ( <b>60</b> )
82	0,3 M	65,52% ( <b>52</b> ) 34,48 % ( <b>60</b> )
83	0,2 M	87,36% ( <b>52</b> ) 12,64 % ( <b>60</b> )
84	0,1 M	100 % ( <b>52</b> )

Aus den Reaktionsreihe 80 bis 84 konnte gezeigt werden, dass die Synthesen des einfach gekuppelten Olefins **60** und dem zweifach gekuppelten Olefin **52** eine Konzentrationsabhängigkeit besitzen. So wird die Bildung von **60** vor allem bei hoher Konzentration des Diboronsäureesters **59** bevorzugt, während niedriger konzentrierte Lösungen von **59** die Bildung des zweifach gekuppelten Olefins **52** begünstigen. Dies könnte in Zusammenhang mit der schlechteren Löslichkeit der Borsäure **60** zusammenhängen, da auch schon bei den Ansätzen 62 und 70 eine Kristallisation aus der Reaktionslösungen beobachtet werden konnte. Da vor allem zunächst das Augenmerk auf Olefin **52** gerichtet war, wurde in einer weiteren Screening Reihe geprüft, unter welchen Bedingungen die Bildung des selben begünstigt werden.

Tabelle 21: Getestete Reaktionsansätze zur Untersuchung der Bedingungen für die begünstigte Bildung des Olefins **52** nach Schema 27 und Schema 28

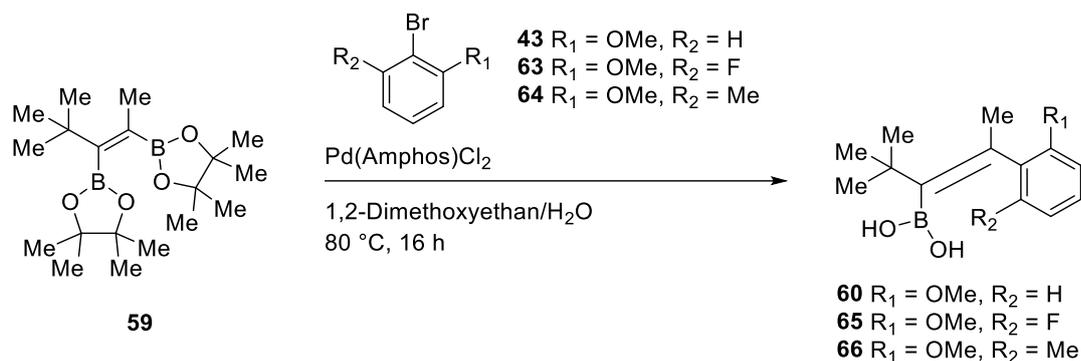
Reaktionsansatz	Konzentration <b>59</b>	Aryl-Halogenid	Bedingungen	Relative Anteil der Peak Höhen <b>52</b> zu <b>60</b> in GC-MS [%]
85	0,1 M	Iodid	1 mmol Ansatz	100 % ( <b>52</b> )
86	0,4 M	Iodid	Zugabe von Toluol	4,91% ( <b>52</b> ) 95,09 % ( <b>60</b> )
87	0,2 M	Iodid	Zugabe von LiCl	81,23% ( <b>52</b> ) 18,77 % ( <b>60</b> )
88	0,1 M	Bromid	1 mmol Ansatz	100 % ( <b>52</b> )

Nachdem Verbindung **52** nicht die gewünschten Bedingungen für die Untersuchung der photochemischen Isomerisationsmechanismen erfüllt, wurde versucht, nach der etablierten Synthesemethode wie in Schema 27 und Schema 28 gezeigt und den optimierten Bedingungen (Tabellen Tabelle 19, Tabelle 20 und Tabelle 21), alternative Olefine zu synthetisieren. Hierzu wurde zunächst der Ansatz verfolgt, ein neues aromatisches System mit sterisch anspruchsvolleren *ortho*-Substituenten als **54** an Olefin **59** zu koppeln. Die Wahl der Substituenten fiel hierbei auf *ortho*-Trifluormethyl und *ortho*-Methyl (Schema 29).



Schema 29: Reaktionsschema für die zweifache *Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplung der Arylbromide **38** und **61** an Diborsäureester **59** mit den zuvor für Schema 27 und Schema 28 optimierten Bedingungen (Pd(Amphos)Cl<sub>2</sub>, 0,1 M **59**).

Die gewählten Bedingungen für die Synthese von **53** und **62** entsprachen den besten getesteten Bedingungen für die Synthese von **52**. Weder über DC als auch GC/MS konnten die Produkte **53** und **62** identifiziert werden. Da demnach die zweifache Substitution sterisch anspruchsvoller Arylbromide wie **38** und **61** nicht möglich war, wurde eine andere Syntheseroute eingeschlagen.



Schema 30: Reaktionsschema für die einfache *Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplungen der Arylbromide **43**, **63** und **64** an den Diboronsäureester **59** mit den nach Schema 28 optimierten Bedingungen für die selektive einfache Kupplung von **59** ( $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ ; 1 M **59**). Es wurden keine Ausbeuten bestimmt.

Analog der einfach gekoppelten Spezies **60** konnten die beiden Borsäure Derivate **65** und **66** unter den getesteten optimalen Bedingungen erfolgreich synthetisiert werden (eine Ausbeute wurde nicht bestimmt). So konnte auch von Borsäure **65** eine Kristallstruktur erhalten werden.

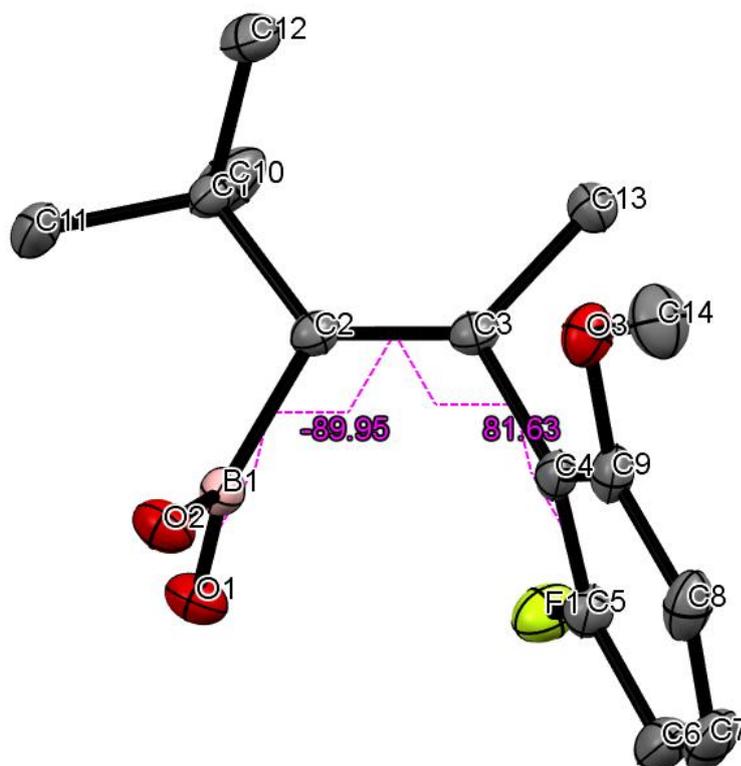


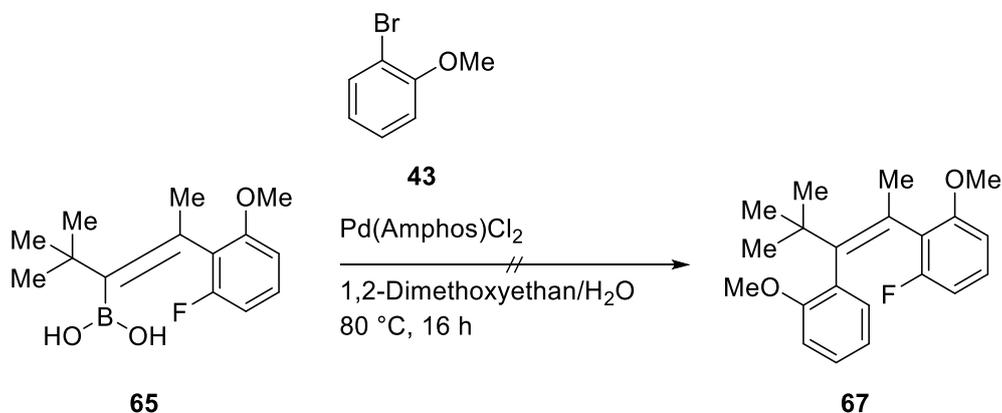
Abbildung 118: Struktur von **65** im kristallinen Zustand. Eingezeichnete Torsionswinkel beziehen sich auf O1-B1-C2-C3 und C2-C3-C4-C5.

Im Vergleich zu Borsäure **60** (Abbildung 117) ist bei Borsäure **65** (Abbildung 118) zu sehen, dass ein weiterer *ortho* Substituent am aromatischen System die Torsion die durch C2-C3-C4-

C5 aufgespannt wird vergrößert (**65**: 81,64 ° zu **60**: 74,83 °). Die Borsäure dagegen behält ihre orthogonale Position zur Ebene die von B1-C2-C3-C4 aufgespannt wird weitläufig bei.

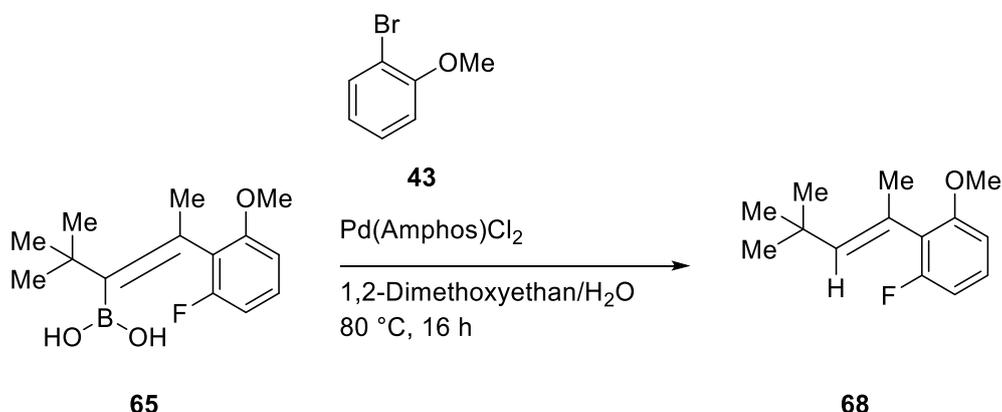
Im nächsten Schritt war es nötig, die zweite Kreuzkupplung durchzuführen, wobei der *ortho* Substituent der Spezies zunächst keine Rolle spielte, da die Achsenrotation dieses Aromaten sogar bei sterisch wenig gehinderten Substituenten als *ortho*-Methoxy laut quantenchemischen Berechnungen (Kapitel 9.4) ausreichend hoch sind, um sie bei Raumtemperatur zu untersuchen.

Entsprechend den optimalen Bedingungen für eine zweite Kreuzkupplung an die Borsäure **65** wurden eine Vielzahl an Reaktionsansätzen für die Reaktion (Schema 31) durchgeführt.



Schema 31: Reaktionsschema für die einfache *Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplung von *o*-Bromanisol (**43**) an die Borsäure **65** mit den für die ursprünglich zweifache Kupplung optimierten Bedingungen (Schema 28) (Pd(Amphos)Cl<sub>2</sub>, 0,1 M **65**).

Ein großes Problem, was aus der getesteten Synthese von **67** hervorgeht, ist die Protodeboronierung (**68**) von **65** innerhalb der Palladium katalysierten Kreuzkupplung (Schema 32). Dieses Problem ist bereits in einigem Umfang untersucht worden und lässt sich in diesem Fall auf den *ortho*-Fluor Substituenten zurückführen.<sup>[265]</sup>



Schema 32: Reaktionsschema für die einfache *Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplung von *o*-Bromanisol (**43**) an die Borsäure **65** mit den für die ursprünglich zweifache Kupplung optimierten

Bedingungen (Schema 28) ( $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ , 0,1 M **65**). Diese verläuft ausschließlich zu einem Protodeboronierungsprodukt **68**.

Um die Einflüsse diese Reaktion genauer zu untersuchen, wurde eine Reihe an Reaktionsansätzen durchgeführt. Hierbei sollte vor allem der Einfluss verschiedener Basen und deren Konzentration, sowie die Menge an Wasser in der Reaktion untersucht werden.

Tabelle 22: Reaktionsbedingungen für die Untersuchung der Einflüsse der Base auf die Protodeboronierung von **65** zu **68** bei der Kreuzkupplung von *o*-Bromoanisol (**43**) an Borsäure **65** nach Schema 32

Reaktionsansatz	Base	Lösemittel Verhältnis (1,2-Dimethoxyethan : H <sub>2</sub> O)	Ergebnis
89		2:1	Keine Reaktion
90	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3:1	Keine Reaktion
91		4:1	Keine Reaktion
92		2:1	Keine Reaktion
93	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3:1	Keine Reaktion
94		4:1	Keine Reaktion
95		2:1	Keine Reaktion
96	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	3:1	Keine Reaktion
97		4:1	Keine Reaktion
98		2:1	Produktbildung
99	KOH	3:1	Produktbildung
100		4:1	Produktbildung

Aus den Reaktionsansätzen 89 bis 100 geht hervor, dass die bisher gewählte Base (KOH) die einzige der Reihe war, die überhaupt eine Reaktion initiierte. Da unter den bisher gewählten Basen das Hydroxid-Anion die stärkste ist,<sup>[266]</sup> bedeutet das, dass der pKs der Base in dieser Synthese von großer Bedeutung ist. Um die Beziehung zwischen der Konzentration an Hydroxid und der Auswirkung auf die Reaktion näher zu untersuchen, wurde eine weitere Reaktionsreihe angesetzt (Tabelle 23). Hierbei wurde die in Wasser noch stärkere Base Kalium *tert*-Butanolat im Vergleich zu Kaliumhydroxid untersucht. In den Screening Ansätzen wurde die Konzentration beider Basen bei konstantem Volumen an wässriger Lösung verändert. Zusätzlich wurde der Einfluss der Äquivalente an zu kuppelndem *o*-Bromoanisol (**43**) betrachtet. Für die Untersuchung wurde jeweils das Integralverhältnis zwischen dem

Protodeboronierungsprodukts **68** und dem Produkt **67** aus den jeweiligen GC/MS Messungen berechnet.

Tabelle 23: Bedingungen für die Untersuchung der Abhängigkeit der *Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplung (Schema 31) von der OH<sup>-</sup> Konzentration und der Menge an *ortho*-Bromoanisol (**43**)

Reaktionsansatz	Base	Basenkonzentration	Äquivalente <i>ortho</i> -Bromoanisol	Ergebnis (Verhältnis Integral <b>67</b> zu <b>68</b> )
101			2 Äq.	12,4
102		6 M	4 Äq.	14,4
103	KOH	—————	16 Äq.	11,3
104			2 Äq.	13,2
105		3 M	4 Äq.	10,3
106			16 Äq.	17
107			2 Äq.	17,1
108		6 M	4 Äq.	10,3
109	KO <sup>t</sup> Bu	—————	16 Äq.	10,3
110			2 Äq.	14,3
111		3 M	4 Äq.	11
112			16 Äq.	17,3

Durch die Reaktionsansätze 89 bis 112 konnte nicht konsistent belegt werden, wie die Protodeboronierung von **65** zugunsten der Bildung von Olefin **67** minimiert werden kann. Eine Erhöhung der Konzentration der Basen, sowie der Äquivalente an **43** führt zu keiner aussagekräftigen sowie konsistenten Auswertungsgrundlage. Aufgrund der Fehlschläge zur Synthese sterisch überfrachteter Stilbene wurde ein alternativer Weg zur Aufklärung des Photoisomerisationsmechanismus der Gleichen angestrebt. Hierbei sollte die sterisch wenig anspruchsvolle und entsprechend leicht einzuführende Gruppe der ersten Synthese Stufe (Schema 30) eine statische Chiralität besitzen (Konzept in Abbildung 119).

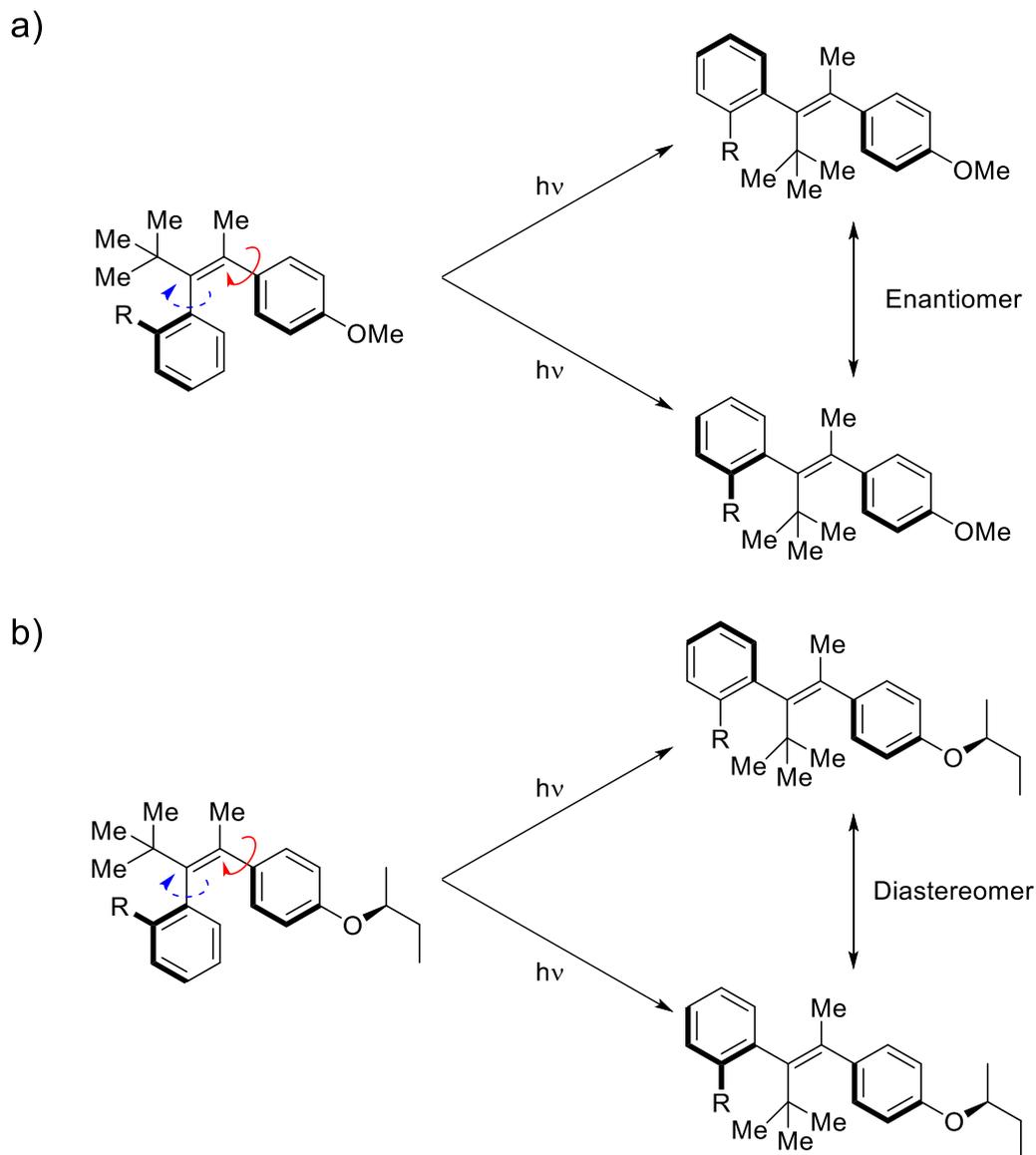
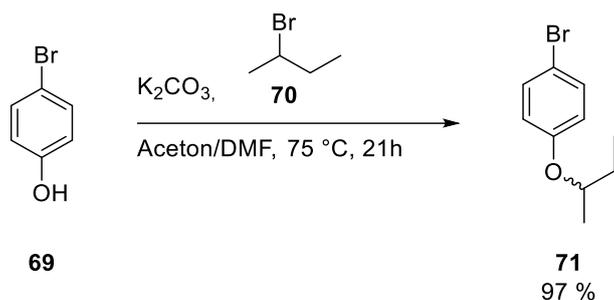


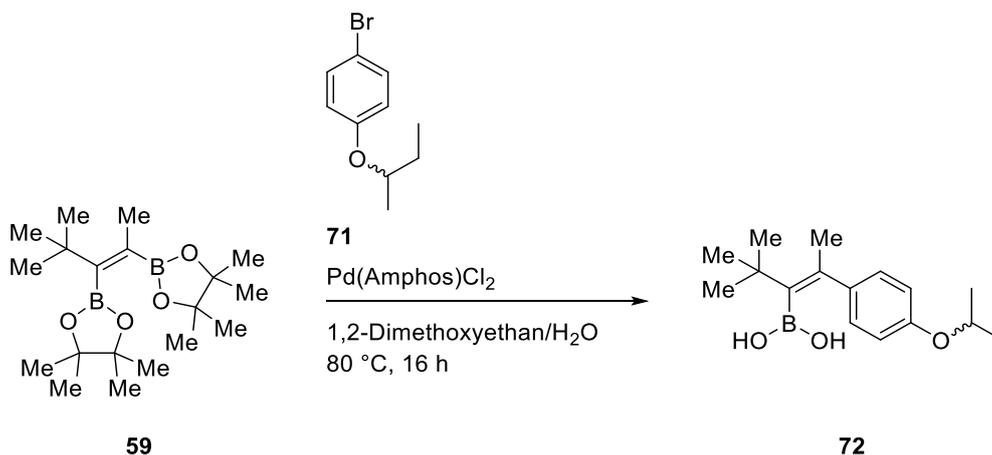
Abbildung 119: Alternatives Konzept zur Untersuchung des Photoisomerisationsmechanismus von Stilbenen. a) Stilben mit frei drehbarer Aryl-Achse (rot) und eingeschränkt drehbaren Aryl-Achse (blau). Bei der Photoisomerisierung entstehen zwei NMR-Spektroskopisch ununterscheidbare Enantiomere. b) Stilben mit frei drehbarer Aryl-Achse (rot) und eingeschränkt drehbaren Aryl-Achse (blau) und zusätzlichem chiralen Zentrum. Bei der Photoisomerisierung entstehen zwei NMR spektroskopisch unterscheidbare Diastereomere.

Durch das gezeigte Konzept (Abbildung 119) können die Isomerisationsprodukte *in situ* mittels  $^1\text{H}$  NMR Spektroskopie detektiert werden. Nachteilhaft an diesem Konzept ist, dass nur das Rotationsverhalten der eingeschränkt drehbaren Achse (Abbildung 119 blau gestrichelter Pfeil) untersucht werden kann, während die andere Achse, aufgrund fehlender Achsenchiralität für diese Methode unzugänglich ist. Die Synthese benötigte nur einen Schritt zur Darstellung des benötigten Arylbromid **71** (Schema 33).



Schema 33: Syntheschema für die nukleophile Substitution von 2-Bromobutan (**70**) an Arylbromid **69** zur Darstellung des chiralen Arylbromid **71**.

Um sowohl die Sterik möglichst gering, als auch die Elektronik im Vergleich zu **43** möglichst wenig zu verändern, wurde die Synthese mit Arylbromid **71** durchgeführt (Schema 34). Die Alkoxy-Gruppe in *para*-Position erfüllt beide Kriterien hinreichend und Verbindung **71** lässt sich in hohen Ausbeuten, mit geringem Aufwand synthetisieren.



Schema 34: Einführung des racemisch chiralen Arylbromid **71** durch einfache *Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplung an Olefin **59** zur Synthese der olefinischen Borsäure **72**.

Die selektive Kupplung von Bromid **71** an den Diboronsäureester **59** konnte nach optimierten Parametern durchgeführt werden. Die folgende Aufreinigung stellte jedoch eine Herausforderung dar. Anders als bei den bisherigen selektiven Synthesen von einfach arylierten Olefinen (**60**, **65** und **66**) traten bei der Synthese (Schema 34) laut GC/MS Analyse nicht zu vernachlässigende Mengen an zweifach gekuppeltem Olefin **73** des Arylbromid **71** mit **59**, sowie Biaryl **74** auf (Abbildung 120).

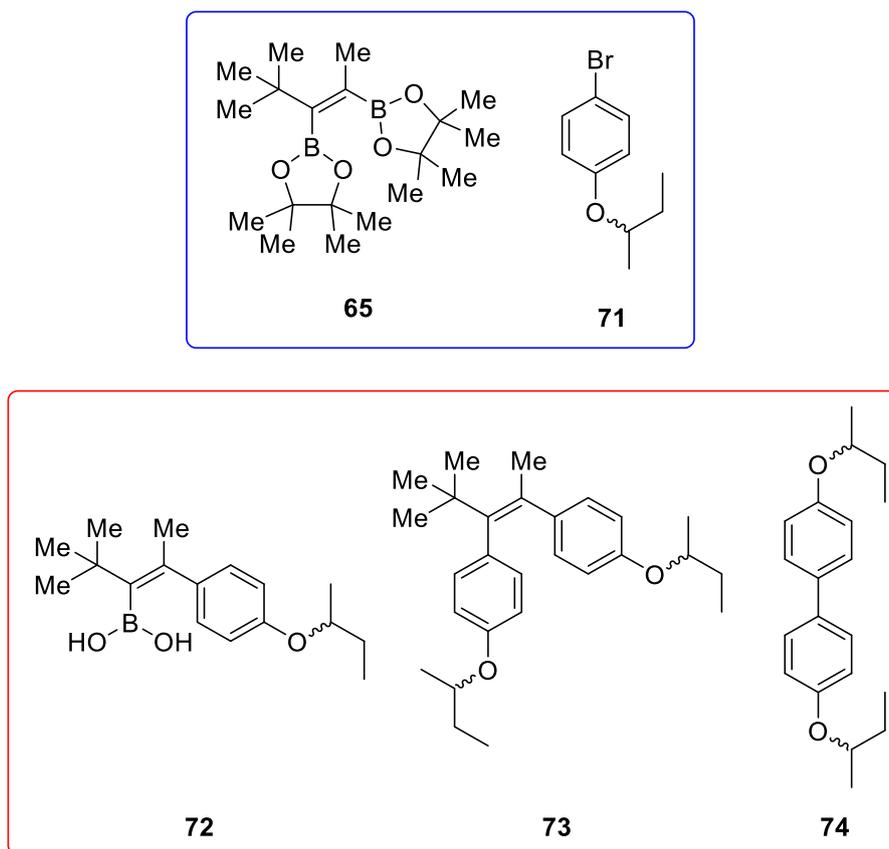
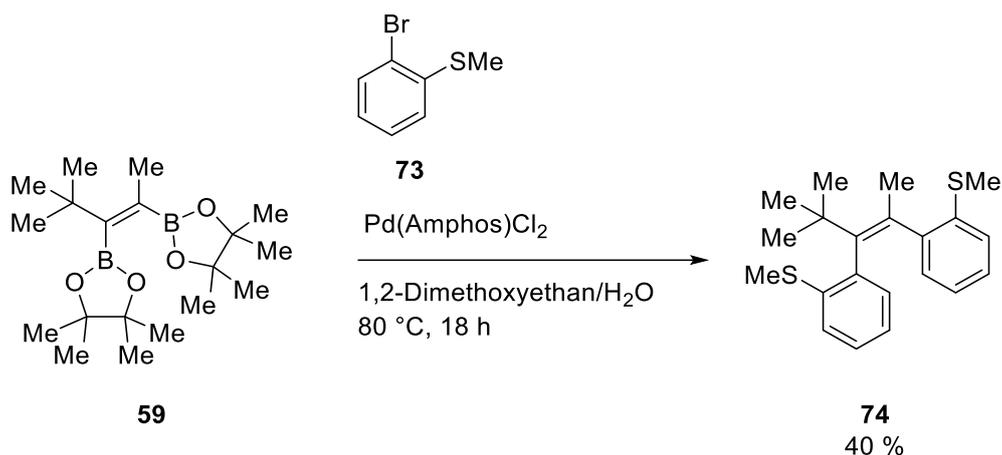


Abbildung 120: Edukte (blauer Kasten) und Produkte (roter Kasten) der Synthese von **72** nach Schema 34.

Die in Abbildung 120 gezeigten Verbindungen konnten aufgrund der geringen Polaritätsunterschiede zueinander sowie ähnlicher Elution säulenchromatographisch nicht ausreichend getrennt werden. Ebenso konnte Borsäure **72** in diesem Fall nicht kristallisiert werden.

Nachdem bisherige Methoden fehlschlagen, wurde das Konzept auf Grundlage der gut funktionierenden Synthese von Olefin **52** angepasst. Hierbei sollten statt *ortho*-Methoxy Gruppen *ortho*-Thiomethylether Gruppen eingeführt werden. Dies bietet zum einen den Vorteil, dass diese Gruppe durch den Schwefel mehr sterischen Anspruch besitzt als das Sauerstoff Äquivalent und zum anderen an den Schwefel Gruppen oxidiert werden kann um eine permanente chirale Information in Form eines Sulfoxids einzuführen und außerdem die Sterik weiter zu erhöhen.



Schema 35: Reaktionsschema für die *Suzuki-Miyaura* Kupplung von Bromthioanisol **73** an Diborsäureester **59** zur Darstellung von Olefin **74**.

Die ausgearbeitete Synthese mit den bereits optimierten Bedingungen für die zweifache *Suzuki-Miyaura* Reaktion an Diboronsäureester **60**, lieferte das gewünschte Produkt **74**. Hiervon konnte, anders als für das Methoxy-Derivat **53**, eine Kristallstruktur erhalten werden.

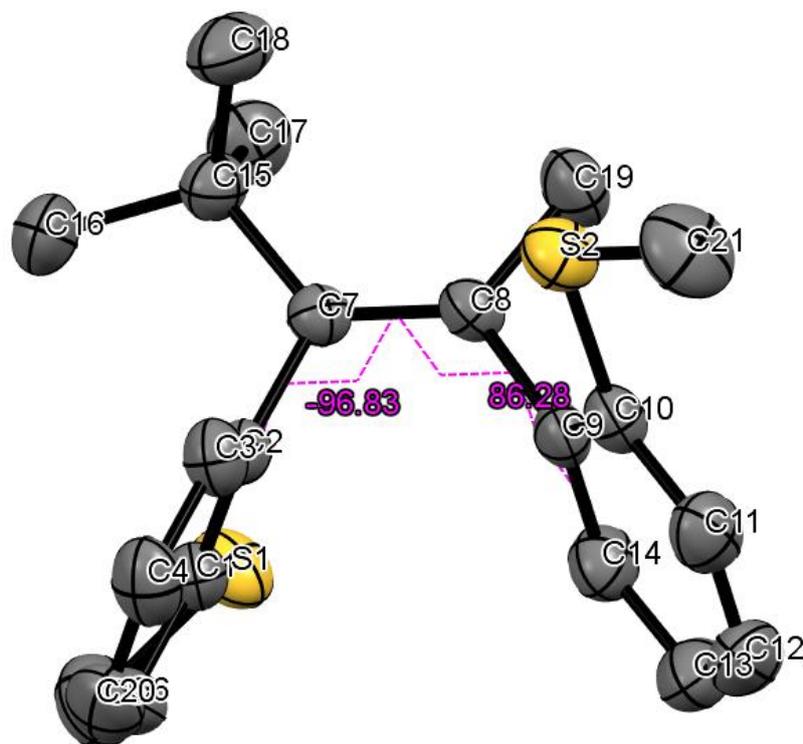


Abbildung 121: Struktur von Stilben **74** im kristallinen Zustand. Die Ellipsoide zeigen eine 50 %ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit der jeweiligen Atome an. Die dargestellten Torsionswinkel werden durch die Kohlenstoffe C1-C2-C7-C8 und C7-C8-C9-C14 aufgespannt. Der vermessene Kristall zeigte ausschließlich das *anti* Isomer der Thioether Gruppen zueinander.

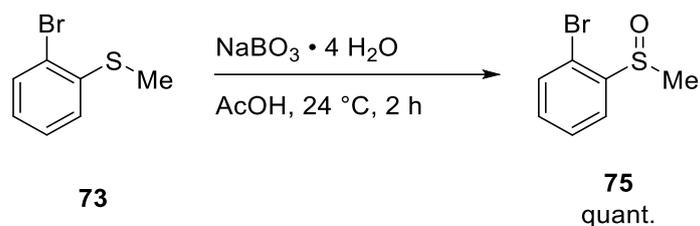
Anders als bei der Synthese von **52** ist die Ausbeute für **74** wesentlich niedriger. Der Hintergrund hierfür ist die Interaktion des Schwefels mit dem Palladium, der sich durch eine Grünfärbung der Reaktionslösung nach kurzer Zeit äußert. Diese Interaktion verursacht eine verringerte Aktivität des Katalysators. Um diesen Effekt zu umgehen, wurde erneut eine Reihe Testreaktionen durchgeführt, um die Ausbeute von Olefin **74** optimieren zu können.

Tabelle 24: Getestete Bedingungen zur Synthese von Olefin **74** nach Schema 35. Die Ergebnisse wurden von ++ bis – klassifiziert, wobei ++ in Bezug auf Reaktionsansatz 113 (ref) eine hohe Produktbildung und – besonders geringe Produktbildung bedeutet

Reaktionsansatz	Äquivalente <i>o</i> -Bromthioanisol ( <b>73</b> )	Äquivalente Katalysator Pd(Amphos)Cl <sub>2</sub>	Zusatz	Ergebnis
113	2,2 Äq.	5 mol%	-	ref
114	4 Äq.	5 mol%	-	–
115	2,2 Äq.	33 mol%		++
116			APhos 10 mol%	+
117			APhos 50 mol%	–
118			APhos 100 mol%	–
119		5 mol%	APhos 10 mol%	++
120			APhos 50 mol%	+
121	1,5 Äq.		APhos 100 mol%	–

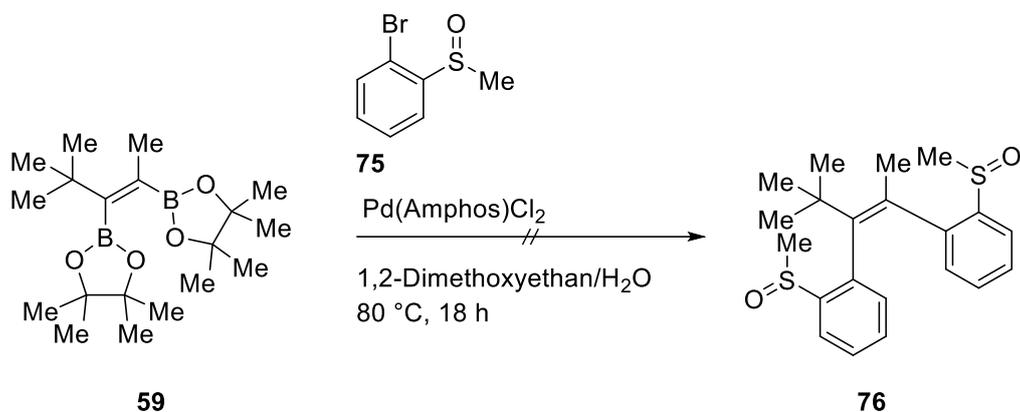
Wie aus Tabelle 24 hervorgeht, begünstigt die Zugabe von großen Mengen an Katalysator die Bildung von **74**, während die Erhöhung von Arylbromid **73** die Produktbildung inhibiert. Eine Zugabe des Liganden APhos verlangsamt die Reaktion, sodass bei Beenden der Reaktion (nach insgesamt 18 h) bei hohen Mengen APhos Zugabe vergleichsweise weniger Produkt gebildet wurde. Demnach sollte für die Reaktion nach Schema 35 höhere Katalysator Mengen und geringere Mengen an Arylbromid **73** eingesetzt werden um eine hohe Ausbeute an Olefin **74** zu erzielen.

Zusätzlich zu den in Tabelle 24 getesteten Bedingungen für die Synthese von **74** wurde geprüft, ob eine vorherige Oxidation des Schwefels am *ortho*-Bromthioanisol einen Effekt auf die Effizienz der Kreuzkupplung hätte.



Schema 36: Oxidation von *o*-Bromthioanisol (**73**) mittels Natriumperborat Tetrahydrat zum Sulfoxid **75**.

Hierfür wurde nach Schema 36 die Oxidation mittels Natriumperborat Tetrahydrat in Essigsäure durchgeführt, wodurch Sulfoxid **75** quantitativ erhalten werden konnte.



Schema 37: Reaktionsschema für die *Suzuki-Miyaura* Kupplung von **75** an Olefin **59**.

Durch den nachfolgenden Umsatz von Sulfoxid **75** mit Diborsäureester **59** konnte zwar die mutmaßliche Deaktivierung des Katalysators durch den Schwefel verhindert werden (Indiz: keine Grünfärbung der Lösung) die Reaktion erzielte jedoch unter den Bedingungen keinen Umsatz.

### 9.3 Experimentelle Untersuchung der Stilbene (52) und (74)

Von den synthetischen Ansätzen war nur die Synthese von **52** und **74** zielführend. Diese besitzen strukturelle Ähnlichkeiten, sollten sich jedoch aufgrund geringfügig unterschiedlicher Sterik in ihren Eigenschaften voneinander unterscheiden. Im folgenden Abschnitt geht es vorrangig um die Untersuchung des Grundzustandes und der Stabilität der chiralen Achsen bei Standardbedingungen.

#### 9.3.1 Untersuchung von Stilben (52)

Das Stilben Derivat **52** zeigte laut quantenchemischen Berechnungen (Kapitel 9.4) eine bei Standardbedingungen geringe Inversionsbarriere der chiralen Achse die von den Kohlenstoff C3-C4-C13-C14 aufgespannt wird (Abbildung 122).

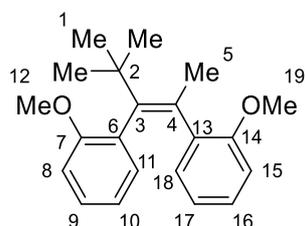


Abbildung 122: Nummerierung der sterisch überladenen Stilbens **52**.

Mittels Säulenchromatographie, konnte die reine Verbindung **52** erhalten werden. Bei der Betrachtung der  $^1\text{H}$  NMR Signale fiel nach Zuordnung aller Signale auf, dass trotz Aufreinigung mittels HPLC, nicht zuzuordnende Signale vorhanden sind. So können beispielsweise neben den Hauptsignalen der Methoxy Gruppen 12 und 19 bei 3,77 und 3,76 ppm (Abbildung 123) kleinere Nebensignale bei 3,63 ppm festgestellt werden.

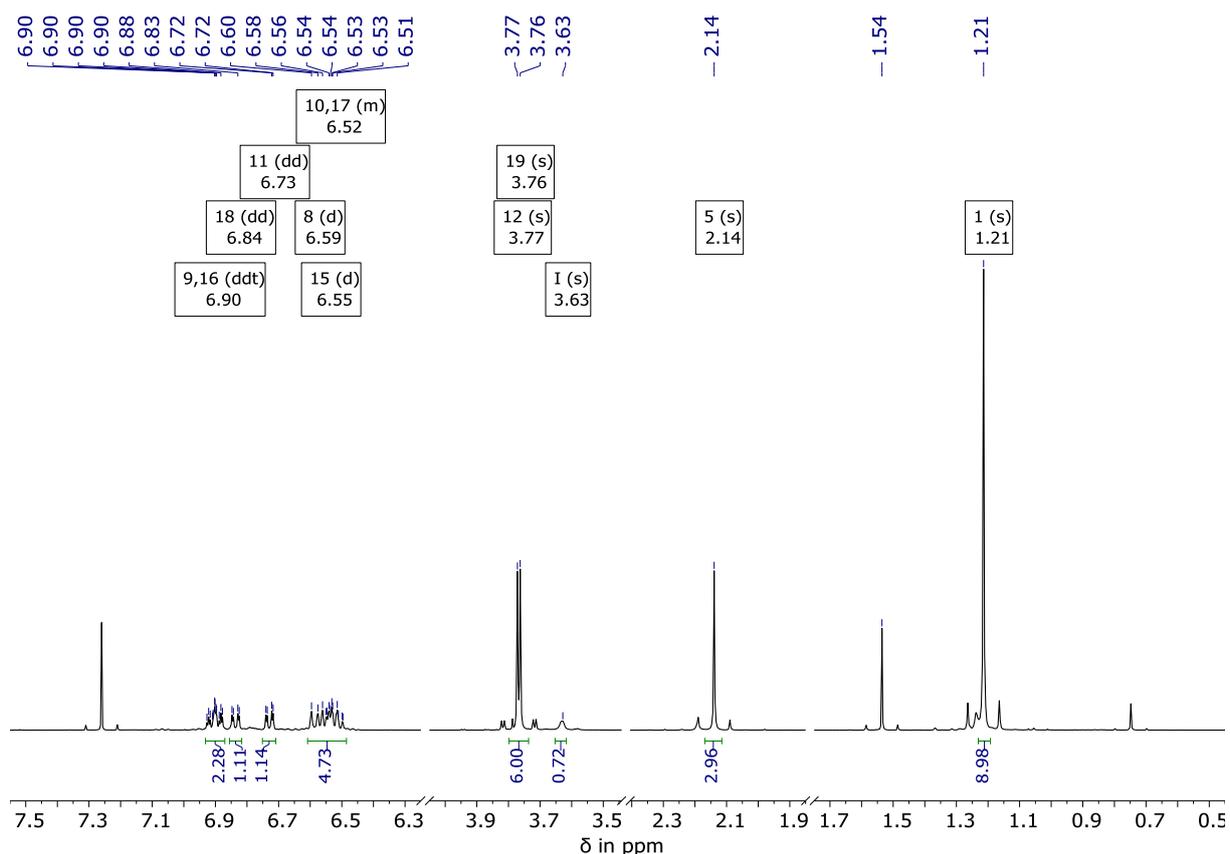


Abbildung 123:  $^1\text{H}$  NMR Spektrum von Stilben **52** in  $\text{CDCl}_3$ . Die angegebene Zuordnung der Signal-Multipletts entspricht der Nummerierung aus Abbildung 122. Das breite Singulett (I; 3,63 ppm) wurde zunächst einer unbekanntem Nebenverbindung zugeordnet.

Mittels GC-MS Analyse konnten zwei unterschiedlich hohe Peaks mit gleicher Masse identifiziert werden, was darauf hinwies, dass es sich bei Haupt- und Nebenverbindung jeweils um Diastereomere von **52** handelte. Zur Bestimmung des Diastereomerenpaars, wurde zunächst ein NOESY Spektrum gemessen werden, das zeigt, ob es sich um jeweils *Z* oder *E* Diastereomere handelte.

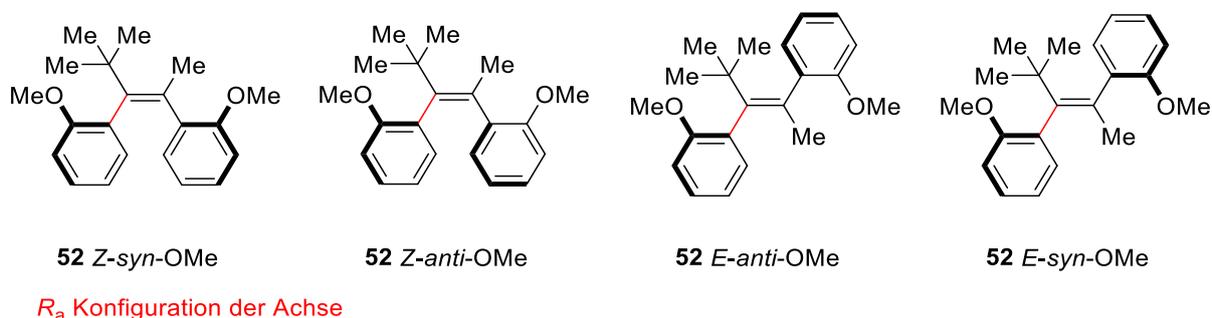


Abbildung 124: Mögliche Diastereomere von Olefin **52** für eine  $R_a$  konfigurierte Aryl Achse (rot).

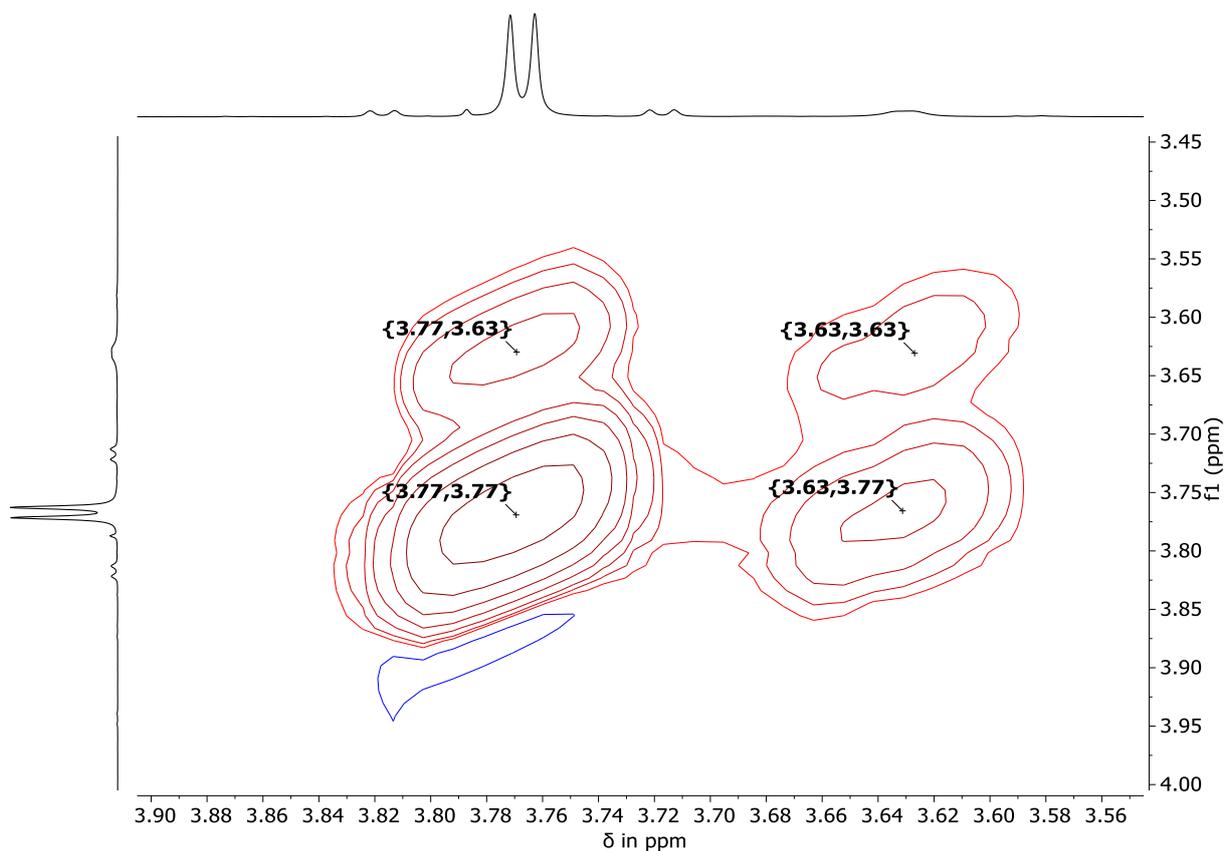


Abbildung 125: <sup>1</sup>H NOESY Spektrum der Methoxy Gruppen 12 und 19 von Olefin **52** (Abbildung 122) in CDCl<sub>3</sub> bei einer Spektrometer Frequenz von 400 MHz.

Das gemessene <sup>1</sup>H NOESY Spektrum (Abbildung 125) gibt zwar Aufschluss darüber, dass eine Interaktion zwischen der Hauptverbindung und der Nebenverbindung existiert, eine Deutung ist jedoch aufgrund der schlechten Auflösung nicht möglich. Ebenso ist durch die geringe Auflösung der Signale der Methoxy Gruppen anhand dieser Signale eine Zuordnung der Diastereomere nicht möglich.

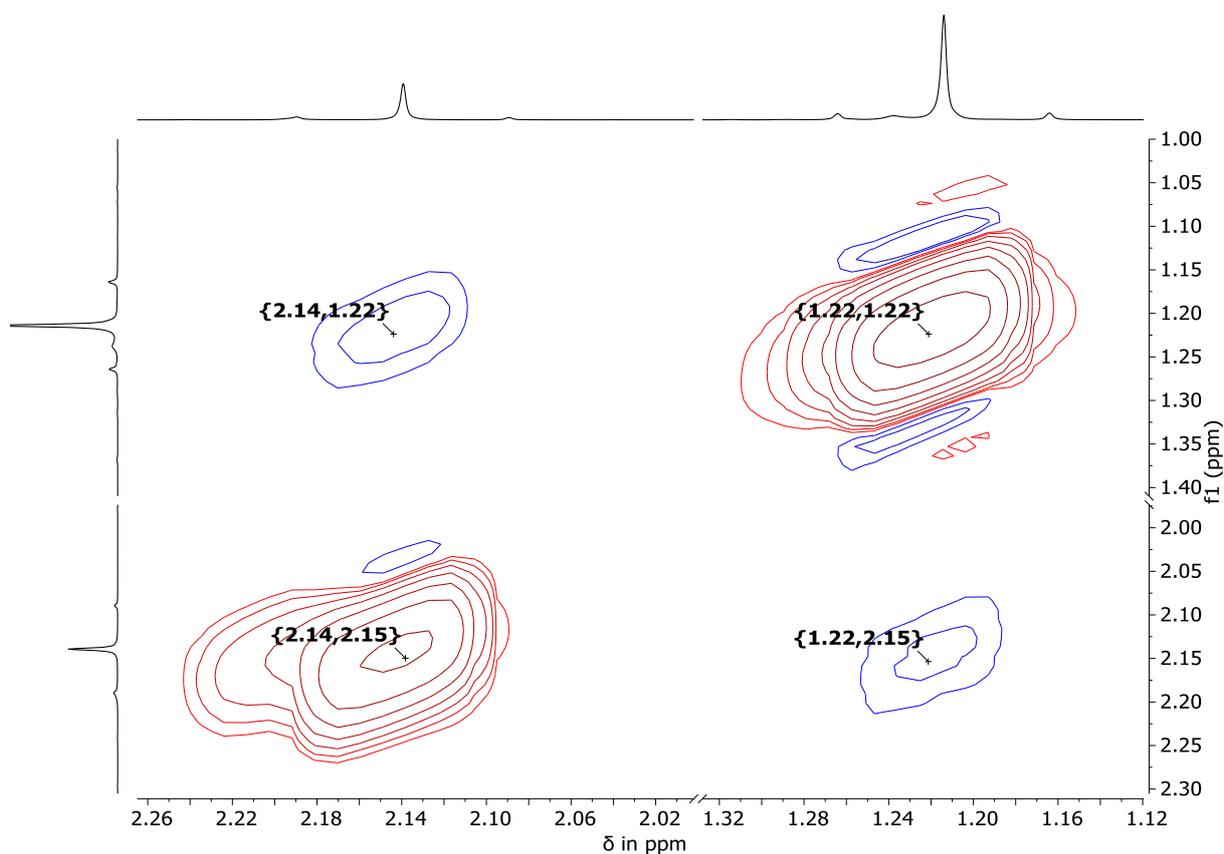


Abbildung 126:  $^1\text{H}$  NOESY Spektrum von Olefin **52** im Bereich der *tert*-Butyl Gruppe (1) bei 1,22 ppm und der olefinischen Methyl Gruppe (5) bei 2,14 ppm. Die Kreuzsignale mit relativ zu den Diagonalsignalen invertierter Phase zeigen, dass es sich bei der Hauptverbindung um ein *Z*-Diastereomer handeln muss.

Die Betrachtung der Methyl Signale der *tert*-Butyl Gruppe (1) und der olefinischen Methyl Gruppe (5) zeigen im  $^1\text{H}$  NOESY Spektrum Kreuzsignale mit relativ zu den Diagonalsignalen invertierter Phase. Dies deutet auf die Interaktion der Gruppen hin, wie sie bei einem *Z* Isomer zu erwarten ist.

Um die Interaktion der Methoxy Gruppen und deren Bezug zum Spektrum genauer beurteilen zu können, wurde zusätzlich ein  $^1\text{H}$  NOESY Spektrum in Toluol bei 800 MHz gemessen (Abbildung 127). Zum einen führt die Interaktion der Verbindung mit dem Lösemittel zu einer besseren Trennung der Signale, zum anderen hilft die erhöhte Spektrometer Frequenz bei der Auflösung der Signale.

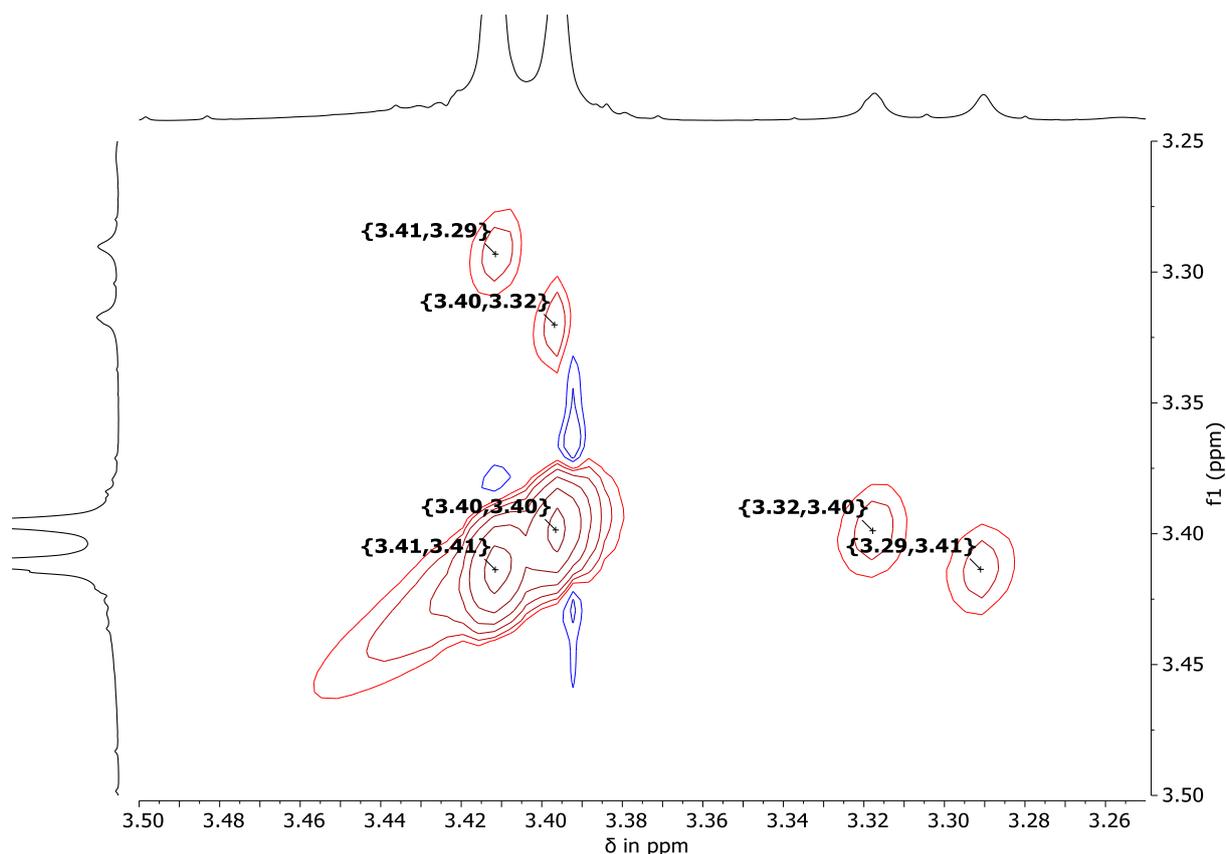


Abbildung 127:  $^1\text{H}$  NOESY Spektrum der Methoxy Gruppen 12 und 19 von Olefin **52** (Abbildung 122) in Toluol- $d_8$  bei einer Spektrometer Frequenz von 800 MHz. Die Signale der vorwiegenden Spezies (3,41 und 3,40 ppm) interagieren jeweils mit den Signalen der minderen Spezies (3,32 und 3,29 ppm). Die gleiche Phase der interagierenden Signale deutet auf die dynamische Interkonversion der Spezies hin.

Die Aufspaltung der Signale kann mittels des  $^1\text{H}$  NOESY Spektrums bei 800 MHz in Toluol- $d_8$  besser aufgelöst werden. Die Interpretation des Spektrums bedarf einer Einsicht in alle Möglichkeiten.

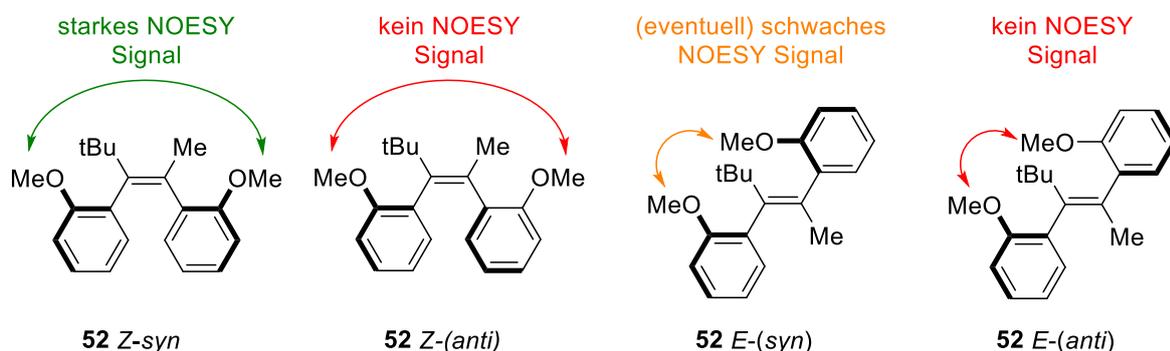


Abbildung 128: Konformere von Stilben **52** mit  $^1\text{H}$  NOESY Kopplungen. Nur *syn*-Konformere sollten aufgrund der räumlichen Nähe der Methoxy-Gruppen ausreichend starke Kreuzsignale im  $^1\text{H}$  NOESY Spektrum liefern.

Aus Abbildung 126 geht hervor, dass es sich bei dem Hauptisomer aufgrund der Kopplungen der *tert*-Butyl Gruppe mit der Methyl Gruppe um ein *Z* Isomer handeln muss. Über die

Nebenverbindung kann keine exakte Aussage diesbezüglich getroffen werden, da hier entweder die Signalintensität zu gering ist oder keine Kopplung sichtbar ist. Das  $^1\text{H}$  NOESY Spektrum in Abbildung 127 zeigt Interaktionen zwischen den Protonen mit Signalen bei 3,41 ppm und 3,29 ppm sowie 3,32 ppm und 3,40 ppm. Da keine Interaktion zwischen den Signalen bei 3,41 und 3,40 ppm sichtbar ist, kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um das *Z-anti* Isomer von **52** handelt. Die Kreuzsignale zwischen 3,41 ppm und 3,29 ppm beziehungsweise 3,40 ppm und 3,32 ppm können folglich als Austauschsignale interpretiert werden. Die Pulsfolge eines NOESY und eines EXSY Spektrums sind gleich, weswegen diese Möglichkeit nahe liegt. Der Austausch erfolgt zwischen dem *Z-anti* und dem *Z-syn* Isomer der Verbindung **52**, welche bei 24 °C, laut Integralverhältnissen, im Gleichgewicht von 81:11 zueinander stehen. Dies entspräche einer freien Enthalpie Differenz von etwa 1,3 kcal/mol. Die quantenchemischen Berechnungen (Kapitel 9.4) sagen eine Differenz von 1,41 kcal/mol vorher, welches die genannte These zusätzlich untermauert.

Die Messungen zeigen, dass die Achsenrotation um zumindest eine der chiralen Achsen bei Standardbedingungen nicht ausgefroren ist und eine Messung des Isomerisationsmechanismus mit dieser Verbindung nicht einfach und nicht ohne chirale Trennmethode möglich ist.

### 9.3.2 Untersuchung von Stilben (74)

Um die sterische Hinderung der Achsenrotation zu vergrößern versucht, die zweite *ortho*-Position mit Substituenten zu versehen. Diese Versuche blieben jedoch synthetisch erfolglos (Kapitel 9.2). Ein ähnliches Substitutionsmuster, jedoch mit einer erhöhten Sterik bietet der Austausch der *ortho*-Methoxy durch *ortho*-Thiomethyl Substituenten im Derivat **74** (Abbildung 129).

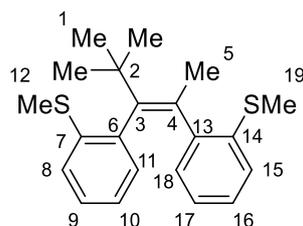


Abbildung 129: Nummerierung des sterisch überladenen Stilbens **74**.

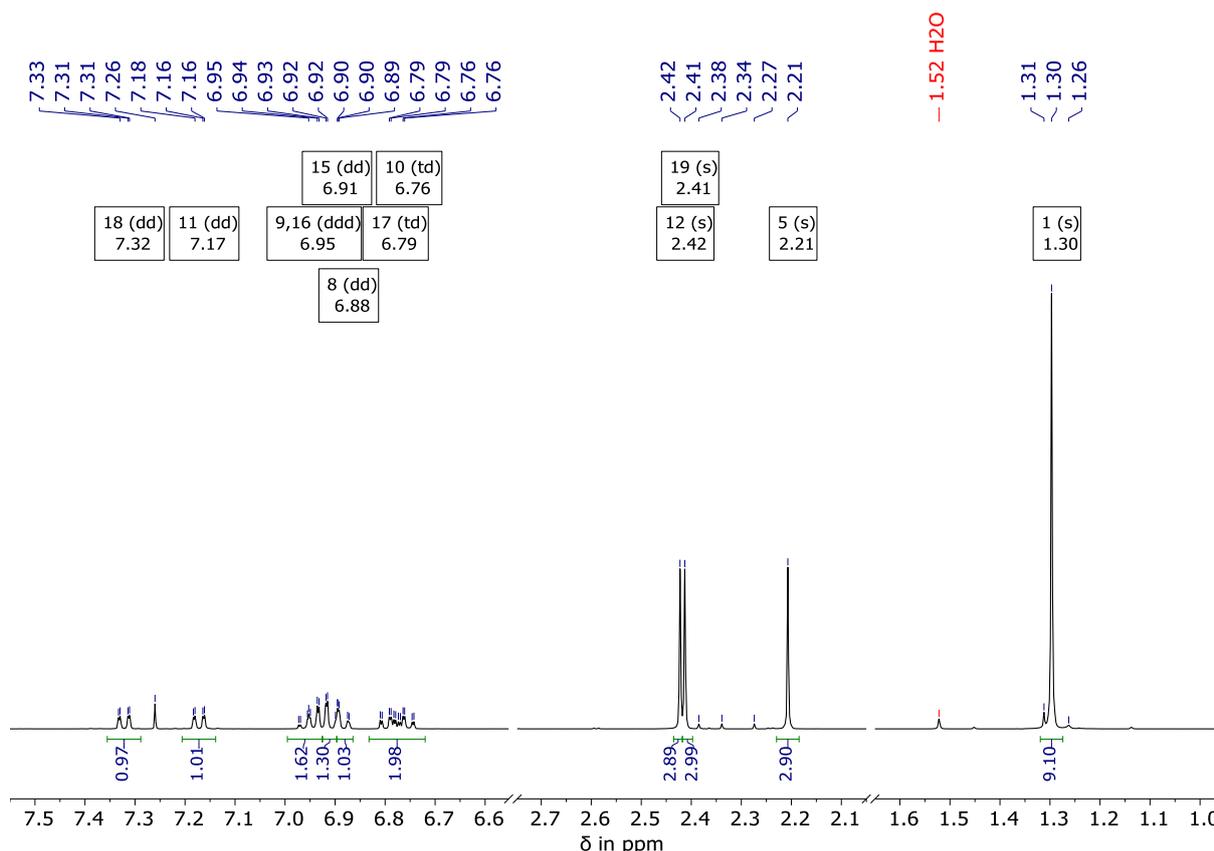


Abbildung 130:  $^1\text{H}$  NMR Spektrum von Stilben **74** in  $\text{CDCl}_3$ . Die angegebene Zuordnung der Signal-Multipletts entspricht der Nummerierung aus Abbildung 129. Die kleineren Singulets bei 1,31 ppm, 2,27 ppm, 2,34 ppm und 2,38 ppm wurde zunächst einer unbekanntem Nebenverbindung zugeordnet.

Quantenchemische Berechnungen (Kapitel 9.4) deuten darauf hin, dass die niedrigste Barriere der Achsenrotation im Bereich von 22 kcal/mol liegt und Stilben **74** somit ein geeigneter Kandidat für weitere Untersuchungen ist. Die Synthese konnte mit den erprobten

Synthesemethoden erfolgreich durchgeführt werden und das Produkt kristallisiert werden. Im kristallinen Zustand konnte bereits eine Vorzugskonformation der Aryl-Substituenten festgestellt werden (Abbildung 121) was eine erhöhte Rotationsbarriere der Aryle bekräftigte. Eine Analyse der Konformation in Lösung sollte zusätzlichen Aufschluss über strukturelle Parameter geben, konnte aber infolge der zeitlichen Limitierungen dieser Doktorarbeit experimentell nicht mehr durchgeführt werden.

## 9.4 Quantenchemische Untersuchungen sterisch überladener Olefine

Parallel zu den jeweiligen Syntheserouten wurden quantenchemische Berechnungen zu möglichen Stilbenen mit dem Motiv nach Abbildung 131 angestrebt. Hierzu wurden Minima sowie Übergangszustände der Aryl Inversionen optimiert und mit Frequenzanalysen belegt. Die thermochemischen Daten sollten Aufschluss über die Atropisomerisierungsgeschwindigkeit bei Standardbedingungen und eine Richtung für die Optimierung der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub> für die Barriere der Aryl Inversion geben.

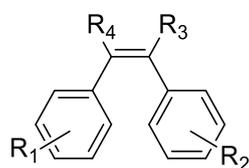


Abbildung 131: Grundbaustein für das quantenchemische Screening geeigneter Substituenten zur Untersuchung eines möglichen Hula-Twist Photoisomerisierungsmechanismus bei sterisch überladenen Olefinen.

Für die Optimierung der Reste galt die Anforderung, dass die Einfachbindungsrotation zwischen Aryl und Olefin bei 24 °C ausgefroren ist. Entsprechend musste die geringste thermische Barriere der Achseninversion über 20 kcal/mol liegen. Zudem wurde auf die Synthetisierbarkeit nach den in Kapitel 9.2 vorgestellten Synthese geachtet, was die Auswahl der Substituenten weiter reduziert hatte. Die Berechnungen wurden parallel zur Synthese oder als Screening der gewünschten Eigenschaften vor der Synthese durchgeführt.

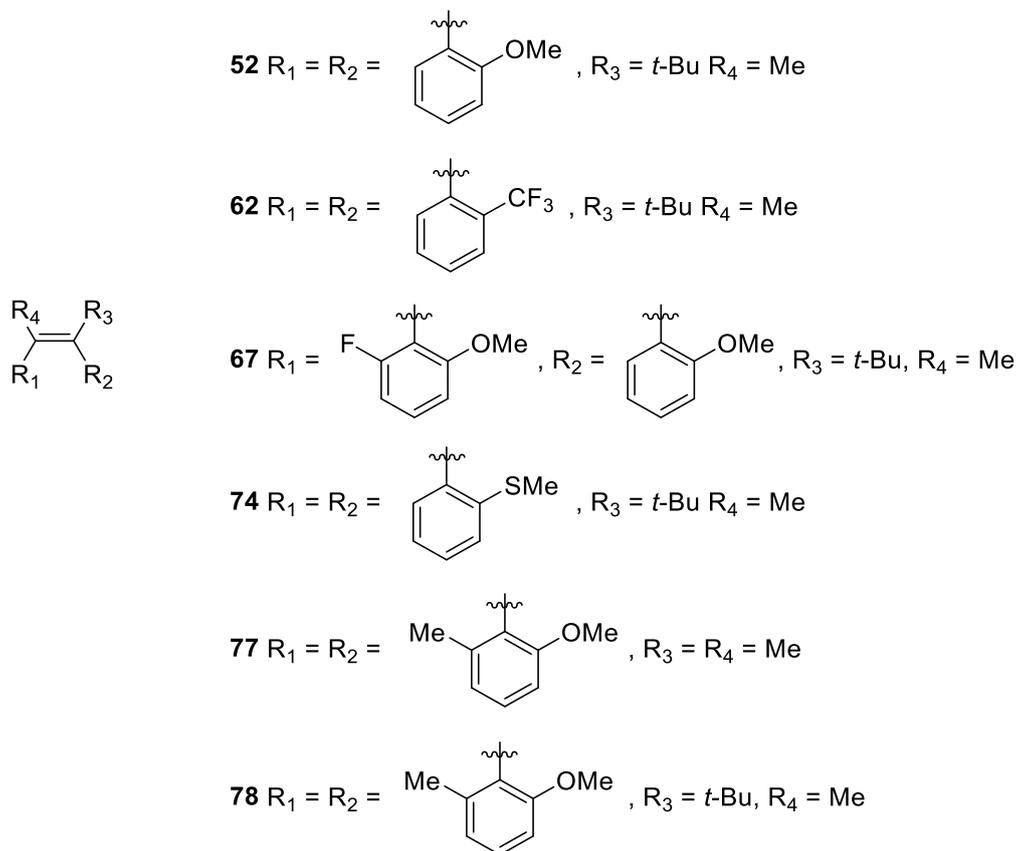


Abbildung 132: Quantenchemisch berechnete Olefine als mögliche Systeme für die weitere Untersuchung des Photoisomerisationsmechanismus sterisch überladener Olefine.

Die in Abbildung 132 gezeigten Substitutionsmuster richteten sich in großem Maße nach den Möglichkeiten die in den Synthesen entweder bereits realisiert wurden oder absehbar mit der vorgestellten Methode realisiert werden kann.

Ausgehend von den Startstrukturen mussten die vier Grundzustände sowie die acht ineinander zu überführenden Übergangszustände optimiert werden. Im Fall von Stilben **77** konnten die Übergangszustände auf vier reduziert werden, nachdem die Verbindung (abhängig vom Isomer) entweder eine C2 Achse beziehungsweise eine Spiegelebene besitzt, welche die olefinische Doppelbindung schneidet. Alle möglichen Minima und Übergangszustände wurden in Abbildung 133 am Beispiel von Stilben **52** dargestellt.

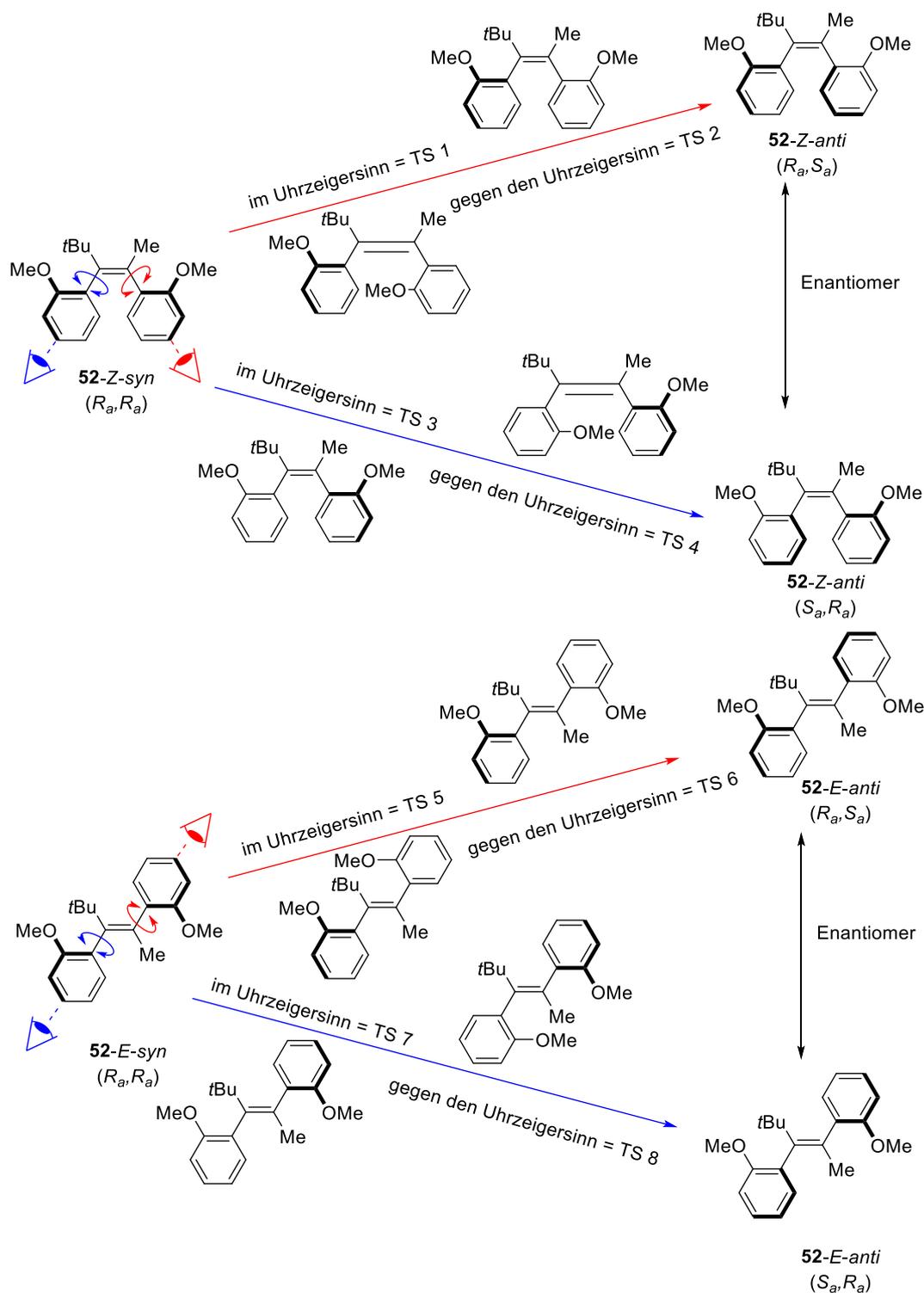
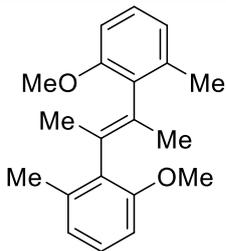


Abbildung 133: Minima und Übergangszustände für die Berechnung der Rotationsbarrieren der Phenyl Einfachbindungen am Beispiel des sterisch überladenen Diarylethens **52**. Die Drehungen im, beziehungsweise gegen den Uhrzeigersinn beziehen sich auf die Betrachtungsrichtung entlang der Achsen, welche über gestrichelte Linien mit Augen dargestellt sind. TS 1/2/5/6 beziehen sich auf eine Drehung des Aromaten geminal zur Methyl-Gruppe, TS 3/4/7/8 beziehen sich auf die Drehung des Aromaten geminal zum *t*Bu-Rest tragenden Kohlenstoff verknüpft ist. In TS 2/3/6/7 zeigen die Reste an den Aromaten mit höherer (IUPAC) Priorität in Richtung der zentralen Doppelbindung. In TS 1/4/5/8 zeigen die Reste an den Aromaten mit höherer (IUPAC) Priorität von der zentralen Doppelbindung weg.

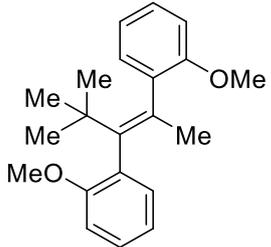
Die Berechnung der Isomere, sowie die der Übergangszustände erfolgten nach dem Standardprotokoll aus Kapitel 11.2.1 und Kapitel 11.2.2. Da die Bestrebung darin bestand die Messungen zunächst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durchzuführen wurde letzteres als Kontinuum-Lösemittel in der Berechnung berücksichtigt. Zusätzlich wurde die *Grimme D3* Dispersion mit *Becke Johnson Dämpfung* verwendet, da es bekannt ist, dass die Stabilität sterisch höchst überladener Systeme dispersionsbestimmt ist.<sup>[267–269]</sup> Für die Fälle der Übergangszustände, die nur unter Schwierigkeiten konvergiert sind, wurden zunächst für die Rotation des jeweiligen Phenyls wichtige Diederwinkel eingefroren und die restliche Struktur relaxiert optimiert. Nachdem für sowohl Grundzustände als auch Übergangszustände Enantiomerenpaare formuliert werden können, diese jedoch keine energetischen Unterschiede aufweisen, wurde nur jeweils eine enantiomere Form berechnet. Diese wurde durch eine *syn*- oder *anti*-Stellung der Substituenten bei der Bezeichnung gekennzeichnet. Bei der Darstellung der Ergebnisse wurde sich, um Verwirrungen zu vermeiden, an die originale zeitliche Abfolge der Berechnungen gehalten. Diese zeigen eine systematische und iterative Verbesserung der optimierten Eigenschaften. Entsprechend wurde eine Variation der nach Kapitel 9.2.1 angestrebten Synthese optimiert. Über die symmetrische *McMurry* Reaktion wurde versucht Stilben **77** zu synthetisieren.

Tabelle 25: Berechnete DFT Energien und *Gibbs freie Enthalpien* für Schalter **77**


	$E_0$ [H]	$G_0$ [H]	$\Delta G_0$ [H]	$\Delta G_0$ [kcal/mol]
<i>E-syn</i>	-927,346823999	-927,009101	0,003047	1,91
<i>E-anti</i>	-927,347957167	-927,012148	0	0
<i>Z-syn</i>	-927,343520241	-927,004913	0,007235	4,54
<i>Z-anti</i>	-927,346066251	-927,007434	0,004714	2,96
TS 6/7	-927,295553809	-926,95634	0,052761	33,11
TS 5/8	-927,28614066	-926,946235	0,062866	39,44
TS 2/3	-927,307265768	-926,965373	0,03954	24,81
TS 1/4	-927,295176642	-926,95391	0,051003	32,00

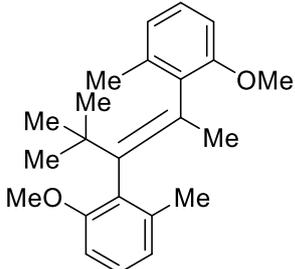
Wie quantenchemisch nachgewiesen wurde, ist das Stilben **77** ein geeigneter Kandidat für die Untersuchung der photochemischen Rotationsbewegung von Stilbenen. Die Rotationsbarrieren der Phenyl-Einfachbindungen sind nicht kleiner als 24,81 kcal/mol, was es möglich macht die Rotamere bei Raumtemperatur zu trennen und getrennt zu untersuchen. Die Synthese stellte sich über die geplanten Wege jedoch also nicht zielführend heraus, weswegen ein alternatives Substitutionsmuster angestrebt wurde. Dazu wurde die Sterik der *ortho*-Positionen reduziert. Hierbei wurden die Methyl Gruppen entfernt und die Methoxy Gruppen beibehalten. Um diesen sterischen Verlust auszugleichen wurde eine olefinische Methyl Gruppe durch eine *tert*-Butyl Gruppe substituiert. Die Synthese konnte erfolgreich durchgeführt werden stellte sich jedoch, wie die quantenchemischen Rechnungen ebenfalls zeigten, nicht als zielführend heraus, nachdem die geringste Rotationsbarriere bei 18,47 kcal/mol lag. Dies entspricht einer Halbwertszeit von 4,4 Sekunden bei 25 °C. Die Rotamere können somit bei Standardbedingungen nicht getrennt werden.

Tabelle 26: Berechnete DFT Energien und freie Enthalpien für Schalter **52**

	$E_0$ [H]	$G_0$ [H]	$\Delta G_0$ [H]	$\Delta G_0$ [kcal/mol]
<i>E-syn</i>	-966,655656885	-966,288968	0,001805	1,13
<i>E-anti</i>	-966,655332915	-966,28867	0,002103	1,32
<i>Z-syn</i>	-966,65428103	-966,288372	0,002401	1,51
<i>Z-anti</i>	-966,657071094	-966,290773	0	0
TS 1	-966,6294245	-966,258942	0,02943	18,47
TS 2	-966,623289817	-966,252052	0,03632	22,79
TS 3	-966,604470703	-966,234332	0,05404	33,91
TS 4	-966,605566009	-966,235606	0,052766	33,11
TS 5	-966,621694397	-966,251425	0,037245	23,37
TS 6	-966,615159983	-966,24438	0,04429	27,79
TS 7	-966,602205905	-966,231135	0,057535	36,10
TS 8	-966,60338247	-966,232739	0,055931	35,10

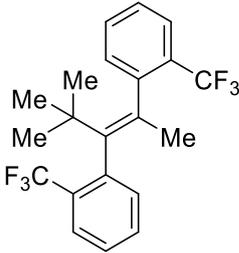
Nachdem für Stilben **52** die Sterik zu drastisch gesenkt wurde, wurden für einen weiteren Ansatz die Methyl-Gruppen erneut eingeführt. Hierdurch kann die Rotationsbarriere laut den Berechnungen erneut deutlich erhöht werden, was jedoch zu Ungunsten der Synthetisierbarkeit geschah. Demnach konnte auch Stilben **78** auf dem ausgearbeiteten Weg nicht synthetisiert werden.

Tabelle 27: Berechnete DFT Energien und freie Enthalpien für Schalter **78**

	$E_0$ [H]	$G_0$ [H]	$\Delta G_0$ [H]	$\Delta G_0$ [kcal/mol]
<i>E-syn</i>	-1005,99512489	-1005,602206	0,002485	1,56
<i>E-anti</i>	-1005,99609622	-1005,604281	0,00041	0,26
<i>Z-syn</i>	-1005,99517791	-1005,60252	0,002171	1,36
<i>Z-anti</i>	-1005,99765697	-1005,604691	0	0
TS 1	-1005,9352105	-1005,537271	0,065249	40,94
TS 2	-1005,93618435	-1005,539192	0,063328	39,74
TS 3	-1005,93974190	-1005,543151	0,059369	37,25
TS 4	-1005,94635477	-1005,550379	0,052141	32,72
TS 5	-1005,91740655	-1005,520685	0,081521	55,16
TS 6	-1005,92539605	-1005,527341	0,074865	47,00
TS 7	-1005,93981438	-1005,543382	0,058824	36,91
TS 8	-1005,943207	-1005,547424	0,054782	34,38

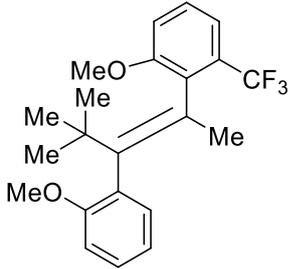
Um die Sterik etwas zu erniedrigen wurde eine *ortho*-Substitution durch jeweils eine  $\text{CF}_3$  Gruppe an den Arylen angestrebt. Die niedrigste berechnete Barriere lag in einem Bereich in dem es möglich wäre, die Rotamere zu trennen oder zumindest eines der Rotamere zu akkumulieren. Der elektronenarme Aromat machte jedoch eine Kreuzkupplung unmöglich.

Tabelle 28: Berechnete DFT Energien und freie Enthalpien für Schalter **62**

	$E_0$ [H]	$G_0$ [H]	$\Delta G_0$ [H]	$\Delta G_0$ [kcal/mol]
<i>E-syn</i>	-1411,82913441	-1411,520027	0,001282	0,80
<i>E-anti</i>	-1411,82903673	-1411,521309	0	0
<i>Z-syn</i>	-1411,82377345	-1411,514621	0,006688	4,20
<i>Z-anti</i>	-1411,82878862	-1411,520872	0,000437	0,27
TS 1	-1411,79031262	-1411,478264	0,036357	22,81
TS 2	-1411,77218478	-1411,457851	0,05677	35,62
TS 3	-1411,75542353	-1411,441877	0,072744	45,65
TS 4	-1411,7514153	-1411,438118	0,076503	48,00
TS 5	-1411,78307074	-1411,471207	0,04882	30,64
TS 6	-1411,75193424	-1411,438551	0,081476	51,13
TS 7	-1411,75178884	-1411,439152	0,080875	50,75
TS 8	-1411,74771012	-1411,431997	0,08803	55,24

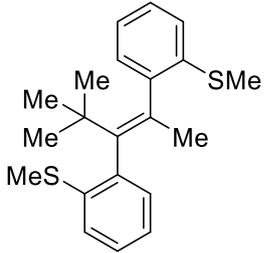
Im nächsten Planungsschritt wurde die Elektronendichte am zu kuppelnden Aromaten wieder vergrößert um die Effizienz der *Suzuki Kupplung* zu erhöhen. Da die doppelte Substitution des Diboronsäureesters mit dem entsprechenden Aryl-Bromid nicht möglich war, wurde eine nicht symmetrische Substitution mit einem einfach *ortho*-Methoxy substituierten Aryl-Bromid und dem Aryl-Bromid **63** betrachtet. Es ergaben sich für Stilben **67** hohe berechnete Barrieren, womit eine Untersuchung ausgezeichnet durchführbar wäre. Die Synthese lieferte jedoch nicht das gewollte Produkt, weswegen die Synthese nicht weiterverfolgt wurde.

Tabelle 29: Berechnete DFT Energien und freie Enthalpien für Schalter **67**

	$E_0$ [H]	$G_0$ [H]	$\Delta G_0$ [H]	$\Delta G_0$ [kcal/mol]
<i>E-syn</i>	-1065,92941805	-1065,57134	0,001999	1,25
<i>E-anti</i>	-1065,92816345	-1065,570566	0,002773	1,74
<i>Z-syn</i>	-1065,92941232	-1065,571884	0,001455	0,91
<i>Z-anti</i>	-1065,92954627	-1065,573339	0	0
TS 1	-1065,88343099	-1065,521728	0,050156	31,47
TS 2	-1065,88152744	-1065,520715	0,051169	32,11
TS 3	-1065,87513935	-1065,51416	0,057724	36,22
TS 4	-1065,87742161	-1065,517066	0,054818	34,40
TS 5	-1065,87476066	-1065,512723	0,057843	36,30
TS 6	-1065,87473031	-1065,513913	0,056653	35,55
TS 7	-1065,87830244	-1065,516467	0,054099	33,95
TS 8	-1065,87784008	-1065,516612	0,053954	33,86

Abschließend wurde in eine *ortho*-Substitution mit Methylsulfid Gruppen statt Methoxy Gruppen in Betracht gezogen. Eine Synthese schien mit den gewählten Bedingungen durchführbar und bot zudem postmodifikatorische Möglichkeiten einer Oxidation der jeweiligen Schwefel-Substituenten.

Tabelle 30: Berechnete DFT Energien und freie Enthalpien für Schalter **74**

	$E_0$ [H]	$G_0$ [H]	$\Delta G_0$ [H]	$\Delta G_0$ [kcal/mol]
<i>E-syn</i>	-1612,63435884	-1612,276847	0,000449	0,28
<i>E-anti</i>	-1612,63397735	-1612,276651	0,000645	0,40
<i>Z-syn</i>	-1612,62962007	-1612,273048	0,004248	2,67
<i>Z-anti</i>	-1612,63456819	-1612,277296	0	0
TS 1	-1612,59882514	-1612,237685	0,035363	22,19
TS 2	-1612,58472995	-1612,223355	0,049693	31,18
TS 3	-1612,56726806	-1612,206258	0,06679	41,91
TS 4	-1612,56963541	-1612,208706	0,064342	40,38
TS 5	-1612,59151983	-1612,230435	0,046216	29,00
TS 6	-1612,57296746	-1612,211289	0,065362	41,01
TS 7	-1612,55914162	-1612,199959	0,076692	48,12
TS 8	-1612,56924602	-1612,206761	0,06989	43,86

Die niedrigste quantenchemisch berechnete Atropisomerisierungsbarriere in Derivat **74** beträgt 22,19 kcal/mol was einer Rotationshalbwertszeit von etwa 40 Minuten entspricht. Somit wäre eine Trennung der Rotamere möglich. Zur Veranschaulichung der Rotationen wurden

repräsentativ für Schalter **74** zwei Energiediagramme (Abbildung 134 und Abbildung 135) erstellt.

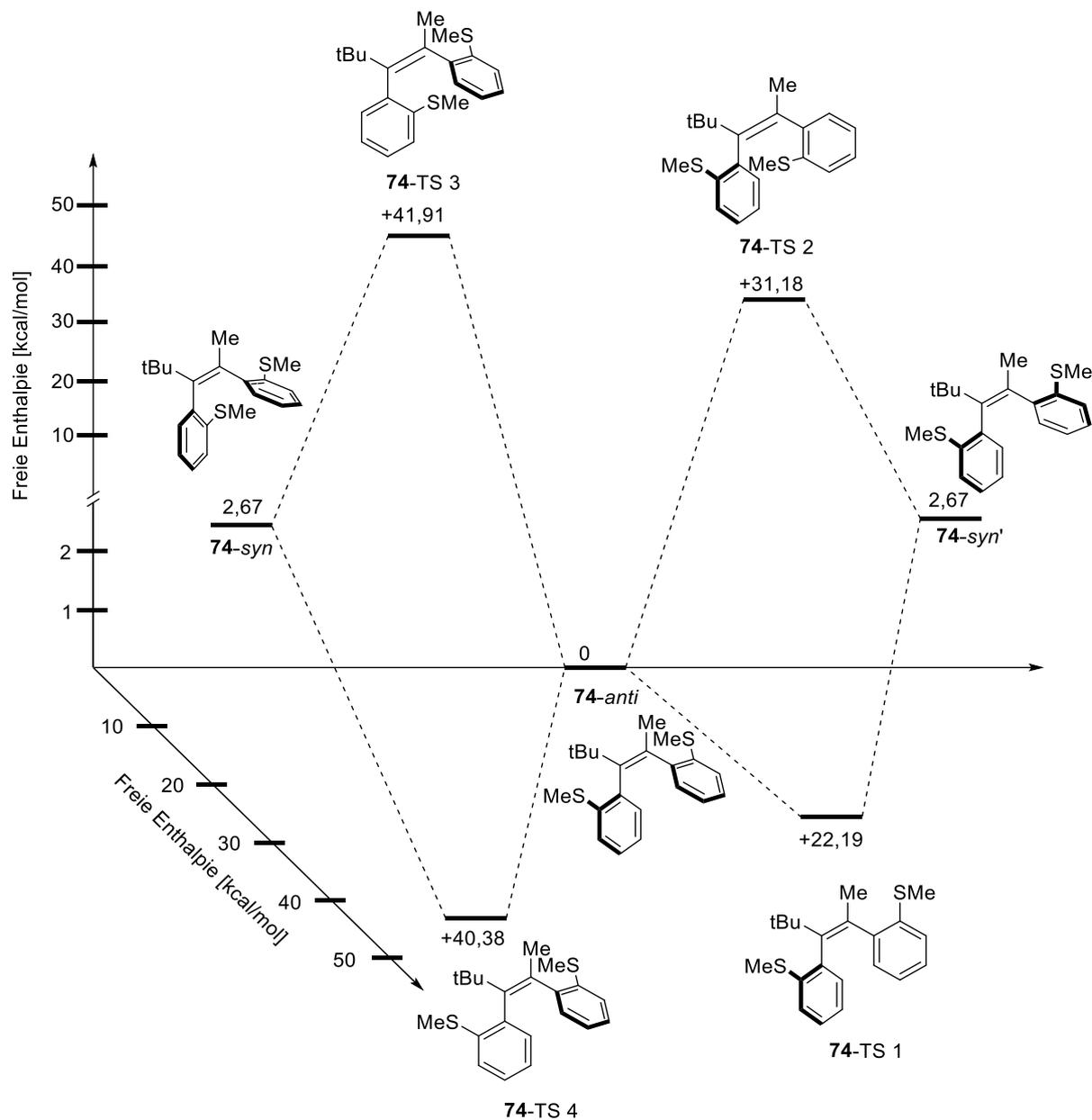


Abbildung 134: Energiediagramm von Schalter **74** für die Minima und Übergangszustände der *Z* Isomere. Die pseudo Dreidimensionalität entsteht durch die Möglichkeiten unterschiedlicher Rotationsrichtungen der Aryl-Reste bei der Rotation. Hierbei kann entweder das Methylsulfid in Richtung Olefin gedreht werden, oder entgegengesetzt. Das in der Abbildung nicht dargestellte *anti'* kann durch adäquate Drehung der Aryle ausgehend von *syn* und *syn'* erreicht werden.

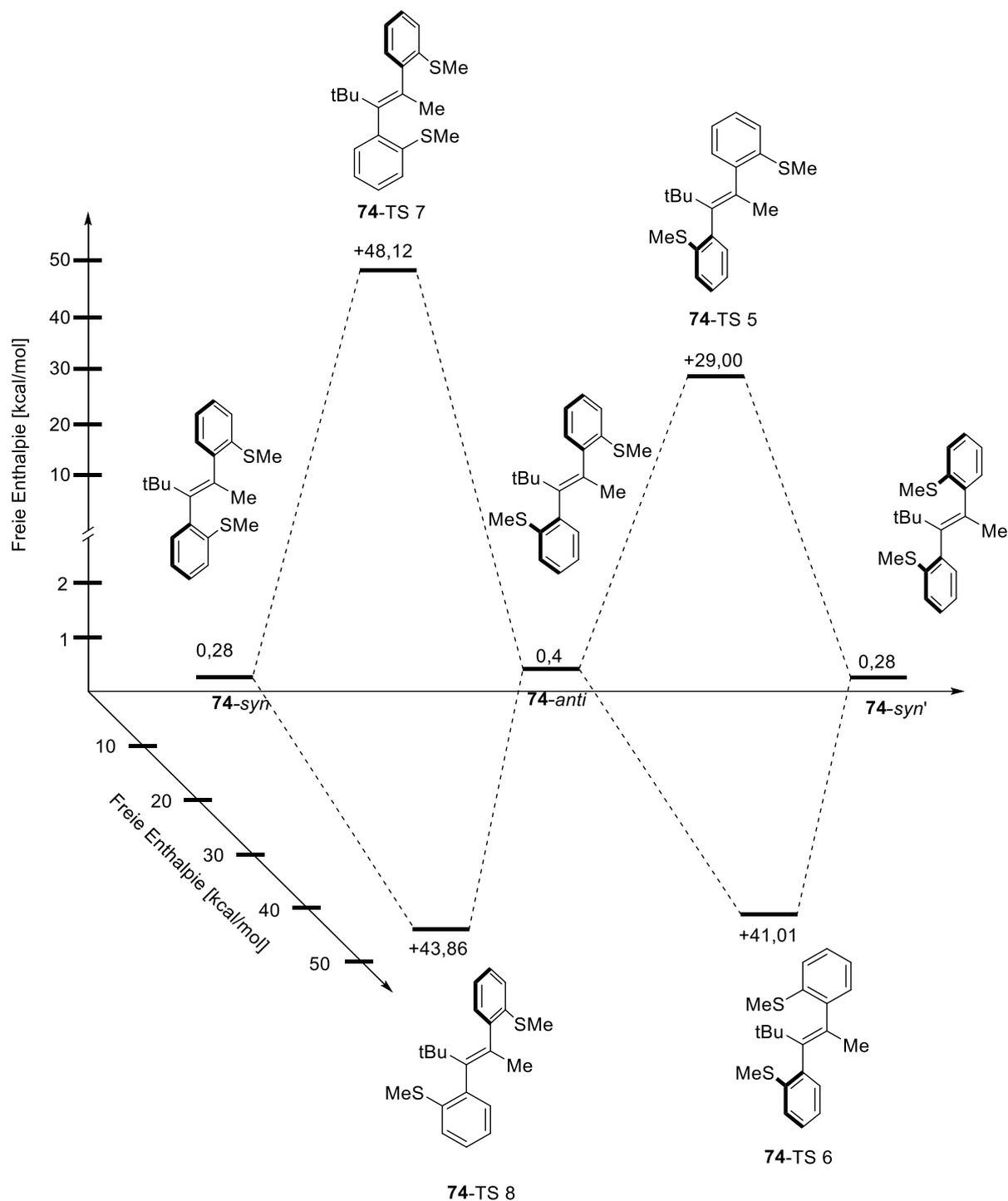


Abbildung 135: Energiediagramm von Schalter **74** für die Minima und Übergangszustände der E-Isomere. Die pseudo Dreidimensionalität entsteht durch die Möglichkeiten unterschiedlicher Rotationsrichtungen der Aryl Reste bei der Rotation. Hierbei kann entweder das Methylsulfid in Richtung Olefin gedreht werden, oder entgegengesetzt. Das in der Abbildung nicht dargestellte *anti'* kann durch adäquate Drehung der Aryle ausgehend von *syn* und *syn'* erreicht werden.

Die kleinste Barriere unter den Atropisomerisierungen von Olefin **74** beträgt 22,19 kcal/mol. Dies entspricht einer Halbwertszeit von **74 syn'** von 66 Minuten bei 20 °C. Dies wäre ausreichend um **74 syn'** isoliert zu untersuchen. Alle anderen Isomere sind bei 20 °C laut den

quantenchemischen Berechnungen über Jahrzehnte bis Jahrtausende stabil, wodurch eine getrennte Untersuchung dieser Isomere keinen limitierenden Faktor darstellt.

## 9.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel, sterisch überfrachtete Stilbene mithilfe einfacher Syntheseschritte darzustellen, stellte sich lange als enorme Herausforderung heraus, da vor allem die Einführung einer Doppelbindung in gespannte Systeme nur sehr umständlich vollzogen werden kann. In diesem Kapitel konnte eine Route ausgearbeitet werden, die die eingeschränkte Synthese solcher Stilbene ermöglicht. Auch wenn die Wahl der Substituenten der Stilbene bislang überschaubar ist, konnte gezeigt werden, dass eine selektive und potentiell sequenzielle *Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplung möglich ist. Eine weitere Möglichkeit diese Synthese zu erweitern oder zu verändern wäre die Veränderung der zu kuppelnden Metallorganyle. Das am häufigsten auftretende Nebenprodukt in den Reaktionen ist entweder eine protodeboronierte Spezies der olefinischen Borsäure(ester)n oder die Homo-Kupplung der Aryle. Versuchsweise könnte die Bildung solcher Nebenprodukte durch die Verwendung von Zinn-Organyle, wie sie innerhalb der *Stille*-Kopplung verwendet werden, umgangen werden. Zudem könnte diese Veränderung ein breiteres Substratspektrum für die Synthese ermöglichen. Hierbei könnte ebenfalls eine sequenzielle Einführung der Aromaten an das Olefin getestet werden, was potentiell eine gezieltere Anpassung experimenteller Parameter ermöglicht.

Der derzeit limitierende Faktor für weitere Untersuchungen ist die Trennbarkeit sowie nachfolgende Analyse der einzelnen Isomere. Zwar konnte von einem der Isomere von **74** eine Kristallstruktur erhalten werden, diese besteht jedoch aus dem Racemat beider Enantiomere. Die Polarität der einzelnen Isomere ist relativ ähnlich, weswegen eine Trennung über HPLC nicht möglich war. Die Enantiomere und Diastereomere der Verbindungen eluieren zu ähnlichen Retentionszeiten, was selbst bei apolaren Laufmitteln (100 % *n*-Heptan) zu keiner Trennung von Isomeren führte. Die in **74** eingeführte Thioether Einheit am Aromaten besitzt das Potential oxidiert zu werden, was zu einer starken Polaritätsänderung des Moleküls führen würde und eventuell eine Trennung via HPLC ermöglichen könnte.

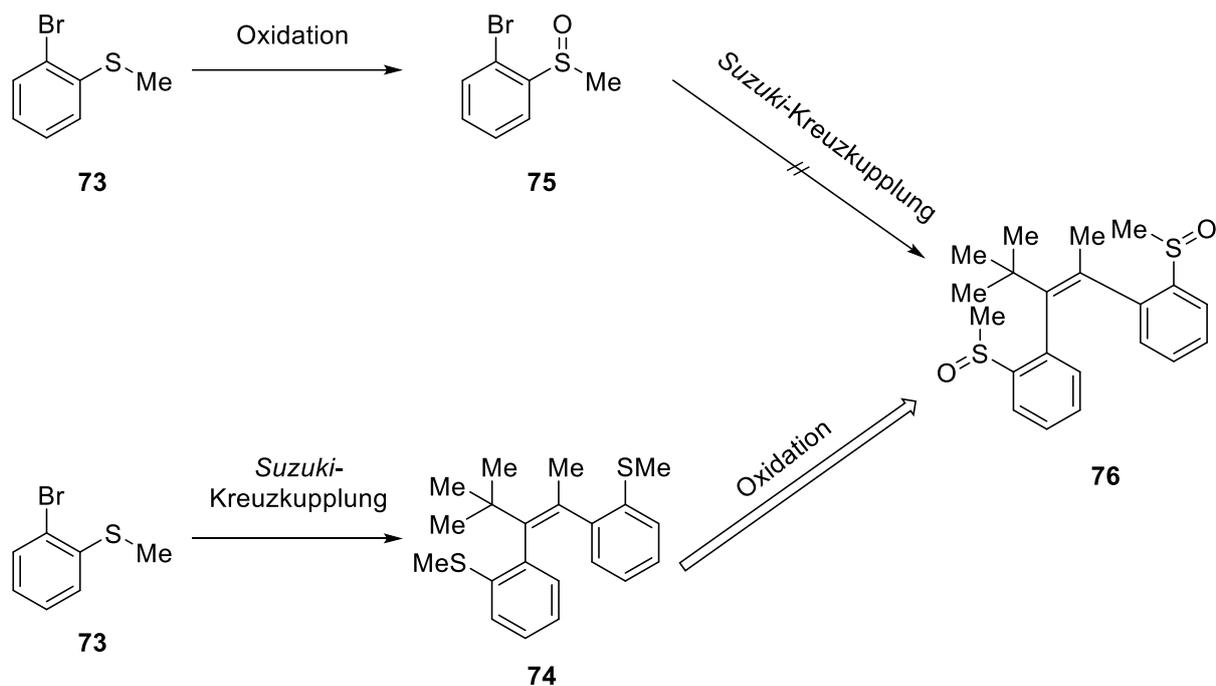


Abbildung 136: Die *Suzuki*-Kreuzkupplung von **75** blieb erfolglos, während eine Kreuzkupplung der unoxidierten Vorstufe von **75**, **73**, mit anschließender Oxidation des Stilbens **74** noch aussteht.

Zusätzlich könnte die Transformation des Thioethers zum Sulfoxid eine Erhöhung der Rotationsbarriere der Aryleinheit begünstigen, was die Analyse ebenfalls vereinfachen würde. Die quantenchemischen Analysemethoden würden potentiell, analog der Kapitel 4 bis 6, eine erfolgreiche Zuordnung von Strukturen und Spektren ermöglichen. Die bereits berechneten thermochemischen Ergebnisse weisen auf eine Übereinstimmung von Theorie und Experiment hin, was noch durch elektronische Anregungsspektren bestätigt werden muss.

Die bisherigen Synthese Ansätze zeigten bereits erste Erfolge weswegen dem nächsten Schritt dieses Projekts, die Untersuchung des Schaltverhaltens und der entstehenden Produkte, nur noch wenig im Wege steht.



## 10 Indirubine

In den letzten Jahren gewann das Feld der indigoiden Farbstoffe und ihrer Anwendung als photoschaltbare Einheiten immer mehr Aufmerksamkeit.<sup>[49-53,115,270]</sup> Die Absorption im teilweise tiefroten Bereich des elektromagnetischen Spektrums<sup>[50,51]</sup> gekoppelt mit Photoisomerisationsquantenausbeuten von bis zu 49 %<sup>[271]</sup> machen sie zu idealen Kandidaten für viele Anwendungen insbesondere biologischer Art (Kapitel 3.2 Seite 30).

Neben Indigo selbst existieren noch fünf weitere Isomere dieses Chromophors (Abbildung 137). Diese Isomere können formal lediglich aus den drei Grundstrukturen Phthalimidin (**I-1**), Indoxyl (**I-2**) und Oxindol (**I-3**) konstruiert werden. Die resultierenden Chromophore absorbieren in einem breiten Bereich von 413 nm (UV-blau) bis 624 nm (rot).

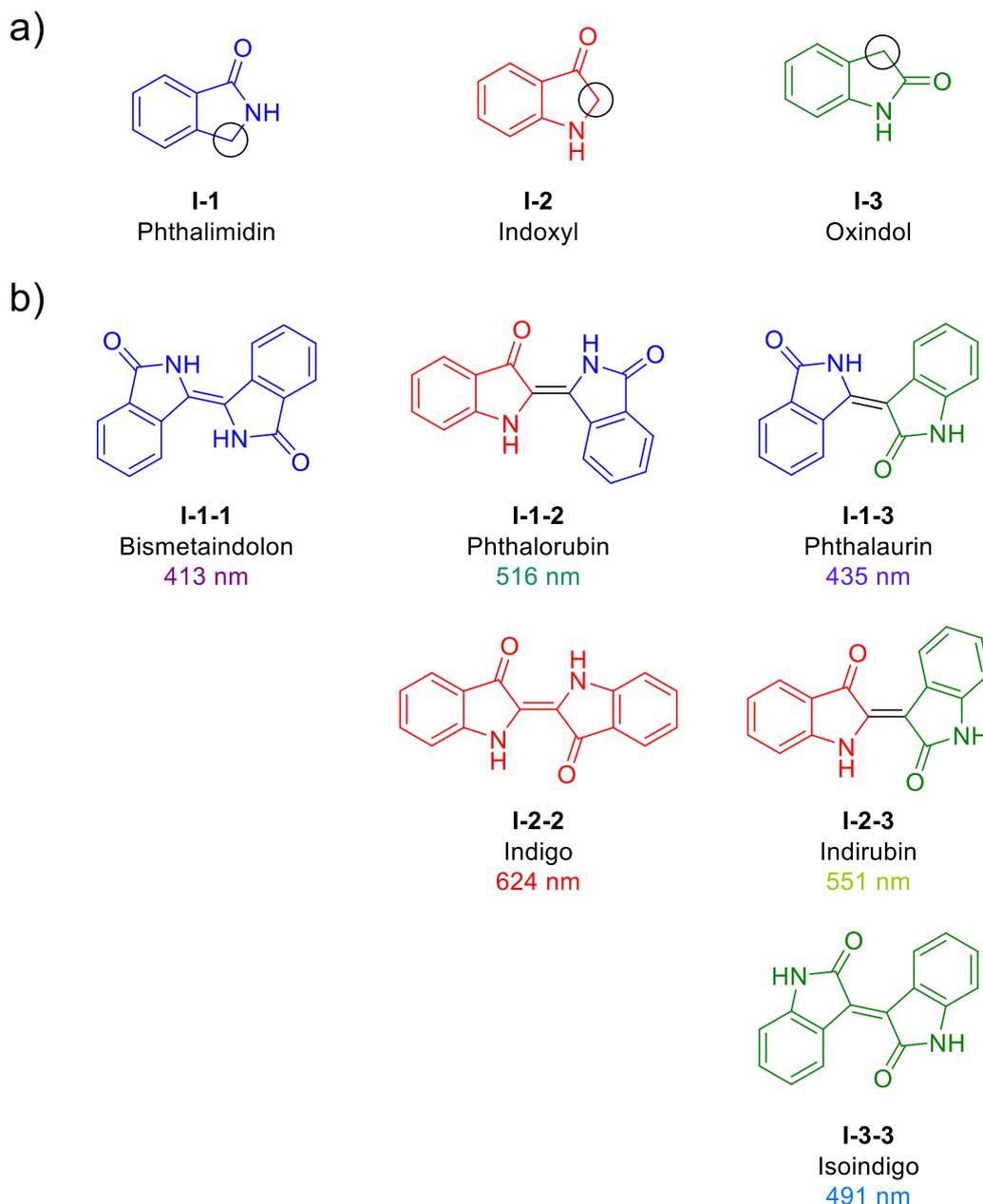
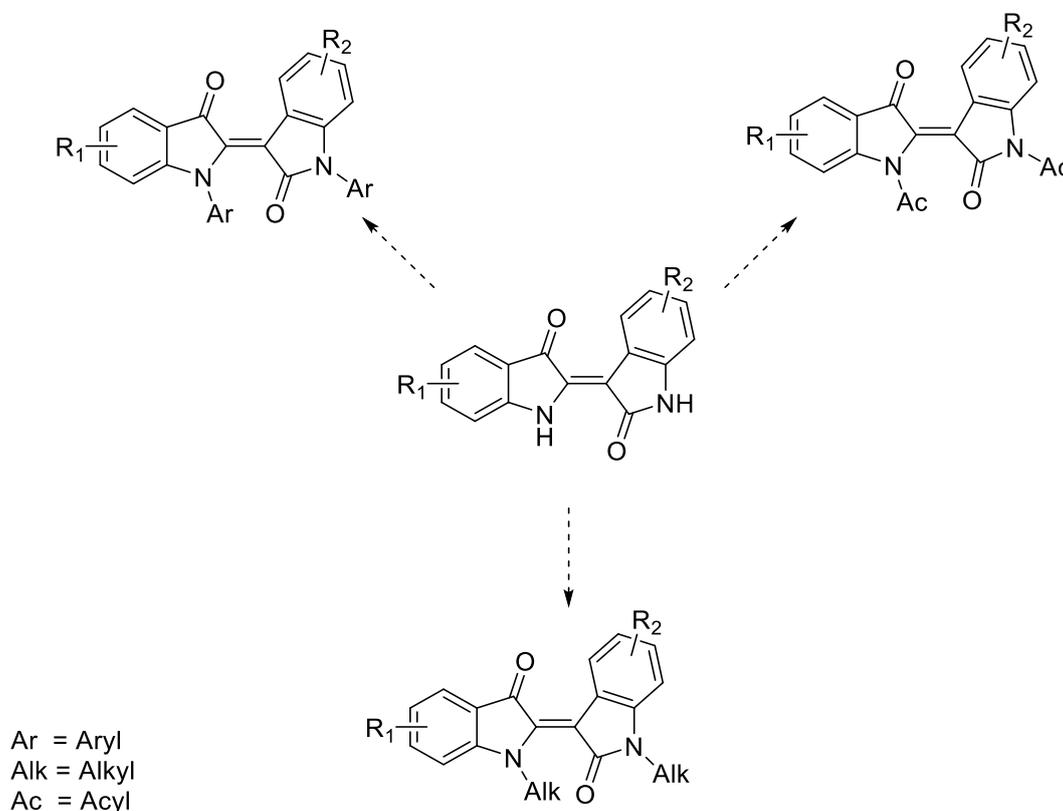


Abbildung 137: Auflistung aller Indigo-Verknüpfungsisomere basierend auf a) den drei Grundbausteinen Phthalimidin (**I-1**), Indoxyl (**I-2**) und Oxindol (**I-3**). Durch Permutation aller Verknüpfungsmöglichkeiten (eingekreiste Methylgruppen) der Grundbausteine **I-1**, **I-2** und **I-3** an den Methylgruppen Kohlenstoff können b) sechs Verknüpfungsisomere des Indigos (Bismetaindolon (**I-1-1**), Phthalarubin (**I-1-2**), Phthalaurin (**I-1-3**), Indigo (**I-2-2**), Indirubin (**I-2-3**) und Isoindigo (**I-3-3**)) konstruiert werden. Die Absorptionsmaxima der Verbindungen sind in der jeweiligen Farbe der Wellenlänge unter den jeweiligen Namen der Verbindungen aufgelistet.<sup>[272]</sup>

Das Indirubin Chromophor ist nach bestem Wissen in Bezug auf dessen Eigenschaften als Photoschalter, in dem die Isomerisierung der zentralen Doppelbindung eine Rolle spielt, noch weitestgehend unerforscht. Deshalb und aufgrund der Rotverschiebung der Absorption des Chromophors sollte Indirubin und einige Derivate intensiv studiert werden.

## 10.1 Zielsetzung und theoretische Hintergründe

Ziel des Projektes war es Indirubin nach Vorbild des Indigo<sup>[50,51]</sup> und Hemiindigo<sup>[53,271]</sup> zu substituieren und die Photoschalter-Eigenschaften des Farbstoffes zu untersuchen.



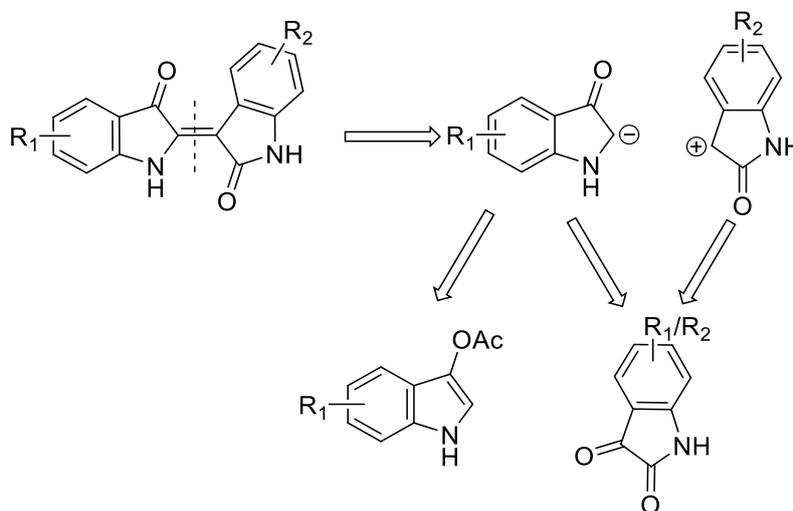
Schema 38: Mögliche in der Literatur beschriebene Substitutionsmuster zur Verbesserung der Photoschaltbarkeit indigoider Farbstoffe.<sup>[50-53]</sup>

Diese Substitutionen umfassen Arylierungen (Ar), Acylierungen (Ac) oder Alkylierungen (Alk, Schema 38). Als indigoider Farbstoff ist zudem zu untersuchen, welche weiteren Substitutionsmuster die Photochromie am stärksten beeinflussen.

(Anmerkung: Die Messung photophysikalischer Eigenschaften synthetisierter Indirubin Derivate erfolgte in Kooperation mit Laura Köttner aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Henry Dube. Ergebnisse des Kapitels wurden mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society. Betreffende Abbildungen sind zusätzlich gekennzeichnet.)

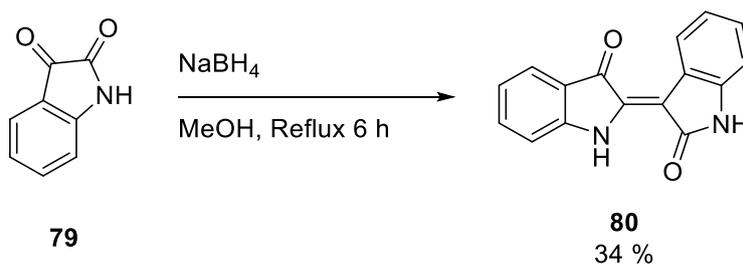
## 10.2 Synthese Indirubin-basierter Photoschalter

Die Synthese von Indirubin kann, retrosynthetisch betrachtet, auf zwei verschiedene Art und Weisen durchgeführt werden (Schema 39)



Schema 39: Retrosynthese von Indirubin zur Erschließung von möglichen Syntheserouten. Die Synthese kann entweder homomolekular aus Isatin oder heteromolekular aus Isatin und Indoxylacetat erfolgen.

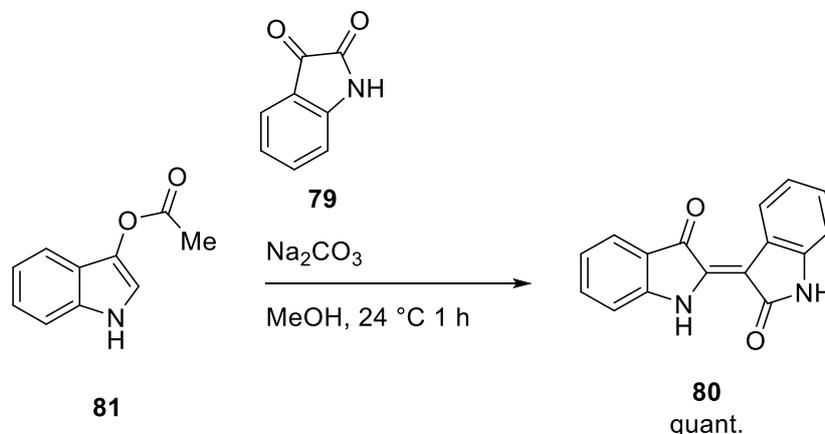
Analog zu Schema 39 lässt sich die Synthese über den Weg der homomolekularen reduktiven Kondensation von Isatin oder heteromolekularen Kondensation von Isatin und Indol durchführen. Da Indoxyl (Indolin-3-on) an Luftsauerstoff schnell zu Indigo reagiert, muss das stabilere Indoxylacetat zur Synthese verwendet werden.



Schema 40: Synthese von Indirubin (**80**) durch reduktive Kondensation von Isatin (**79**) mittels Natriumborhydrid in Methanol nach eine Abwandlung von Wang *et al.*<sup>[273]</sup>

Die Synthese von Indirubin (**80**) nach Schema 40 hat zwar den Vorteil, dass die benötigten Edukte günstig verfügbar sind, liefert jedoch geringe Ausbeuten des Produkts. Dieser Syntheseweg kann vor allem von Vorteil sein, um synthetisch schwer zugängliche Positionen am Indoxyl Abschnitt zu substituieren. Allerdings kann hierdurch nur ein Produkt mit gleichartigen Substituenten an den beiden molekularen Fragmenten erhalten werden

beziehungsweise, falls unterschiedliche Isatine verwendet werden, erfolgt eine statistische Verteilung von Produkten.

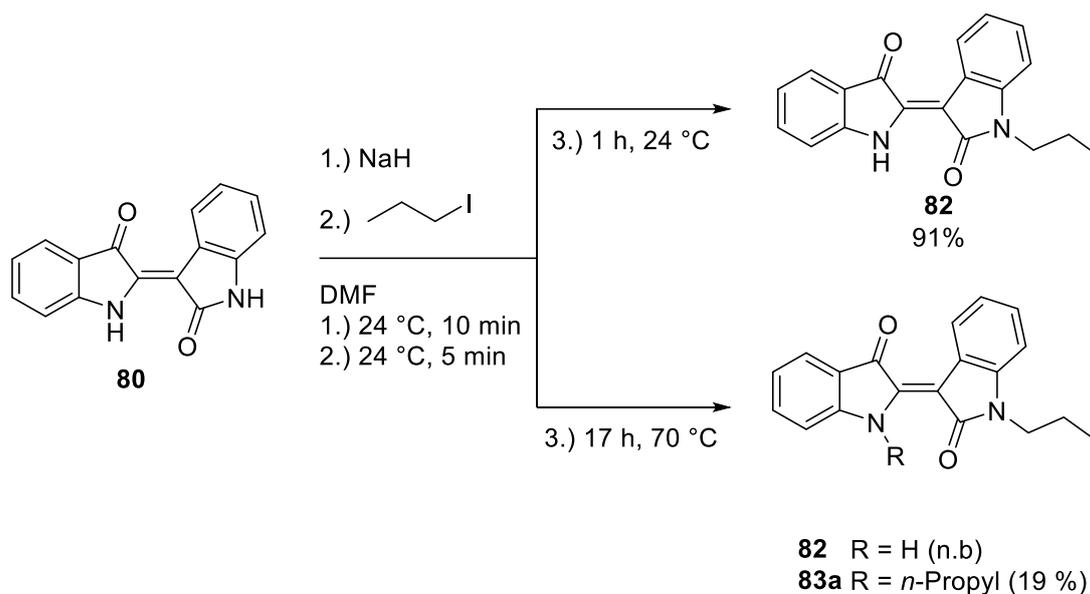


Schema 41: Synthese von Indirubin (**80**) mittels Kondensation von Indoxylacetat (**81**) und Isatin (**79**) unter basischen Bedingungen in Methanol.

Für die Synthese von Indirubin (**80**) nach Schema 41 wurde zwar das, im Vergleich zu Isatin (**79**), kommerziell teurere Indoxylacetat (**81**) verwendet, der Prozess ist jedoch so effizient, dass nach kurzer Zeit ein quantitativer Umsatz zu Indirubin (**80**) zu verzeichnen war. Hierfür war es besonders von Bedeutung, die Lösung der Edukte vor der Zugabe von Natriumcarbonat lange genug mit Argon zu entgasen. Vorteilhaft an dieser Reaktion ist, dass unterschiedlich substituierte Indirubine aus unterschiedlichen Isatinen und Indoxylacetaten synthetisiert werden können.

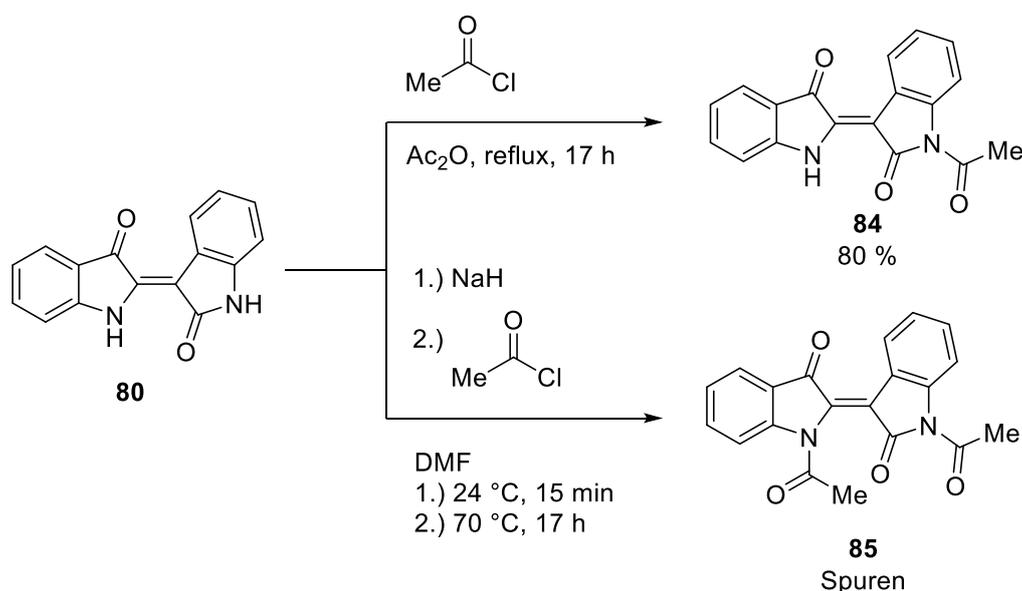
Da das unsubstituierte Indirubin (**80**) bei Standardbedingungen kein Schaltverhalten und nur schlechte Löslichkeit in gängigen Lösemitteln wie chlorierten Alkanen, Ethylacetat oder Toluol aufwies, wurde die Substitution der Stickstoffe am Indirubin untersucht. Dieses Prinzip wurde für eine Vielzahl indigoider Farbstoffe bereits verwirklicht und lieferte teilweise außerordentliche Verbesserungen der photophysikalischen Eigenschaften der alkylierten Verbindungen.<sup>[50–53]</sup>

Unter den getesteten Substituenten befanden sich aromatische sowie *n*-Propyl und Acyl-Reste.



Schema 42: Bedingungen für die einfache und zweifache *n*-Propylierung von Indirubin (**80**) zu Indirubin **82** und **83a**.

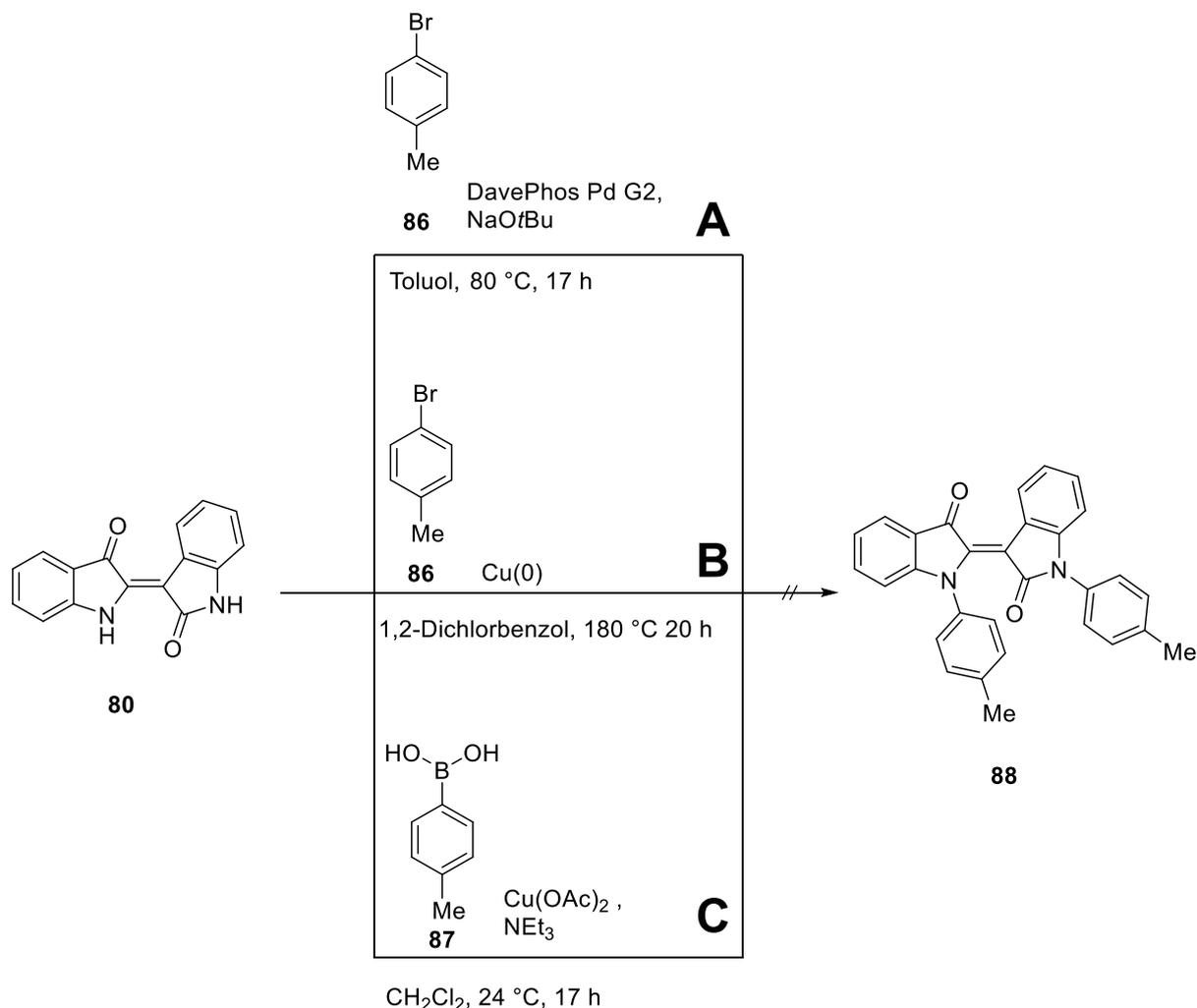
Während Indigo unter recht milden Bedingungen zweifach alkyliert werden kann,<sup>[50]</sup> erfolgte die zweifache Propylierung von Indirubin (**80**) erst bei höheren Temperaturen. Als Nebenprodukt der Reaktion entsteht zudem weiterhin das einfach alkylierte Indirubin **82**. Für die Trennung der einfach und zweifach propylierten Verbindungen **82** und **83a** wurde Umkehrphasen HPLC (SiO<sub>2</sub> – C18; MeCN:H<sub>2</sub>O = 60:40; 10 mL/min) als Methode verwendet.



Schema 43: Bedingungen für die einfache und zweifache Acylierung von Indirubin (**80**) zu Indirubin **84** und **85**. Indirubin **85** konnte nur in Spuren nachgewiesen werden.

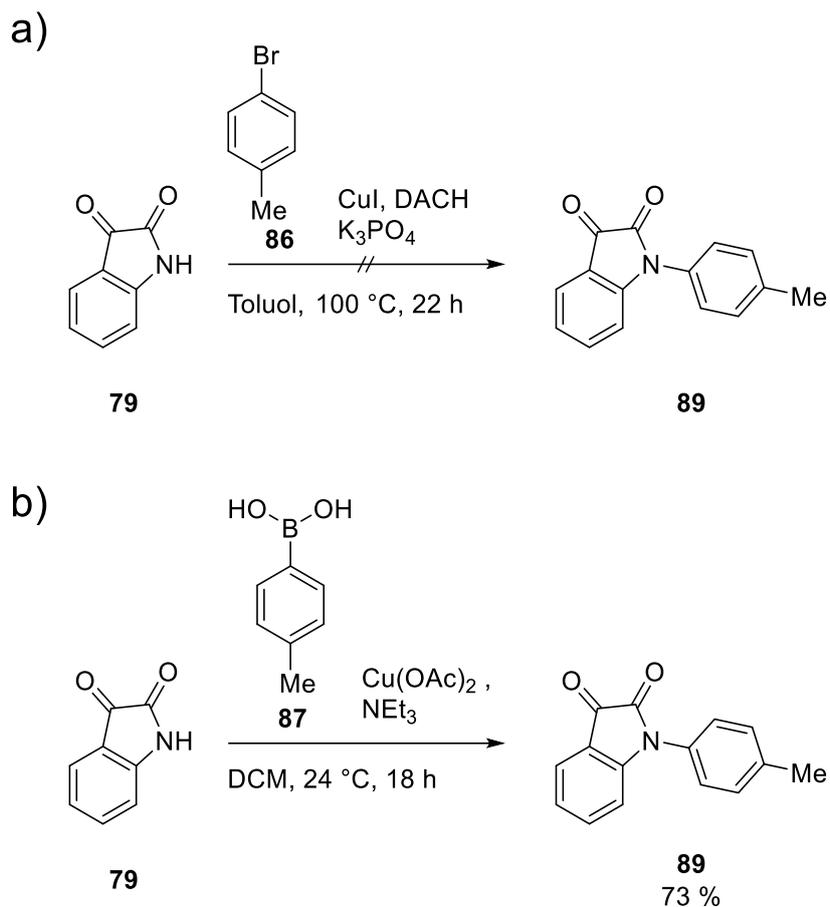
Die Synthese der Indirubine **84** und vor allem **85** stellte eine größere Herausforderung dar, da auch bei hohen Temperaturen nur die einfache Acylierung zu Indirubin **84** erfolgte. Das

zweifach acylierte Derivat **85** konnte zwar mittels GC/MS nachgewiesen, jedoch nicht isoliert werden.



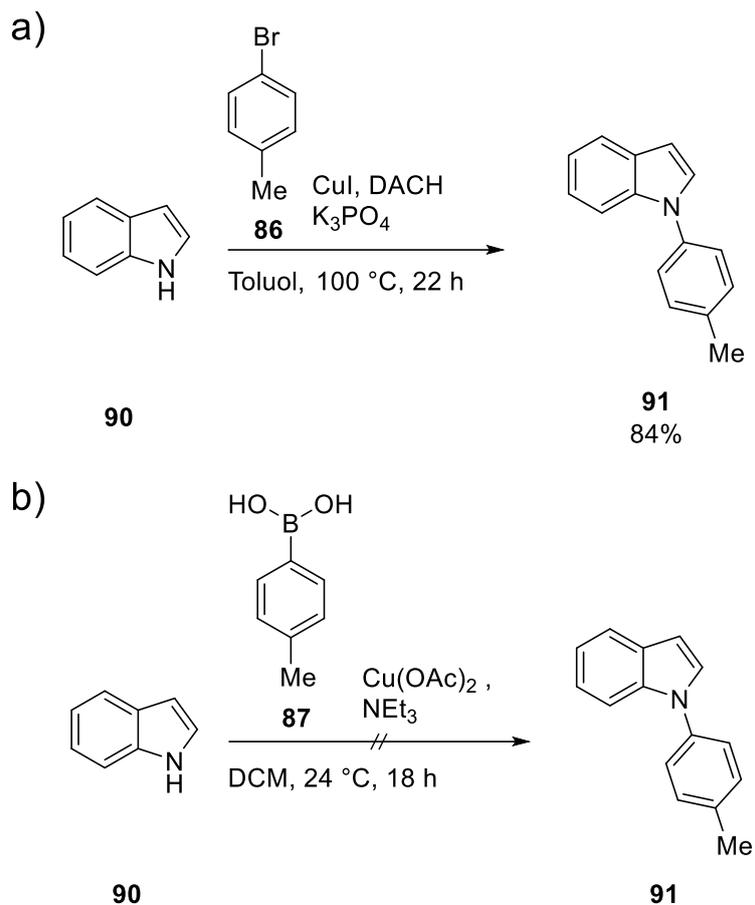
Schema 44: Getestete Synthesestrategien für die Arylierung von Indirubin (**80**) zum doppelt *p*-Toluyyl substituierten Indirubin **88**. Syntheseroute **A** entspricht einer *Buchwald-Hartwig* Kreuzkupplung.<sup>[53,271]</sup> Syntheseroute **B** verläuft nach einer *Ullmann*-Typ Reaktion.<sup>[51]</sup> Syntheseroute **C** entspricht einer in der Literatur beschriebenen *Chan-Lam* Kreuzkupplung.<sup>[50]</sup>

Die getesteten Syntheserouten **A**,<sup>[53]</sup> **B**<sup>[51]</sup> und **C**<sup>[50]</sup> wurden bereits für die Arylierung indigoider Farbstoffe verwendet und zeigten dort Vielseitigkeit bei der Wahl der Substituenten am Aromaten. Für Indirubin **88** erzielte jedoch keine der drei Synthesen ein positives Ergebnis. Im Fall der Syntheserouten **A** und **B** zersetzten sich die Verbindungen im Laufe der Reaktion zersetzten und bei Syntheseroute **C** trat keine Reaktion ein, die Edukte konnten zurückgewonnen werden. Aus den genannten Gründen wurde eine alternative Route zur Synthese der Verbindung **88** ausgearbeitet.



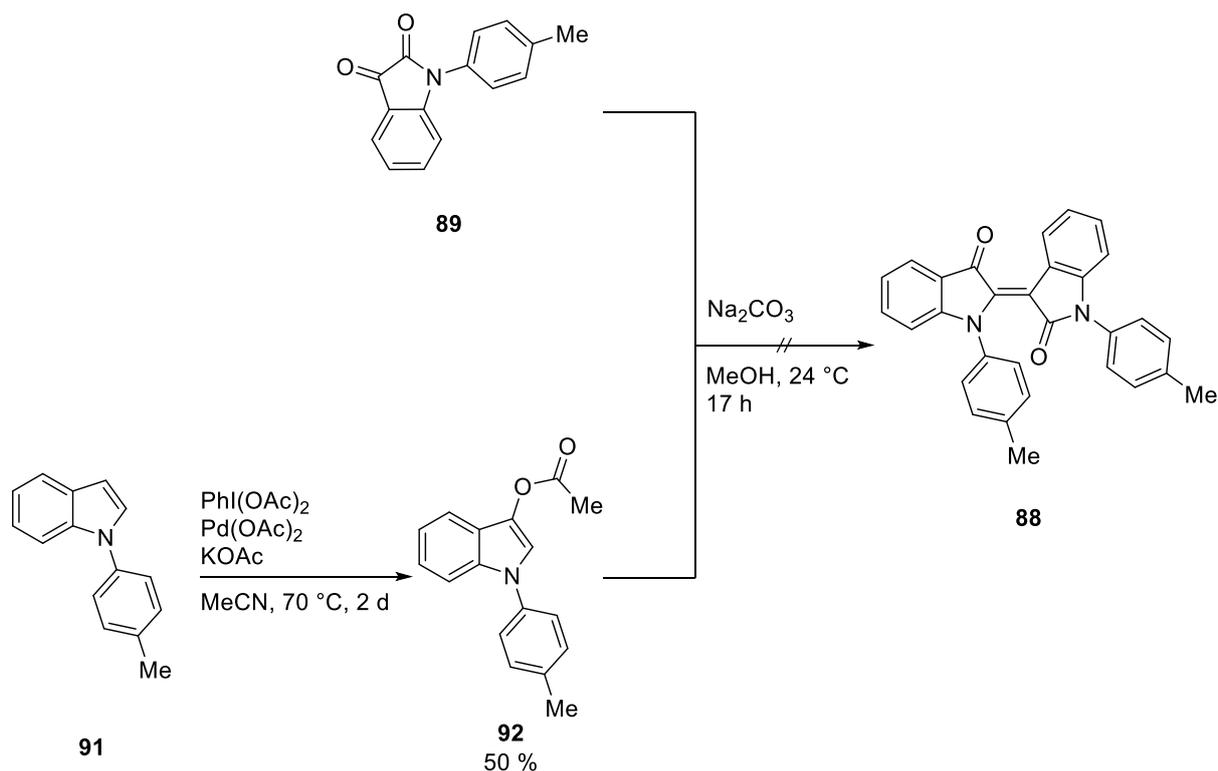
Schema 45: Getestete Synthesestrategien für die Arylierung von Isatin **79** zum *p*-Toluidyl substituierten Isatin **89** über entweder a) eine *Ullman*-Reaktion oder b) *Chan-Lam* Kreuzkupplung.

Im ersten Schritt der Synthese sollte Isatin am Stickstoff mit *p*-Toluol substituiert werden. Hierbei wurden zwei bekannte Methoden verwendet (Schema 45), wovon jedoch nur durch die *Chan-Lam* Kreuzkupplungsvariante (Route b) Schema 45) erfolgreich das Produkt **89** synthetisiert werden konnte.



Schema 46: Getestete Synthesestrategien für die Arylierung von Indol (**90**) zum *p*-Toluidyl substituierten Indol **91** über a) eine *Ullmann*-Reaktion oder b) eine *Chan-Lam* Kreuzkupplung.

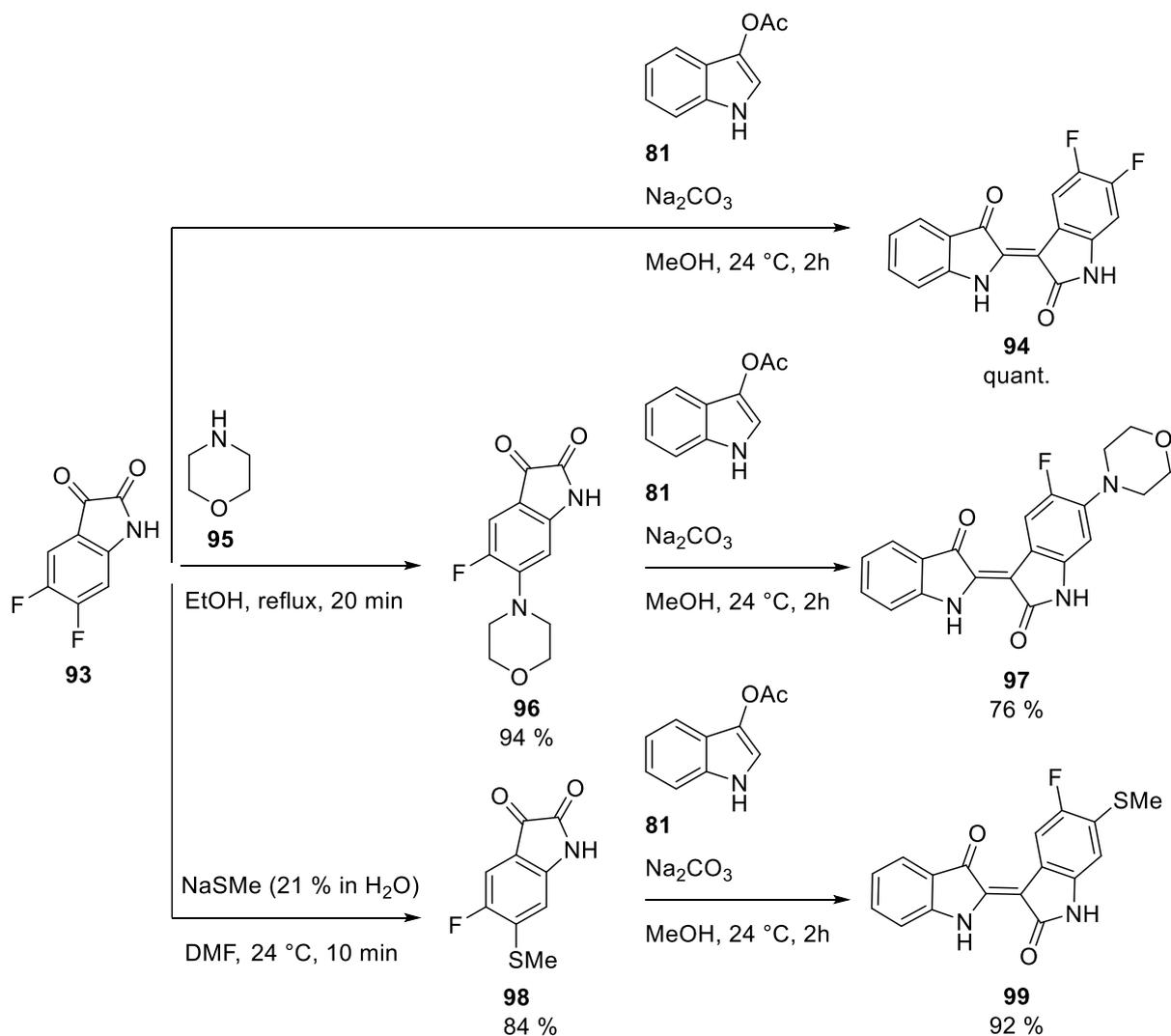
Anders als bei der Synthese des Isatins **89** konnte das Indol **91** nicht über eine *Chan-Lam* Kupplung (Weg b) Schema 46) synthetisiert werden. In diesem Fall gelang die Synthese nur über eine *Ullmann*-Reaktion (Route a) Schema 46).



Schema 47: Kondensationsschema der arylierten Bausteine **89** und **92** zu Indirubin **88**. Der arylierte Indoxylacetat Baustein **92** wurde über eine in der Literatur beschriebene Reaktion zur Acetylierung von Indolen synthetisiert.<sup>[271]</sup>

Um die arylierten Bausteine **89** und **92** analog zu Schema 41 kondensieren zu können, musste das arylierte Indol **91** zunächst in das Indoxylacetat **92** überführt werden. Im Anschluss wurde die Kondensation der Bausteine **89** und **92** unter basischen Bedingungen getestet, was jedoch erneut zu keinem positiven Ergebnis führte.

Da bis auf die *n*-Propylierung mit keiner anderen getesteten Substitutionen am Stickstoff ein erfolgreiches Ergebnis erzielt werden konnte, wurde eine andere Derivatisierung der Indirubin Farbstoffe angestrebt. Hierbei sollten die Isatin Abschnitte derivatisiert werden. Für diesen Schritt wurde sich eines kommerziell erhältlichen 5,6-difluoriertem Isatin **93** bedient, welches unverändert zur Kondensation eingesetzt werden konnte. Zudem konnte die Struktur von Isatin **93** durch nukleophile Substitution am 5-Fluor elektronisch durch ein Amin verändert werden (Schema 48).



Schema 48: Synthesen der Indirubin Derivate **94**, **97** und **99** durch Kondensation der Isatine **93**, **96** und **98** je mit Indoxylacetat **81**. Isatine **96** und **98** konnten jeweils aus Isatin **93** durch nukleophile Substitution am Aromaten mit Morpholin (**95**) beziehungsweise Natriumthiomethanolat erhalten werden.

Durch Kondensation der jeweiligen Isatine **93**, **96** und **98** mit Indoxylacetat **81** konnten die Indirubine **94**, **97** und **99** synthetisiert werden. Von Indirubin **97** konnte zudem eine Kristallstruktur erhalten werden.

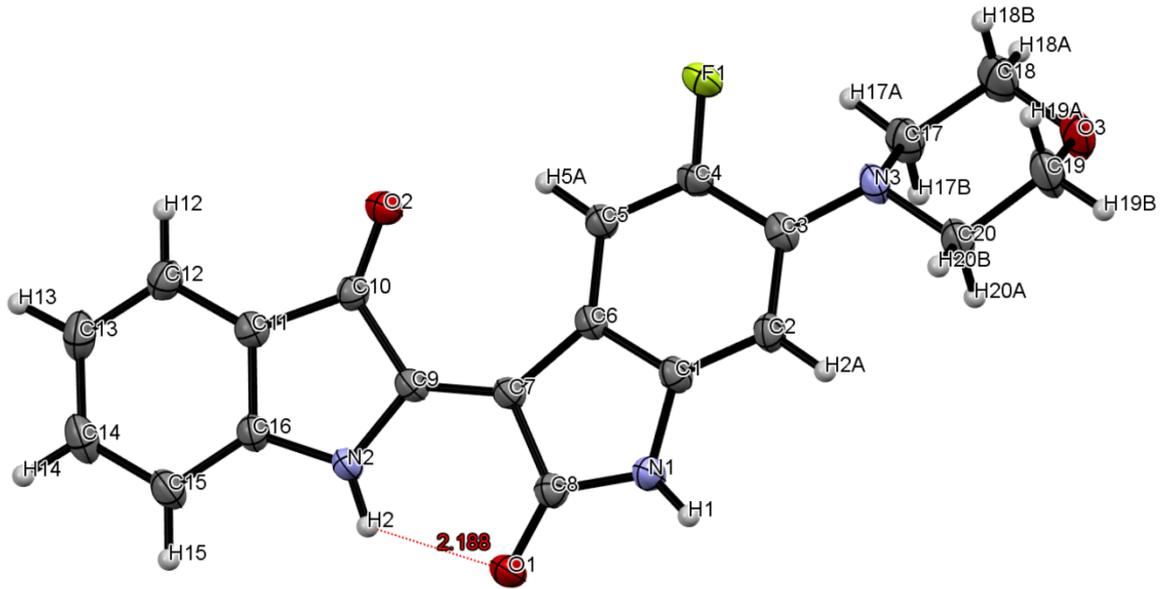
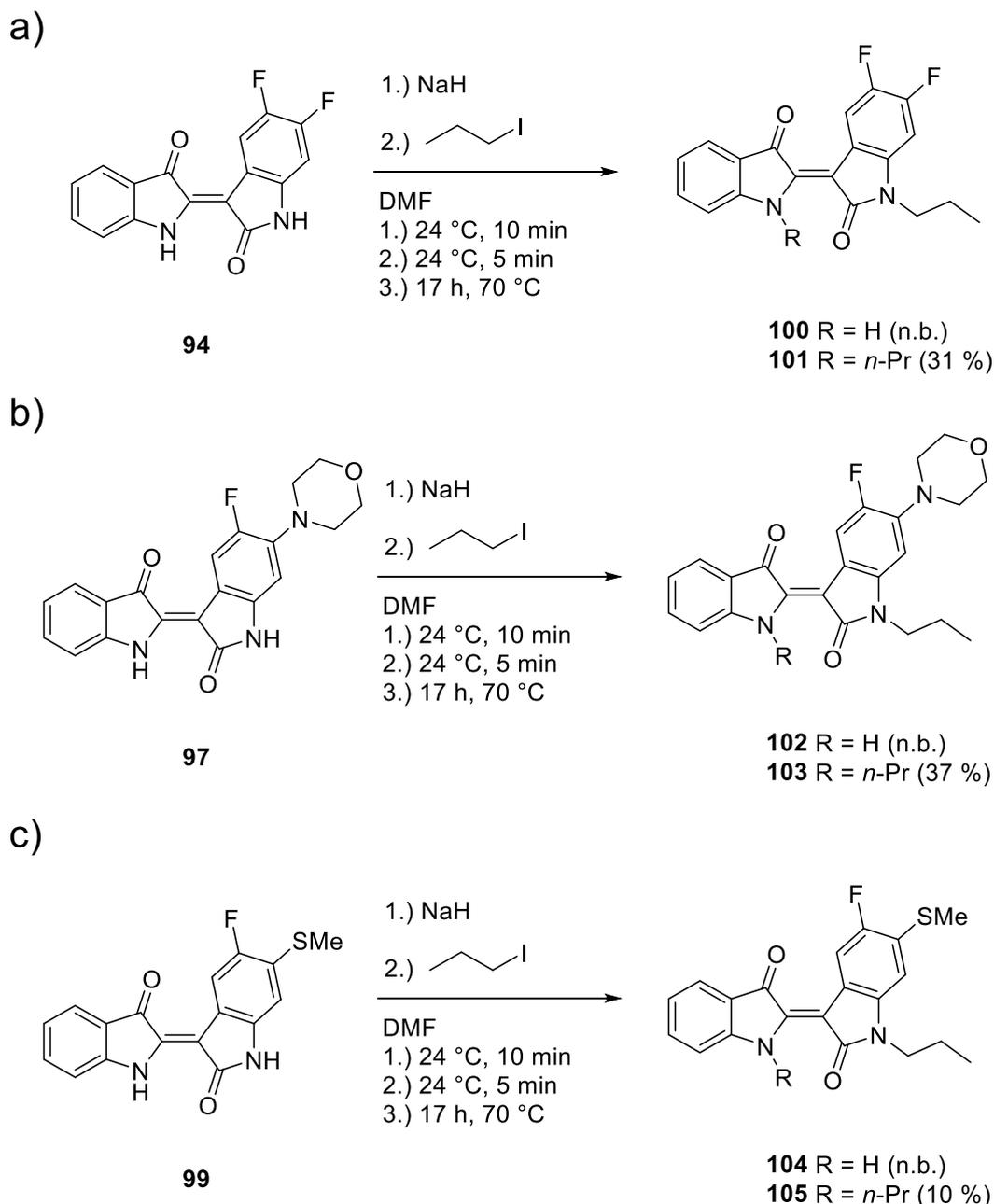


Abbildung 138: Struktur von Indirubin **97** im kristallinen Zustand. Die Ellipsoide zeigen eine 50 %ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit der jeweiligen Atome an. Zusätzlich ist eine potentielle intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen H2 und O1 markiert (rot).

Wie Abbildung 138 zeigt, besteht bei Indirubin **97** eine für diese Stoffgruppe repräsentative intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Indol Stickstoff-H und dem Isatin Sauerstoff.

Ähnlich dem Indirubin **78** zeigen die Indirubine **94**, **97** und **99** ebenfalls schlechte Löslichkeiten in Lösemitteln wie Dichlormethan, Ethylacetat oder Toluol.



Schema 49: Bedingungen für die einfache und zweifache Propylierung von a) Indirubin **94** zu Indirubin **100** und **101**, b) Indirubin **97** zu Indirubin **102** und **103** sowie c) Indirubin **99** zu Indirubin **104** und **105**.

Die synthetisierten Indirubine **101**, **103** und **105** konnten analog Schema 42 zweifach *n*-propyliert werden. Kritische Punkte bei der Synthese waren weiterhin die geringe Ausbeute und die Abtrennung der einfach propylierten Spezies **100**, **102** und **104**, die als Nebenprodukt entstanden. Auch die jeweiligen Nebenprodukte zeigten bei Standardbedingungen kein Schaltverhalten. Eine selektive Alkylierung des Indoxyl Stickstoffs konnte nicht erreicht werden, sodass ein Schaltverhalten erst bei Substitution beider Stickstoffe zu beobachten war. Von den Indirubinen **100** bis **103** konnten zusätzlich Kristallstrukturen erhalten werden.

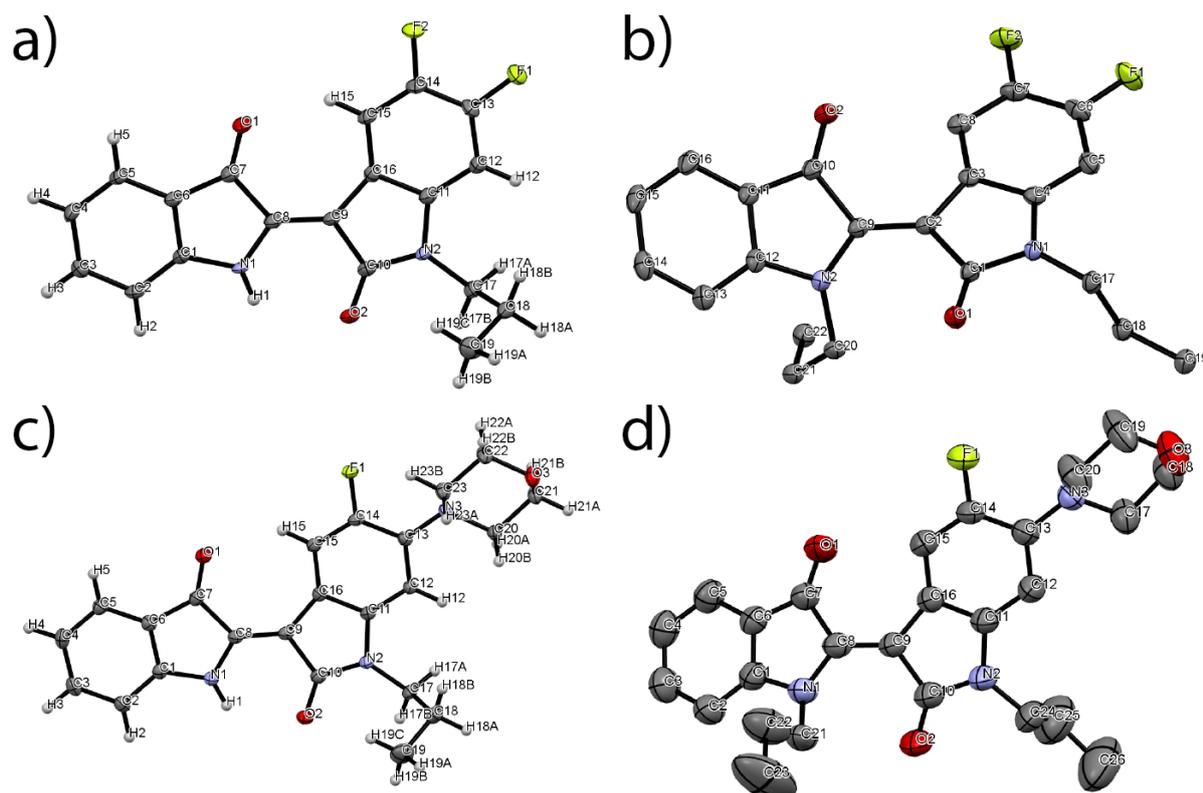
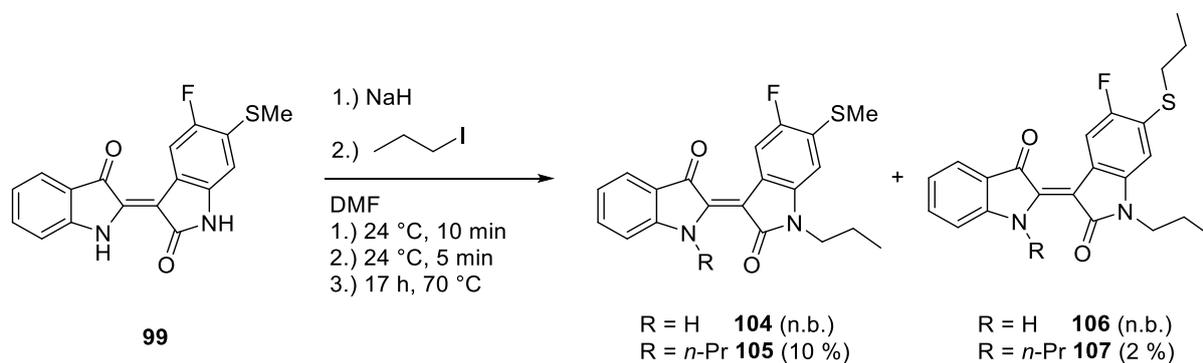


Abbildung 139: Strukturen der Indirubine a) **100**, b) **101**, c) **102** und d) **103** im kristallinen Zustand. Die Ellipsoide geben die 50%ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit der jeweiligen Atome an. Wasserstoffe wurden aus Gründen der Übersicht in b) und d) nicht gezeigt.

Auffälligerweise konnte bei der Aufreinigung der Produkte aus Reaktion c) Schema 49 ein weiteres Farbstoff-Paar isoliert werden, welches einen geringer polaren Elutionscharakter als die Zielstrukturen aufwies. Hierbei handelte es sich um jeweils *n*-propylierte Thioether Derivate der Indirubine **104** und **105** (s. Schema 50).



Schema 50: Bei der Alkylierung von **99** konnte neben den an den Stickstoffen propylierten Indirubinen **104** und **105** ein *n*-propyliertes Thioether Derivat Paar **106** und **107** erhalten werden.

Die Strukturauflösung erfolgte hierbei ebenfalls über Einkristall-Röntgendiffraktometrie die bei beiden Produkten separat durchgeführt werden konnte.

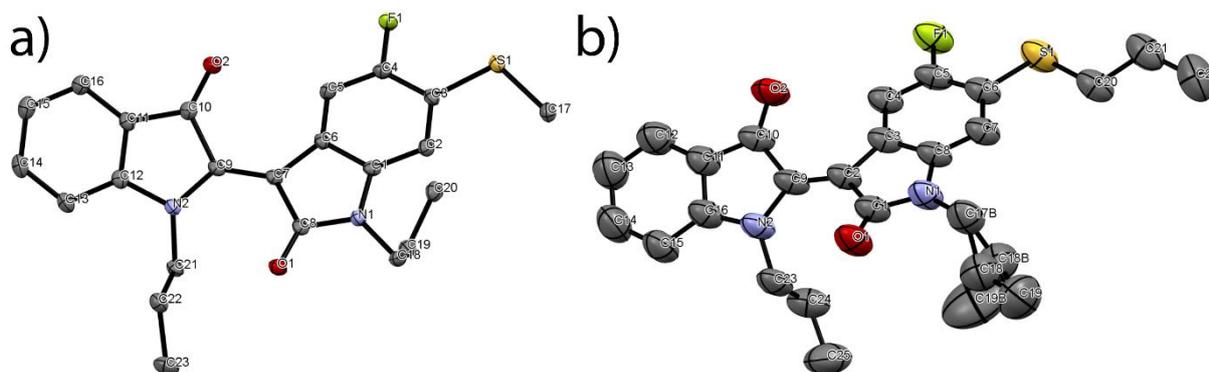
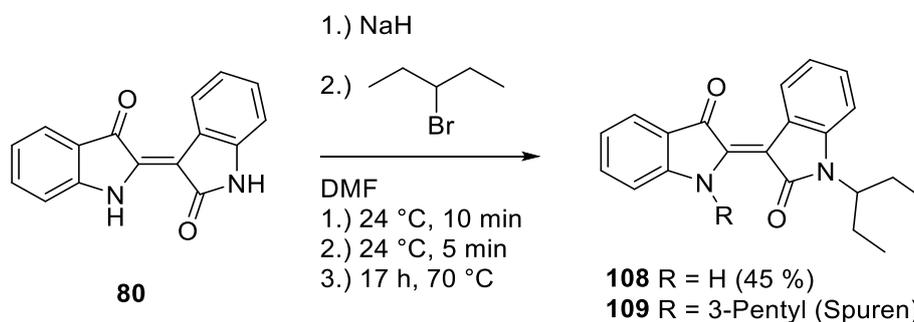


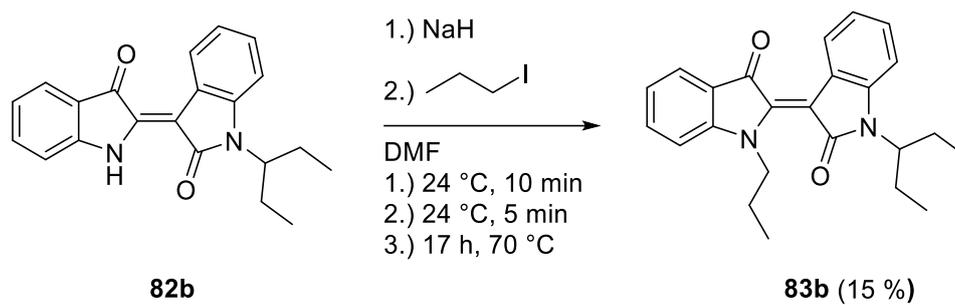
Abbildung 140: Strukturen der Indirubine a) **105** und b) **107** im kristallinen Zustand. Die Ellipsoide geben die 50 %ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit der jeweiligen Atome an. Wasserstoffe wurden aus Gründen der Übersicht nicht dargestellt. Indirubin **107** zeigt eine Fehlordnung der beiden Kohlenstoffe C18 und C19.

Neben den mit *n*-Propyl substituierten Indirubin Derivaten **83a**, **101**, **103**, **105** und **107** wurde zusätzlich die Synthese einer verzweigten Alkyl Spezies angestrebt. Hierzu wurde eine 3-Pentyl Substitution gewählt, da die Kettenlänge lang genug ist um tendenziell einen merklichen Einfluss auf die chemische Umgebung des Indirubins auszuüben. Zusätzlich bietet dieses Muster den Vorteil, dass die Einführung einer chiralen Information umgangen wird, die separat untersucht werden muss und die die Simplizität des Systems stört.



Schema 51: Bedingungen für die einfache und zweifache 3-Pentylierung von Indirubin (**80**) zu Indirubin **108** und **109**.

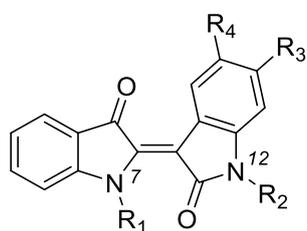
Die Synthese wurde analog zur zweifachen *n*-Propylierung von Indirubin (**80**) (Schema 42) durchgeführt. Durch den höheren sterischen Anspruch des 3-Pentyl-Restes konnte jedoch nur das einfach alkylierte Indirubin Derivat **108** gewonnen werden, während das zweifach 3-pentylierte Derivat **109** nur mittels GC/MS Analyse in Spuren nachgewiesen werden konnte (Schema 51). Bei der Alkylierung des zweiten Stickstoffs des verzweigt alkylierten Indirubin Derivats **108** wurde deshalb analog den bereits synthetisierten Indirubin Derivaten verfahren. Hierzu wurde die Verbindung **108** am Indoxyl-Stickstoff durch *n*-Propyl derivatisiert (Schema 52).



Schema 52: Bedingungen für die *n*-Propylierung von Indirubin **82b** zu Indirubin **83b**.

### 10.3 Untersuchung synthetisierter Indirubine

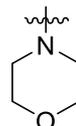
Im Zuge der Synthese Indirubin-basierter Photoschalter konnten fünf am Isatin Teil derivatisierte Indirubin Systeme synthetisiert werden. Alle fünf Systeme wurden mithilfe von UV/Vis Spektroskopie, 1D sowie 2D  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR Spektroskopie Methoden und quantenchemischen Berechnungen untersucht.



**80**  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$

**94**  $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = R_4 = \text{F}$

**97**  $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{F}, R_4 =$



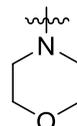
**99**  $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{F}, R_4 = \text{SMe}$

**82a**  $R_1 = R_3 = R_4 = \text{H}, R_2 = n\text{-Pr}$

**82b**  $R_1 = R_3 = R_4 = \text{H}, R_2 = 3\text{-Pent}$

**100**  $R_1 = \text{H}, R_2 = n\text{-Pr}, R_3 = R_4 = \text{F}$

**102**  $R_1 = \text{H}, R_2 = n\text{-Pr}, R_3 = \text{F}, R_4 =$



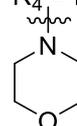
**104**  $R_1 = \text{H}, R_2 = n\text{-Pr}, R_3 = \text{F}, R_4 = \text{SMe}$

**83a**  $R_1 = R_2 = n\text{-Pr}, R_3 = R_4 = \text{H}$

**83b**  $R_1 = n\text{-Pr}, R_2 = 3\text{-Pent.}, R_3 = R_4 = \text{H}$

**101**  $R_1 = R_2 = n\text{-Pr}, R_3 = R_4 = \text{F}$

**103**  $R_1 = R_2 = n\text{-Pr}, R_3 = \text{F}, R_4 =$



**105**  $R_1 = R_2 = n\text{-Pr}, R_3 = \text{F}, R_4 = \text{SMe}$

Abbildung 141: Untersuchte Derivate auf Basis des Indirubin Grundgerüsts. Die Farbstoffe lassen sich in  $N^7, N^{12}$  unsubstituiert (violetter Kasten, Verbindungen **80**, **94**, **97** und **99**),  $N^{12}$  *n*-propyliert (roter Kasten, Verbindungen **82a**, **82b**, **100**, **102** und **104**) und  $N^7, N^{12}$  dialkyliert (blauer Kasten, Verbindungen **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105**) unterteilen.

Die Unterteilung gliedert sich hierbei in Derivate, die am Stickstoff nicht substituiert sind (**80**, **94**, **97** und **99**), die mit einfacher Substitution an  $N^{12}$  (**82a**, **82b**, **100**, **102** und **104**) und Substitution beider Stickstoffe  $N^7$  und  $N^{12}$  (**83a**, **83b**, **101**, **103** und **105**).

### 10.3.1 Photophysikalische Eigenschaften der auf Basis von Indirubin 80 synthetisierten Derivate

Die nachfolgenden Experimente wurden unternommen um generelle Aussagen über die Photoschaltbarkeit der synthetisierten Chromophore treffen zu können.

#### 10.3.1.1 Untersuchung der photophysikalischen Eigenschaften von Indirubin 80, 82a und 84

Das unsubstituierte Indirubin **80** besitzt eine schlechte Löslichkeit in unpolaren Lösemitteln wie Toluol, Alkanen (*iso*-Hexan/*n*-Heptan) oder nur mäßig polaren Lösemitteln wie Dichlormethan oder Ethanol. In stark polaren Lösemitteln wie DMSO oder DMF ist die Löslichkeit hingegen gegeben. Aus diesem Grund wurden photophysikalische Eigenschaften von **80** in DMSO untersucht. Im Gegensatz zum unsubstituierten Indirubin **80** sind die  $N^{12}$ -substituierten Indirubine **82a** und **84**, auch in mäßig polaren Lösemitteln wie Dichlormethan moderat löslich. In unpolaren Lösemitteln wie Toluol ist die Löslichkeit limitiert.

Für die Bestrahlung (Abbildung 142) wurden je eine Lösung der Verbindungen (OD des langwelligsten Absorptionsmaximum etwa 0,5 bis 3) in DMSO (**80**) oder Toluol (**82a**) hergestellt und in eine Küvette (1 cm oder 1mm Weglänge) überführt. Die Bestrahlung erfolgte analog der in Kapitel 11.3.5.3 angegebenen Methodik zur Bestimmung der Absorptionsspektren im PSS.

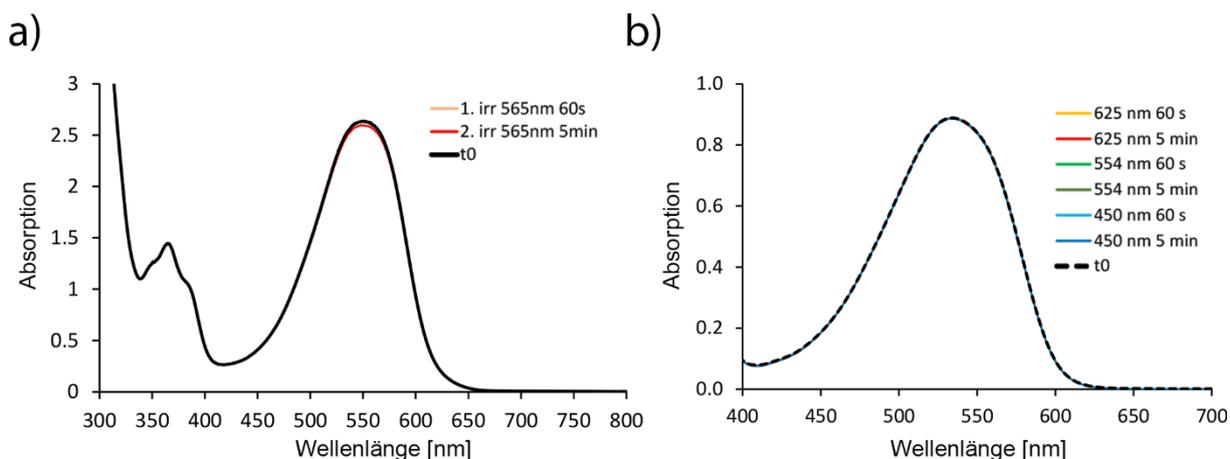


Abbildung 142: Absorptionsveränderung durch Bestrahlung von a) Indirubin **80** in DMSO und b) Indirubin **82a** in Toluol bei 20 °C. Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

Selbst nach längerer Bestrahlung mit 450 bis 625 nm Licht zeigte keiner der Farbstoffe **80** und **82a** Veränderungen der Absorptionsspektren. Indirubin **80** zeigt einen geringfügigen Einbruch des Absorptionsmaximums bei 550 nm nach Bestrahlung mit 565 nm jedoch ohne Auftreten von isobestischen Punkten, womit eine Photon induzierte Isomerisierung ausgeschlossen werden kann. Die Veränderung könnte durch die hohe optische Dichte der Lösung bedingt sein, was Ungenauigkeiten der Messung hoher Absorptionen zufolge haben kann.

Für die fehlende Photoschaltbarkeit können folgende Gründe verantwortlich sein:

1. Die Quantenausbeute für die Photoreaktion vom *Z* zum *E* Isomer ist zu gering, als dass eine Photoisomerisierung zu beobachten wäre. Dies könnte beispielsweise von einem anderen deaktivierenden Reaktionspfad im angeregten Zustand wie Fluoreszenz oder Protonentransfer stammen. Letzteres ist mitunter auch für den verwandten Farbstoff Indigo nachgewiesen worden.<sup>[113,115,116]</sup>
2. Die Absorption sowie Quantenausbeute der Photon induzierten *E/Z* Isomerisierung beider Zustände ist exakt gleich, weswegen photochemisch kein neuer Gleichgewichtszustand erreicht werden kann.
3. Die Photoreaktion findet zwar statt, die thermische Rückreaktion ist jedoch zu schnell, als dass der thermodynamisch metastabile Zustand unter Standardbedingungen im UV/Vis Spektrometer beobachtet werden könnte.

Eine Kombination der genannten Ursachen wäre möglich und denkbar.

### **10.3.1.2 Untersuchung der photophysikalischen Eigenschaften des $N^7,N^{12}$ -dialkylierter Indirubin Derivats 83a**

Um eine Photon induzierte Isomerisierung der zentralen Doppelbindung beobachten zu können, wurde das  $N^7,N^{12}$ -dialkylierte Derivat **83a** synthetisiert und untersucht. Die an beiden Stickstoff Atomen alkylierten Derivate zeichneten sich durch hervorragende Löslichkeit in allen gängigen Lösemitteln aus. Zur Untersuchung der Schaltbarkeit wurde eine ~0,05 mM Lösungen der Verbindungen **83a** (OD des langwelligsten Absorptionsmaximum etwa 0,25) in Toluol beziehungsweise  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hergestellt und in eine 1 cm Küvette überführt. Die Bestrahlung erfolgte analog der in Kapitel 11.3.5.3 angegebenen Methodik zur Bestimmung der Absorptionsspektren im PSS.

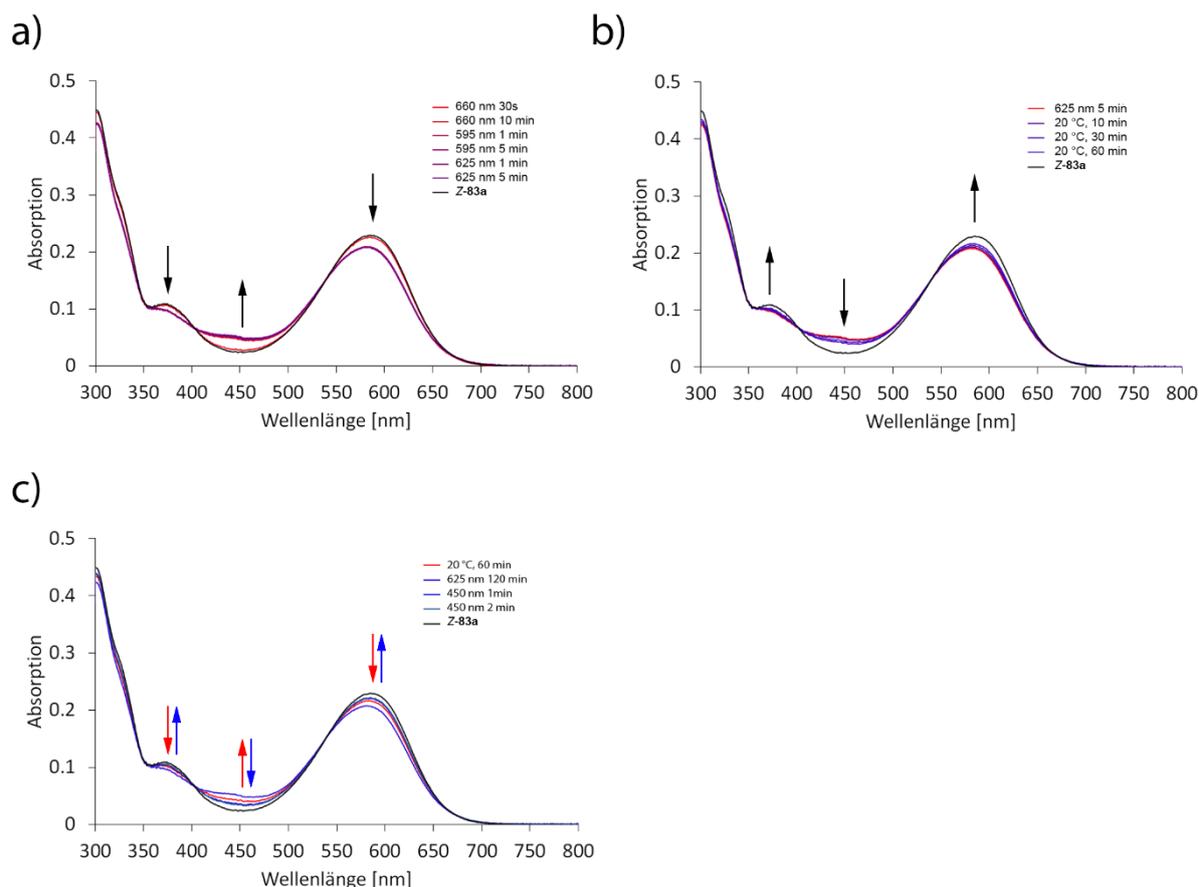


Abbildung 143: Veränderung der Absorption von Indirubin **83a** bei a) Bestrahlung mit langwelligem Licht (595 nm bis 660 nm), b) thermischer Rückisomerisation bei 20 °C und c) Bestrahlung nach thermischer Rückisomerisation mit 625 nm (rote Pfeile) und 450 nm Licht (blaue Pfeile). Das Spektrum von **Z-83a** (schwarze Linie) ist als Referenz bei a) – c) beigefügt. Spektren in Rot zeigen in b) und c) jeweils das letzte aufgenommene Spektrum der vorigen Untersuchung a) beziehungsweise b).

Wie in Abbildung 143 zu sehen ist, konnte für die Verbindungen **83a** bei Standardbedingungen eine Veränderung der Spektren beobachtet werden. Hierbei sind die neu entstandenen Spektren hypsochrom verschoben. Die Differenzen der Absorptionen in Abhängigkeit der Bestrahlungswellenlänge veränderte sich nur wenig. Zusätzlich ist die Bestrahlungsdauer zum Erreichen des PSS im Vergleich zu den beispielsweise Hemiindigo basierten Photoschaltern relativ lange (2 bis 5 Minuten für Indirubin gegenüber wenigen Sekunden für HI).<sup>[53,271]</sup> Dies gibt einen Hinweis darauf, dass die Photoisomerisierungs-quantenausbeute gering ist beziehungsweise für die Reaktion von  $E \rightarrow Z$  größer ist als die von  $Z \rightarrow E$ . Zudem ist das  $E$  Isomer von **83a** thermisch wenig stabil, weswegen eine  $E \rightarrow Z$  Rückisomerisation bereits bei 20 °C innerhalb weniger Minuten beobachtet werden kann (Abbildung 143 b). Die Bestrahlung der Lösung im PSS bei 625 nm mit 450 nm Licht führt erneut zu einer Rückisomerisation zum Ursprungsisomer **Z-83a**.

### **10.3.2 Untersuchung der thermischen Stabilität der Doppelbindungskonfiguration Indirubin-basierter Schaltsysteme 83a, 83b, 101, 103 und 105**

Da bereits bei Indirubin **83a** eine geringe thermische Stabilität des metastabilen *E* Isomers festgestellt werden konnte, wurden zunächst alle synthetisierten Indirubine in Bezug auf die Kinetik ihrer thermischen *E* zu *Z* Isomerisierung bei 20 °C untersucht.

Aus ersten Versuchen ließ sich schließen, dass die Doppelbindungsisomerisierung von *E*-**83a** nach *Z*-**83a** bei 20 °C schnell verläuft und teilweise nach wenigen Minuten nach photochemischer Anreicherung des *E* Isomers das System im Ausgangszustand vorliegt. Zudem wurde bei vorläufigen Untersuchungen festgestellt, dass die Kinetik von Indirubin **83a** in Toluol abhängig von dessen Konzentration mehr oder weniger schnell verläuft. Dies erschwert eine Isolation der jeweiligen *E* Isomere bei 20 °C. Da aus den <sup>1</sup>H NMR Untersuchungen bekannt ist, dass jedes der untersuchten Indirubine thermisch zu 100 % zum *Z* Isomer zurückkehrt, kann die Kinetik der thermischen Doppelbindungsisomerisierung auch ohne Kenntnis der Extinktionen beider Isomere im UV/Vis Spektrometer bestimmt werden (Methodik und Erklärung Kapitel 11.3.6.2)

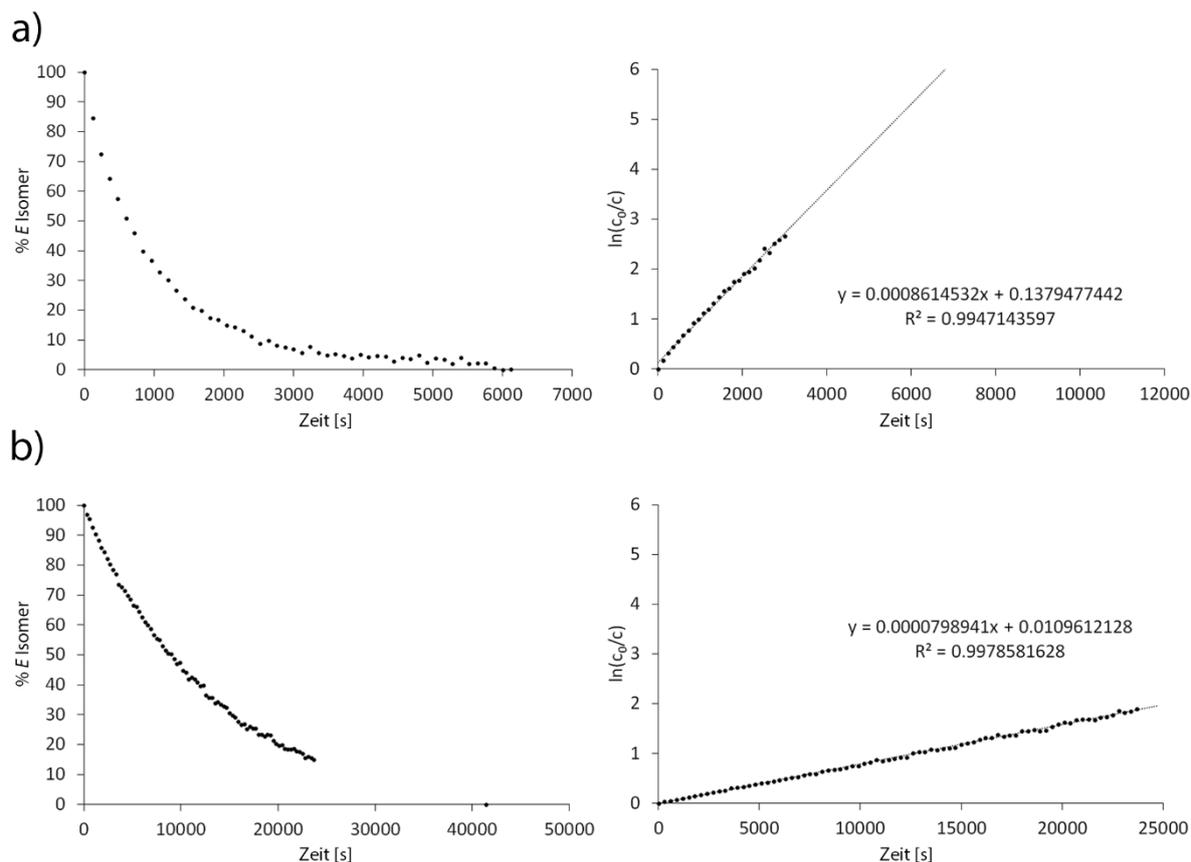


Abbildung 144: Thermische Doppelbindungsisomerisierung des *E* Isomers von Indirubin **83a** bei 20 °C in Toluol. Jeweils links: Verlauf des relativen Anteils an *E* Isomer über die Zeit. Jeweils rechts: Linearisierte Darstellung der Kinetik erster Ordnung zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante  $k$ . a) Kinetik bei erhöhter Konzentration (2.6 mM) an Indirubin **83a**. b) Kinetik bei ~100-mal geringerer Konzentration (0.028 mM) an Indirubin **83a** als in a). Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

Die erste Auffälligkeit die sich bei der thermischen Doppelbindungsisomerisierung des *E* Isomers von Indirubin **83a** in Toluol ergab, war eine starke Konzentrationsabhängigkeit der Kinetik. Dieser Sachverhalt ist ungewöhnlich, lässt sich jedoch durch eine begrenzte Löslichkeit des Photoschalters **83a** in Toluol begründen. Mögliche Aggregationseffekte beschleunigen in diesem Fall die thermische Isomerisierung der Doppelbindung und verringern demnach die Halbwertszeit sowie die Gibbs freie Aktivierungsenthalpie des Prozesses (für Details s. Tabelle 31).

Um diesen Umstand genauer zu beleuchten wurde Indirubin **83b** synthetisiert. Durch den verzweigten 3-Pentyl Substituenten am Isatin-Abschnitt, wird sowohl eine eventuelle Aggregation mehrere Moleküle erschwert, als auch die Löslichkeit des Schalters in (apolaren) Lösemitteln erhöht.

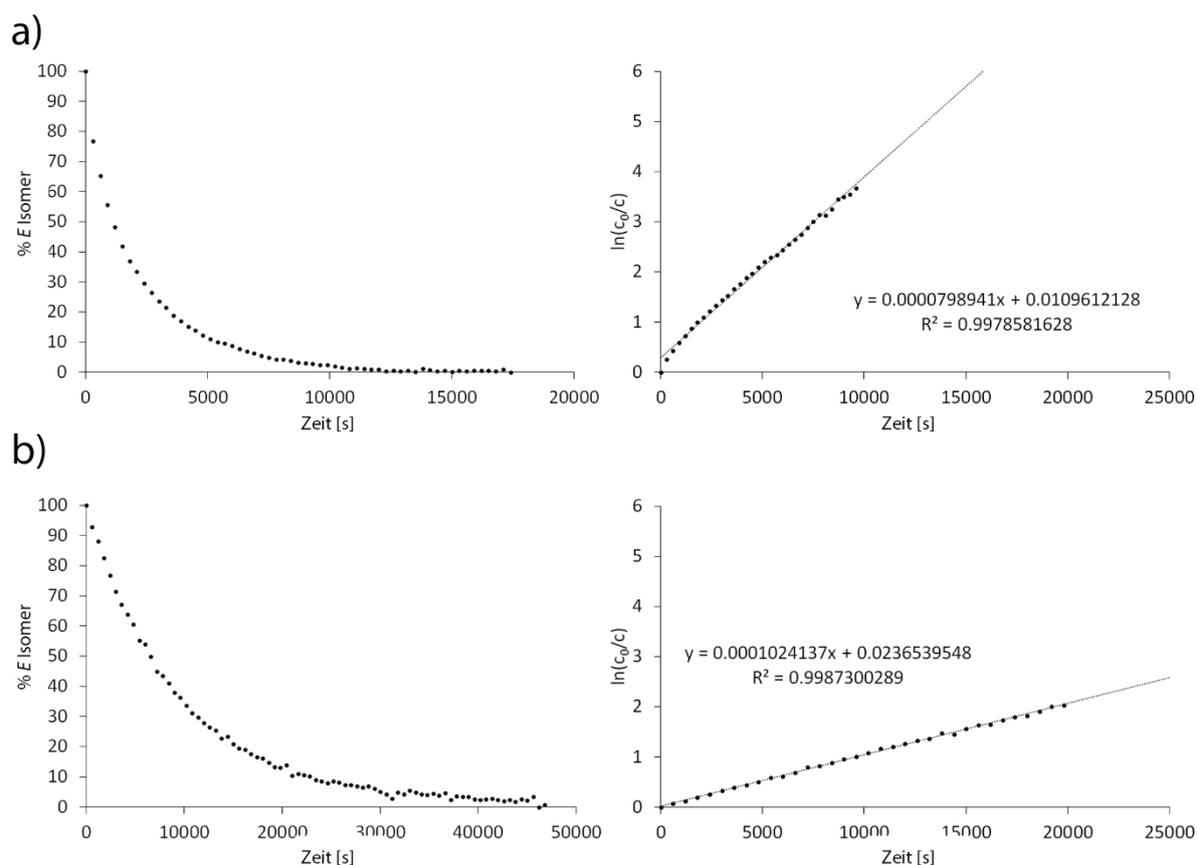


Abbildung 145: Thermische Doppelbindungsisomerisierung des *E* Isomers von Indirubin **83b** bei 20 °C in Toluol. a) Kinetik bei erhöhter Konzentration (2.5 mM) an Indirubin **83b**. b) Kinetik bei ~100 Mal niedrigerer Konzentration (0.025 mM) an Indirubin **83b** als in a). *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

Wie sich aus Abbildung 145 ergibt, führt eine Erhöhung der Konzentration von Indirubin **83b** in Toluol weiterhin zu einer Beschleunigung der thermischen Doppelbindungsisomerisierung. Diese ist allerdings weitaus weniger ausgeprägt, als bei Indirubin **83a** (Abbildung 144 und Tabelle 31). Dementsprechend konnte das Indiz der schlechteren Löslichkeit und eventuellen Aggregation bestätigt werden. Ein ähnlicher Effekt wie er bei Indirubin **83a** und **83b** vorliegt, konnte bei den Indirubinen **101**, **103** und **105** nicht beobachtet werden.

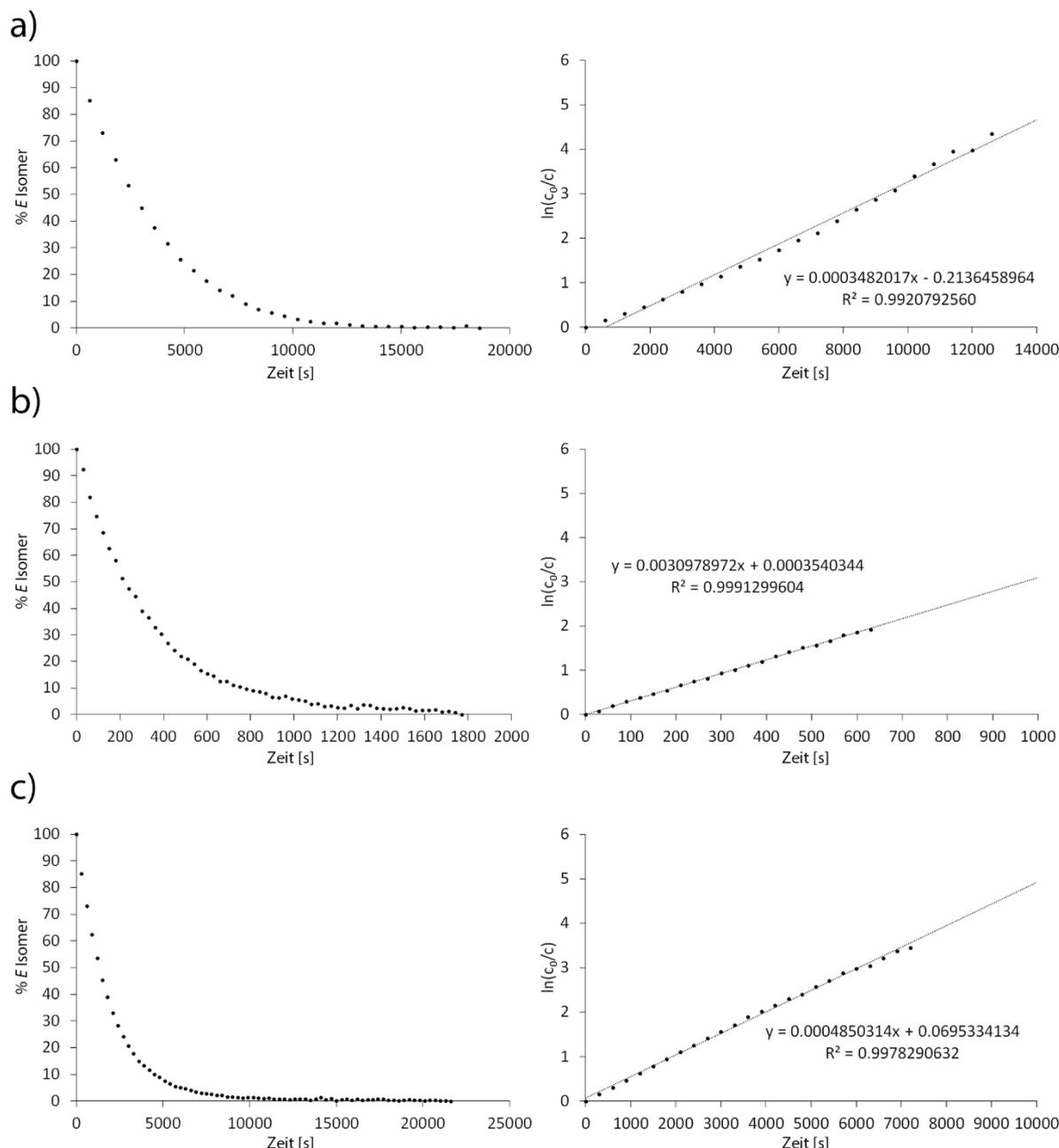


Abbildung 146: Thermische Doppelbindungsisomerisierung der *E* Isomere von a) Indirubin **101** b) Indirubin **103** und c) Indirubin **105** bei 20 °C in Toluol. Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

Neben den Messungen in Toluol wurden Messungen in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt. Anders als in Toluol konnte hier keine konzentrationsabhängige Kinetik der Indirubine **101**, **103** und **105** festgestellt werden. Zudem entsprachen die gemessenen Kinetik-Parameter in etwa denen der niedrig konzentrierten Pendants in Toluol (Tabelle 31). Da die Kinetik Messungen der Schalter, abgesehen von Indirubin **105**, eine relativ lange Messdauer benötigen, wurden bei Messungen im UV/Vis Spektrophotometer oft eine Veränderung der Absorption beobachtet, welche die

Messungen unbrauchbar machten. Aus diesem Grund wurden die Kinetiken der Indirubine **83a**, **83b** und **101** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  jeweils bei  $20\text{ }^\circ\text{C}$  im NMR gemessen. In diesem Fall wurde die Methode aus Kapitel 11.3.6.1 angewandt (vgl. Anmerkung Kapitel 11.3.6.2).

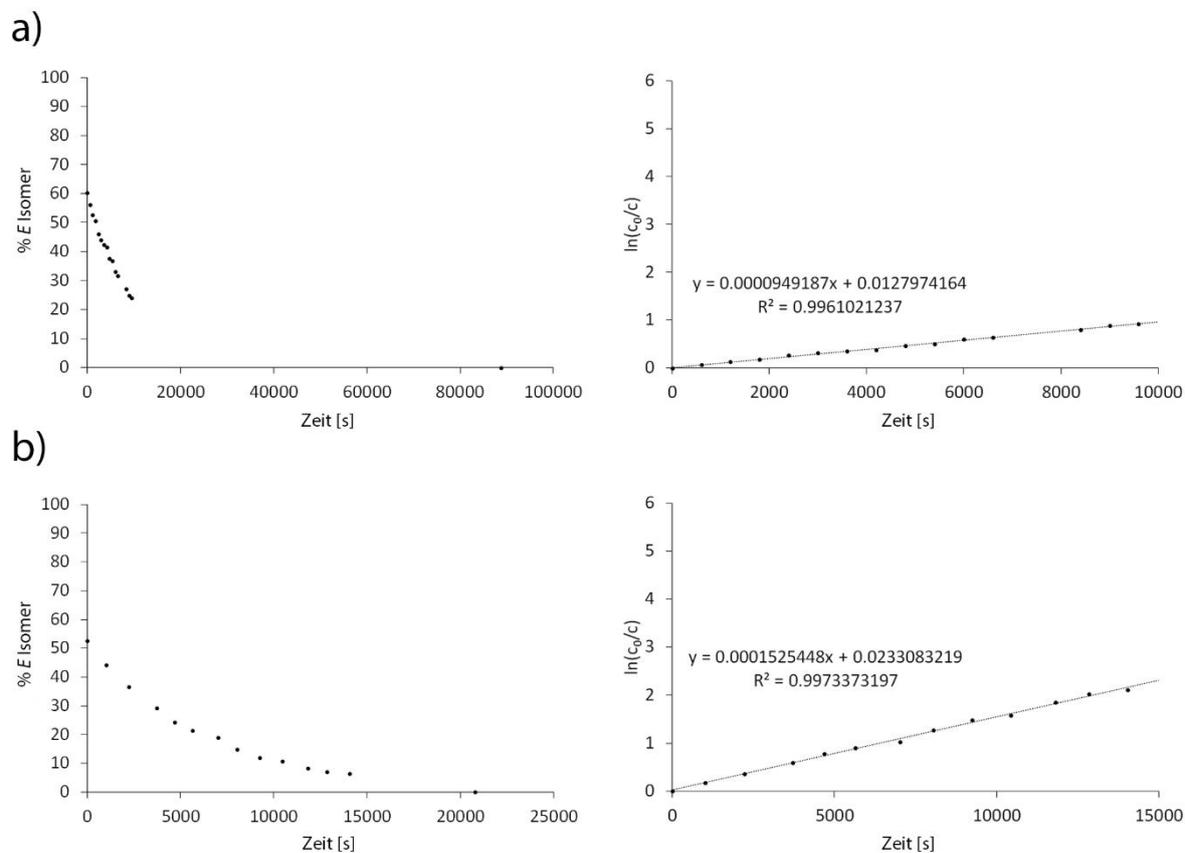


Abbildung 147: Thermische Doppelbindungsisomerisierung der *E* Isomere von a) Indirubin **83a** und b) Indirubin **83b** bei  $20\text{ }^\circ\text{C}$  in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

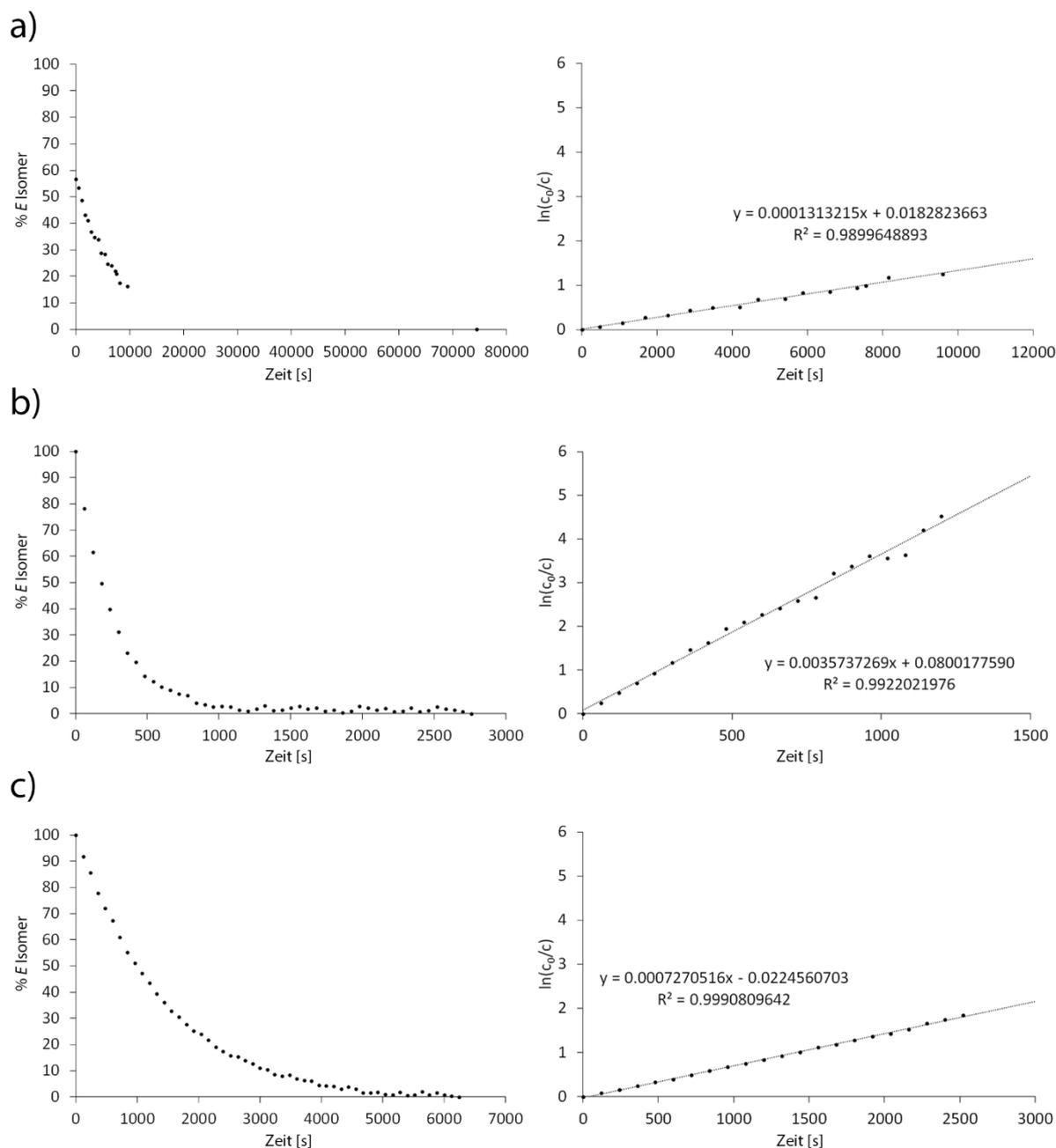


Abbildung 148: Thermische Doppelbindungsisomerisierung der *E* Isomere von a) Indirubin **101** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  b) Indirubin **103** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  und c) Indirubin **105** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  bei jeweils 20 °C. Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

Es konnte beobachtet werden, dass sich die Halbwertszeiten der thermischen Doppelbindungsisomerisierungen von Toluol zu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$  kaum verändern. Von diesem Trend weicht Indirubin **101** jedoch ab. Während die thermische Doppelbindungsisomerisierung in Toluol eine Halbwertszeit von etwa 41.2 Minuten aufweist, ist sie in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  um einen Faktor 3,3 langsamer (Tabelle 31). Da es sich bei Indirubin **101** um den einzigen Photoschalter der

Reihe handelt, der ausschließlich mit induktiv Elektronen ziehenden Substituenten (Fluor) substituiert ist, lässt sich die Beobachtung auf eine eventuelle bessere Stabilisierung des *E* Isomers im Vergleich zum Übergangszustand der Doppelbindungsisomerisierung zurückführen.

Tabelle 31: Gibbs freie Aktivierungsenthalpie und Halbwertszeiten der thermischen *E* zu *Z* Doppelbindungsisomerisierung der jeweiligen Indirubine bei 20 °C

Indirubin	In Toluol		In CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]	$t_{1/2}$	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]	$t_{1/2}$
<b>83a</b> (2,6 mM)	21,3 ± 0,1	14,7 min	22,5 ± 0,1	1,9 h
<b>83a</b> (0,028 mM)	22,7 ± 0,1	2,7 h		
<b>83b</b> (2,5 mM)	22,1 ± 0,1	58,1 min	22,3 ± 0,1	1,4 h
<b>83b</b> (0,025 mM)	22,4 ± 0,1	1,6 h		
<b>101</b>	21,9 ± 0,1	41,2 min	22,6 ± 0,1	2,3 h
<b>103</b>	20,5 ± 0,1	3,7 min	20,5 ± 0,1	3,7 min
<b>105</b>	21,6 ± 0,1	24,6 min	21,4 ± 0,1	17,5 min

### **10.3.3 Molare Absorptionskoeffizienten der auf Indirubin basierten Schaltsysteme 83a, 83b, 101, 103 und 105**

Aus den Synthesen der Indirubine **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** konnten jeweils ausschließlich deren *Z* Isomere isoliert werden. Zwar kann mittels Bestrahlung der *Z* Isomere die Isomerisierung der zentralen Doppelbindung induziert werden, allerdings ist der metastabile Zustand (*E* Isomer) nicht langlebig genug, um diesen zu isolieren und von dem jeweiligen *Z* Isomer getrennt zu vermessen. Um die Extinktionen der thermisch wenig stabilen *E* Isomere zu erhalten wurde eine kombinierte Analytik aus  $^1\text{H}$  NMR und UV/Vis Spektroskopie verwendet, welche detailliert in Kapitel 11.3.3 erläutert ist.

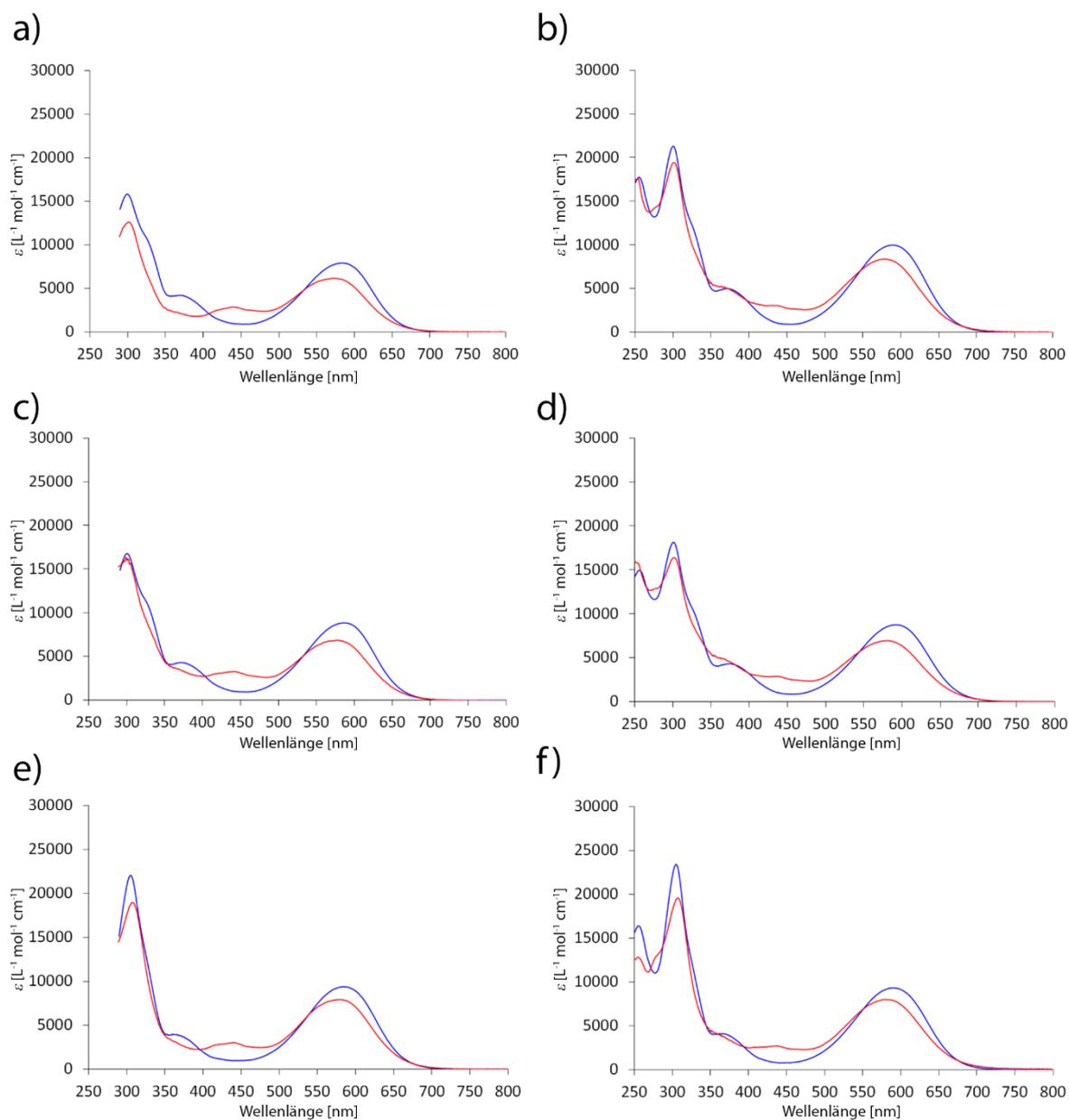


Abbildung 149: Molare Extinktionskoeffizienten der Z (blau) und E (rot) Isomere von Indirubin a) **83a** in Toluol, b) **83a** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , c) **83b** in Toluol, d) **83b** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e) **101** in Toluol und f) **101** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei jeweils 20 °C. Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

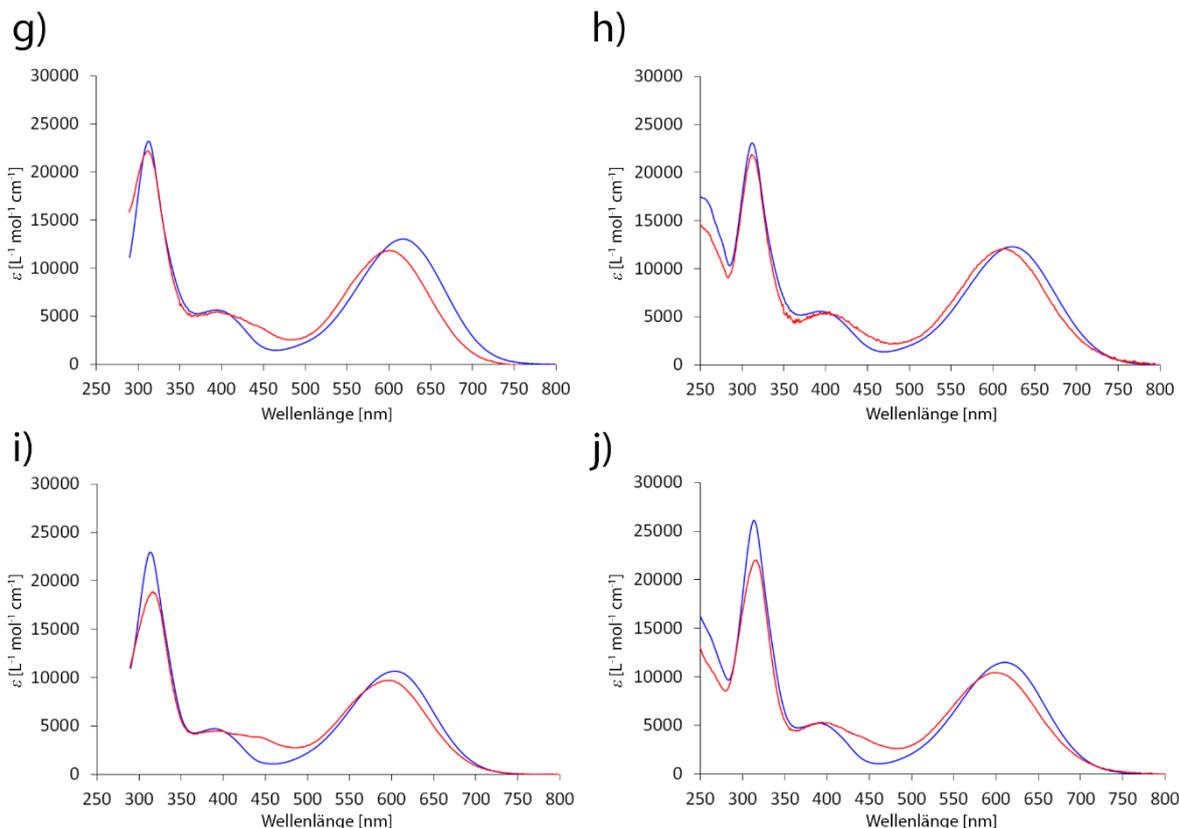


Abbildung 150: Molare Extinktionskoeffizienten der *Z* (blau) und *E* (rot) Isomere von Indirubin g) **103** in Toluol, h) **103** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , i) **105** in Toluol und j) **105** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei jeweils  $20\text{ }^\circ\text{C}$ . Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

Wie Abbildung 149 und Abbildung 150 zeigen, besitzen die  $N^7, N^{12}$ -dialkylierten Indirubine ein ausgeprägtes Absorptionsverhalten im langwelligeren Bereich des sichtbaren elektromagnetischen Spektrums, welche gegenüber den unsubstituierten Derivaten bis zu 54 nm bathochrom verschoben sind. Die *E* Isomere sind in Bezug auf die jeweiligen *Z* Isomere um wenige Nanometer (5 bis 8 nm) hypsochrom verschoben. Zudem unterscheiden sich die Beträge der molaren Extinktionskoeffizienten der langwelligsten Bande beider Isomere nur sehr wenig. Im polaren  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sind die Absorptionen um 4 bis 7 nm bathochrom zu den Absorptionen in Toluol verschoben und besitzen demnach nur eine geringe Solvatochromie.

### **10.3.4 Spektroskopische Untersuchungen des Schaltverhaltens Indirubin-basierter Schaltsysteme 83a, 83b, 101, 103, und 105**

Mittels  $^1\text{H}$  NMR Spektroskopie wurde ausschließlich das Schaltverhalten der zweifach alkylierten Photoschalter **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** untersucht, da sie im UV/Vis Spektrometer bei Standardbedingungen als einziges eine Schaltfähigkeit aufwiesen. Hierzu wurden etwa 1 mM Lösungen der jeweiligen Indirubine in Toluol- $d_8$  oder  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  hergestellt. Und zunächst *in situ* nach der Methode aus Kapitel 11.3.5.1 im NMR Spektrometer bei unterschiedlichen Temperaturen bestrahlt.

#### **10.3.4.1 Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS mittels $^1\text{H}$ NMR Spektroskopie bei *in situ* Bestrahlung**

Die Bestimmung der Isomeren Verhältnisse wurden mittels  $^1\text{H}$  NMR Spektroskopie bei Bestrahlung mit einer 625 nm und einer 450 nm LED durchgeführt. Da in UV/Vis spektroskopischen Versuchen sowie NMR spektroskopischen Vorversuchen festgestellt wurde, dass das metastabile *E* Isomer der Indirubine bei 20 °C äußerst kurzlebig ist, wurde zunächst eine *in situ* Bestrahlung der Lösungen nach Kapitel 11.3.5.1 durchgeführt. Hierbei wurden die Experimente zunächst bei aktiver Kühlung im NMR Spektrometer bei -40 °C durchgeführt, wobei allerdings für **83a** und ebenfalls für **101** und **103** keine Schaltbarkeit unter diesen Bedingungen nachgewiesen werden konnte. Aus diesem Grund wurden für Folgeuntersuchungen die Temperaturen schrittweise angehoben, bis eine Photoisomerisation messbar war.

Es zeigte sich, dass erst bei einer Temperatur von -20 °C das Zusammenspiel von Quantenausbeute und thermischer Stabilität günstig genug war, um das Schaltverhalten bei NMR Konzentrationen untersuchen zu können.

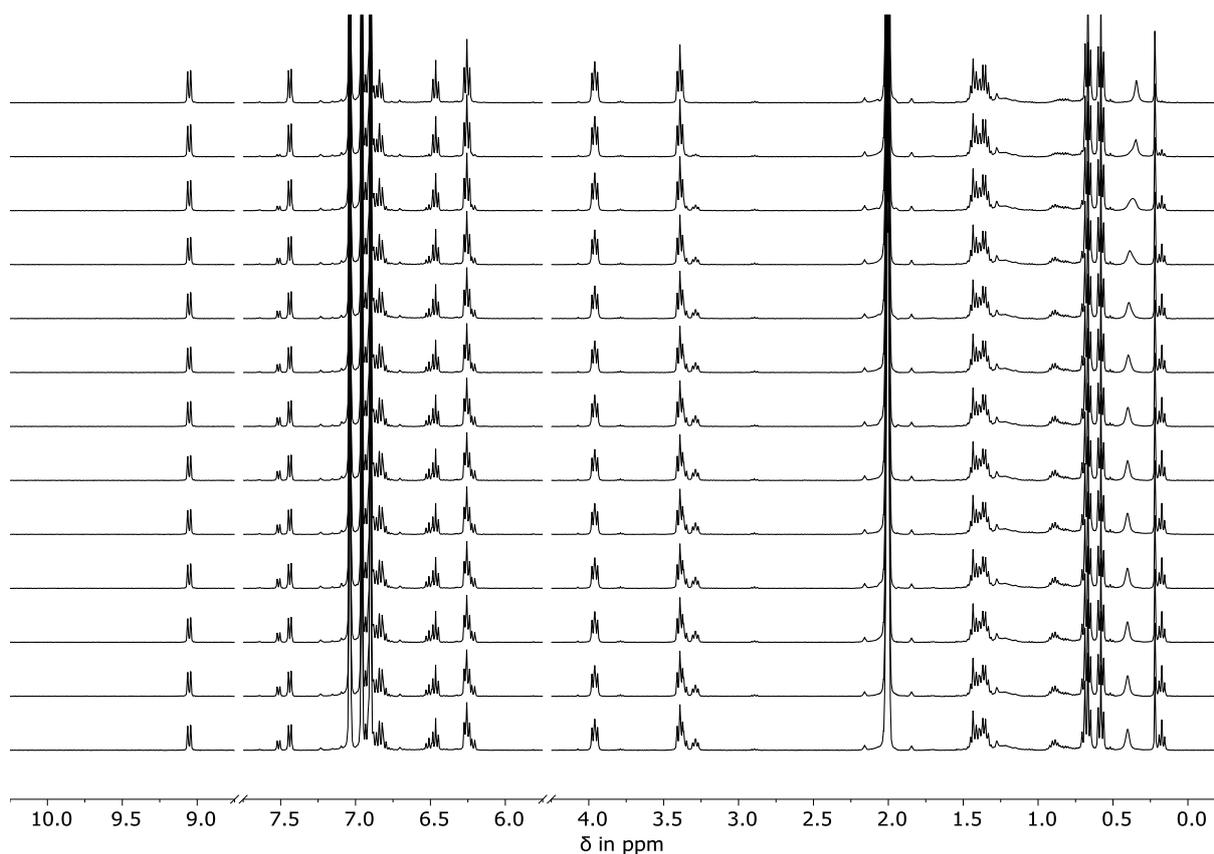


Abbildung 151: Bestrahlung von **83a** bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  zum PSS mit 625 nm Licht zum PSS. Das erste Spektrum (oben) zeigt den Ausgangspunkt der Bestrahlung. Weitere Spektren sind im Abstand von 5 Minuten bis zum Erreichen des PSS bei 60 Minuten aufgenommen worden (von oben nach unten) gezeigt.

Wie in Abbildung 151 zu sehen ist, kann bereits nach fünf Minuten eine Veränderung des  $^1\text{H}$  NMR Spektrums verzeichnet werden. An verschiedenen Stellen tauchen neue Signale auf (eine genaue Zuordnung der neuen Signale ist in 10.3.4.2 dargestellt).

Für Indirubin **83a** ergab sich bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ein PSS Verhältnis bei *in situ* Bestrahlung mit 625 nm Licht von *E* zu *Z* von 27:73. Analog hierzu wurde das Verhältnis der Isomere im PSS für die Indirubine **101** und **103** bestimmt.

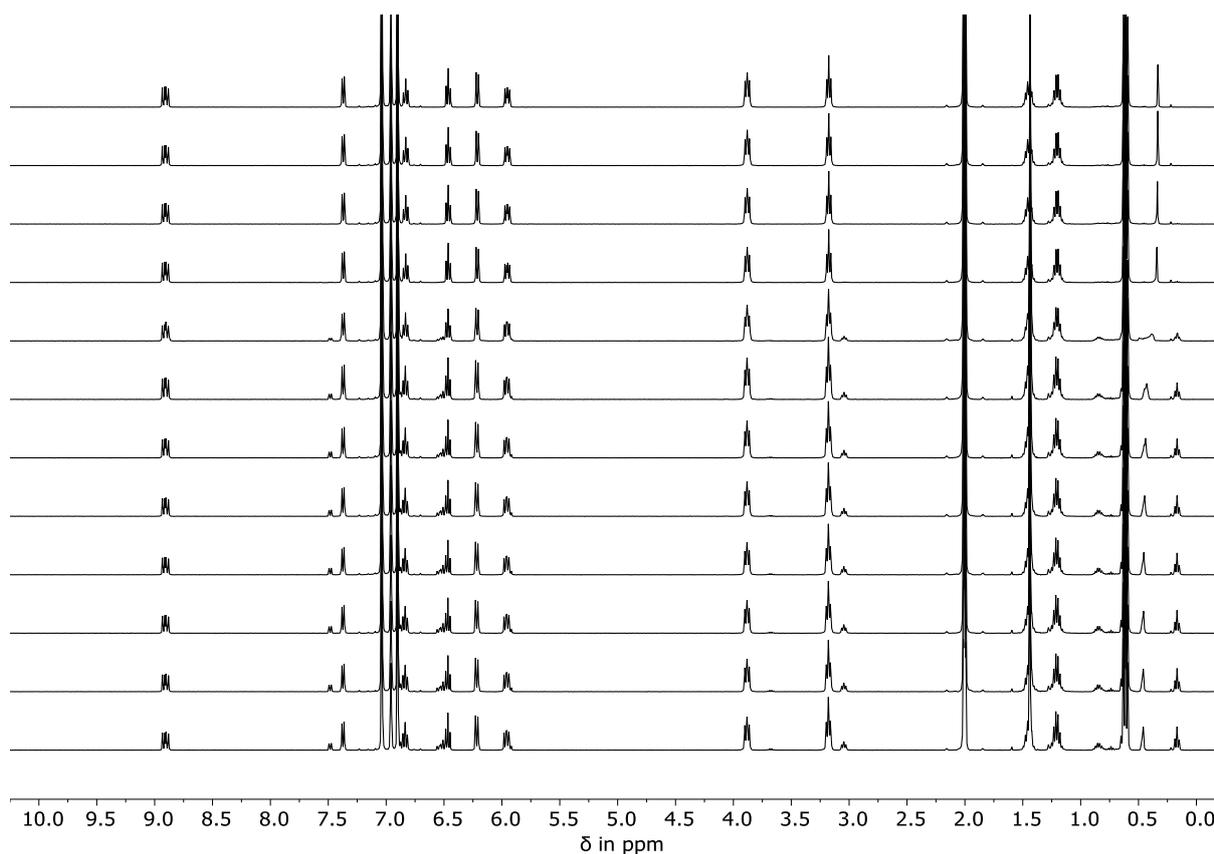


Abbildung 152: Bestrahlung von **101** bei  $-20\text{ °C}$  zum Erreichen des PSS mit 625 nm Licht. Das erste Spektrum (oben) zeigt den Ausgangspunkt der Bestrahlung. Weitere Spektren sind im Abstand von 15 Minuten bis zum Erreichen PSS bei 165 Minuten (von oben nach unten) gezeigt.

Auch das difluorierte Indirubin **101** zeigte erst bei  $-20\text{ °C}$  eine Schaltbarkeit mit 625 nm Licht. Das Isomerenverhältnis war für diese Verbindung deutlich niedriger als für Indirubin **83a**. Diese Beobachtung ist unter Umständen auf die geringere Photochromie oder Verschlechterung der Quantenausbeute durch die Fluor-Substitution zurückzuführen.

Für Indirubin **101** ergab sich bei  $-20\text{ °C}$  ein PSS-Verhältnis bei Bestrahlung mit 625 nm Licht von *Z* zu *E* von 81:19.

Für Indirubin **103** musste festgestellt werden, dass auch bei  $-20\text{ °C}$  keine Schaltbarkeit nachzuweisen war.

### 10.3.4.2 Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS mittels $^1\text{H}$ NMR Spektroskopie bei externer Bestrahlung

Zusätzlich zu der nach Kapitel 11.3.5.1 durchgeführten Methode zur Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS wurde eine ähnliche Methode nach Kapitel 11.3.5.2 angewandt. Hierbei zeigten sich massive Verbesserungen bei der Akkumulation des metastabilen *E* Isomers für alle Verbindungen. Die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen beiden Methoden deutet auf eine, wie bereits in den Voruntersuchungen zu beobachtende, Kurzlebigkeit des *E* Isomeren Zustandes, sowie eine geringe Photoisomerisierungs Quantenausbeute der *Z* nach *E* Photoisomerisierung (Kapitel 10.3.2) hin.

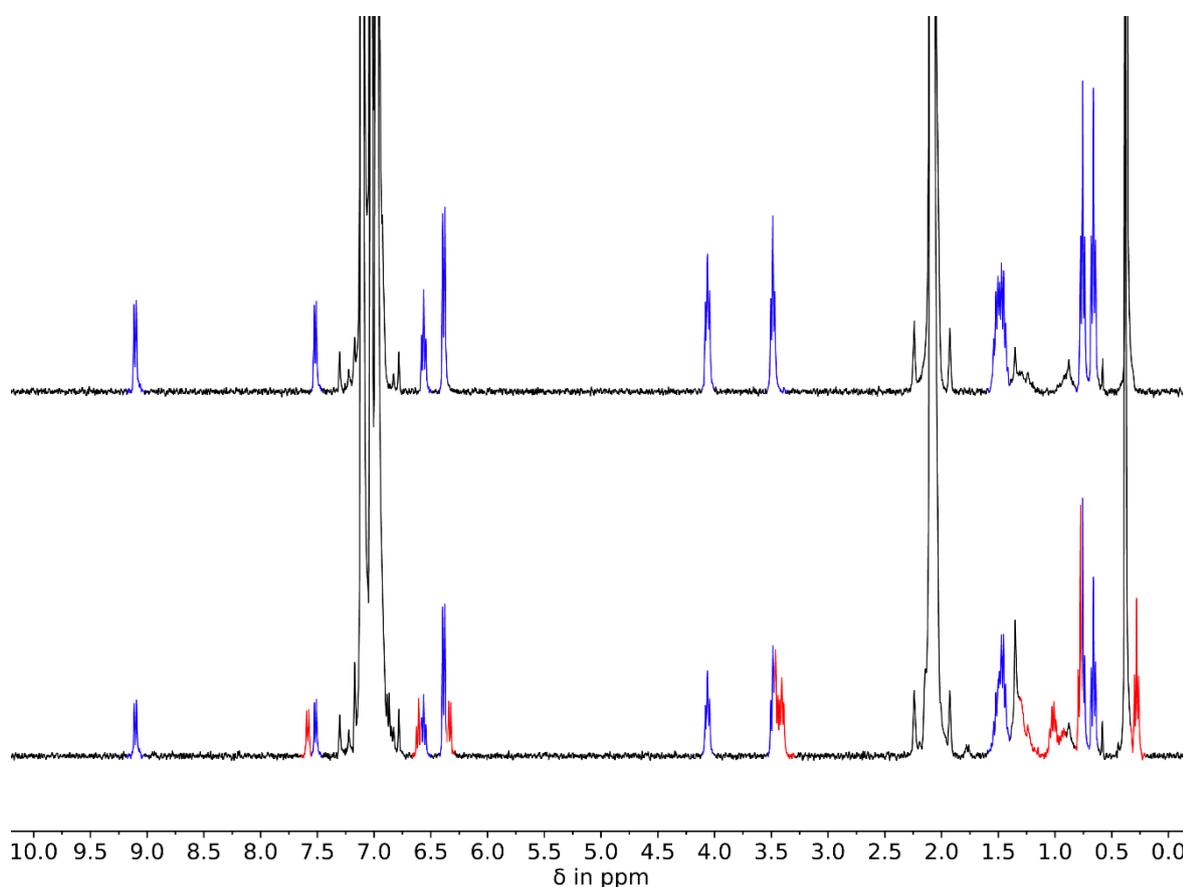


Abbildung 153:  $^1\text{H}$  NMR Spektren von Indirubin **83a** in Toluol- $d_8$ . a) Vor Bestrahlung (eindeutig dem *Z* Isomer zugeordnete, exklusive Signale in blau gekennzeichnet). b) Nach Bestrahlung in den PSS mit 625 nm Licht bei 20 °C (wichtige *Z* Isomer exklusive Signale in blau gekennzeichnet; wichtige *E* Isomer exklusive Signale in Rot gekennzeichnet).

Durch Bestrahlung konnte nicht nur eine *Z* nach *E*, sondern auch eine *E* nach *Z* Isomerisation induziert werden. Hierfür wurden die Bestrahlungen unter den gleichen Bedingungen mit 450 nm Licht durchgeführt. Nach dieser Messmethode, die zu besseren Ergebnissen führte, wurden die Messungen der Indirubine **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** sowohl in Toluol- $d_8$  (Abbildung 154) als auch in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (Abbildung 155) durchgeführt

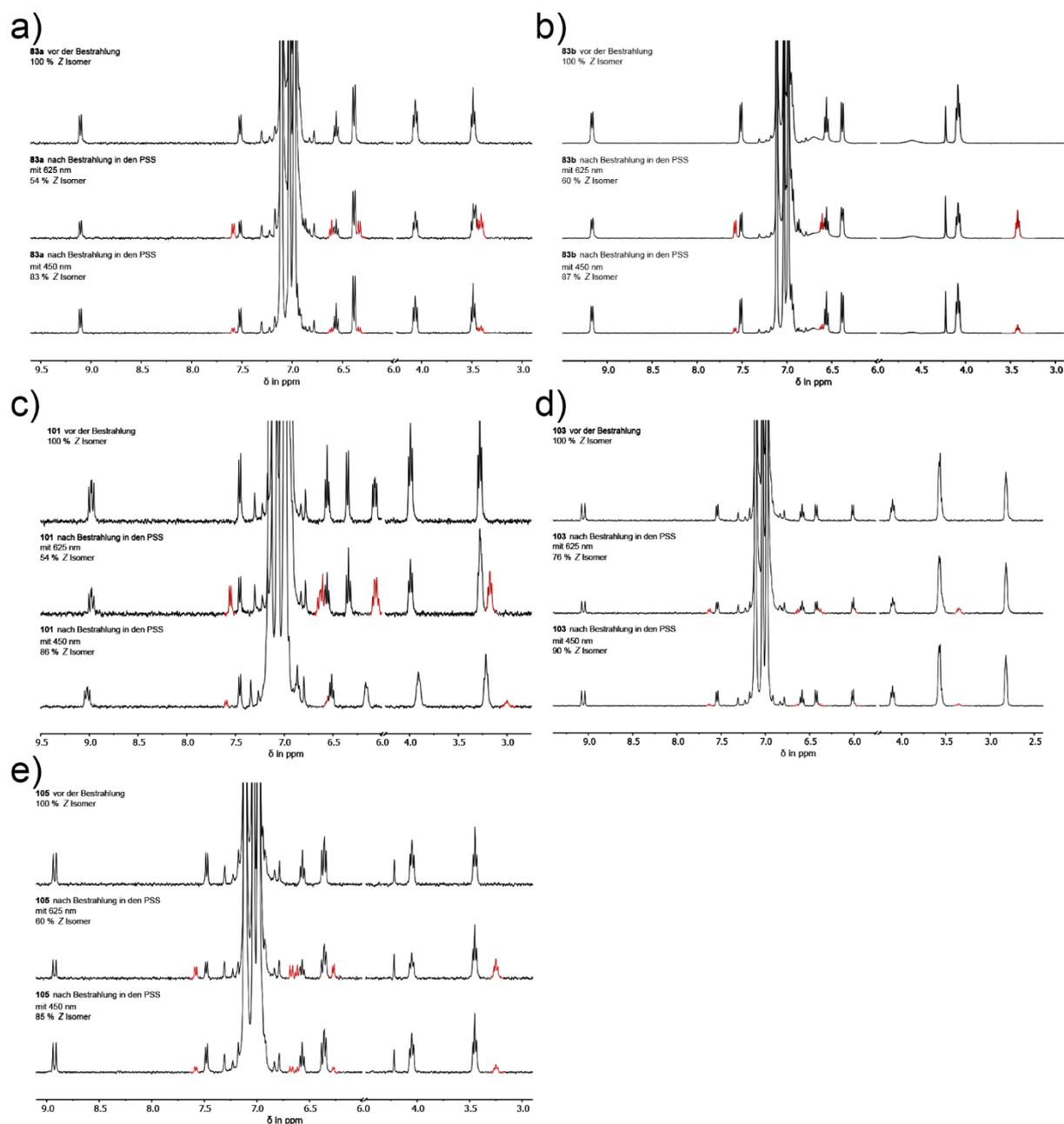


Abbildung 154: Partielle  $^1\text{H}$  NMR Spektrum (0 °C, Toluol- $d_8$ ) von Indirubin a) **83a**, b) **83b**, c) **101**, d) **103** und e) **105**. Die Spektren sind untergliedert in Reinspektrum Z Isomer (oben), Spektrum im PSS nach Bestrahlung mit 625 nm Licht (Mitte) und Spektrum im PSS nach Bestrahlung mit 450 nm Licht (unten). Rot hervorgehobene Signale entsprechen denen der E Isomere der jeweiligen Indirubine. Die Zuordnung der aromatischen Signale ist in den Abbildungen nur unvollständig angezeigt, da viele der Signale der jeweiligen E Isomere mit denen der Z Isomere überlappen. Die jeweiligen Verteilungen der Isomere in den PSS entsprechen denen aus Tabelle 32. *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

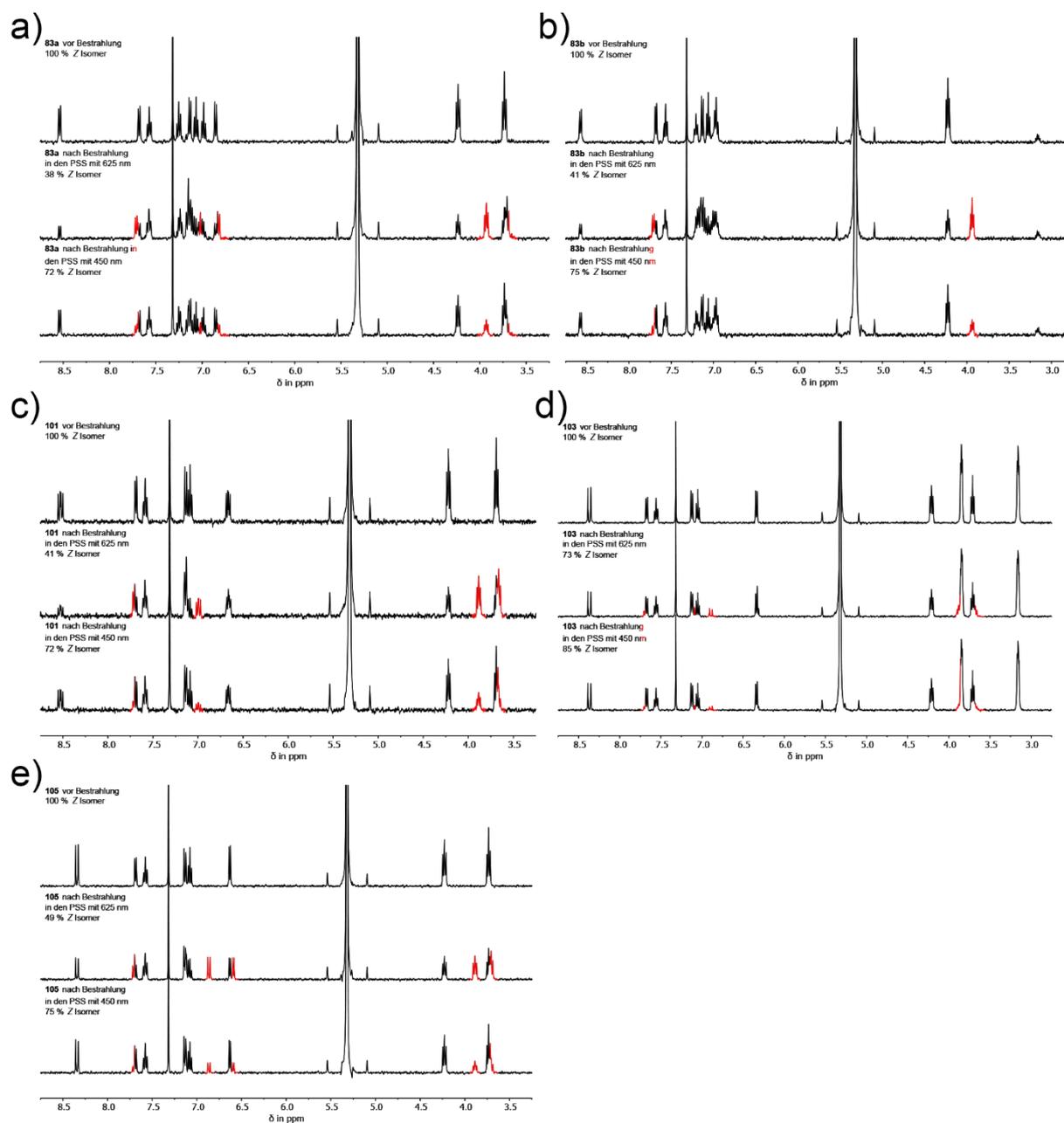


Abbildung 155: Partielle  $^1\text{H}$  NMR Spektrum ( $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) von Indirubin a) **83a**, b) **83b**, c) **101**, d) **103** und e) **105**. Die Spektren sind untergliedert in Reinspektrum Z Isomer (oben), Spektrum im PSS nach Bestrahlung mit 625 nm Licht (Mitte) und Spektrum im PSS nach Bestrahlung mit 450 nm Licht (unten). Rot hervorgehobene Signale entsprechen denen der E Isomere der jeweiligen Indirubine. Die Zuordnung der aromatischen Signale ist in den Abbildungen nur unvollständig angezeigt, da viele der Signale der jeweiligen E Isomere mit denen der Z Isomere überlappen. Die jeweiligen Verteilungen der Isomere in den PSS entsprechen denen aus Tabelle 32. *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

Unter den beschriebenen Bedingungen ergab sich für die Bestrahlung der Indirubine **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** jeweils ein verändertes Isomerenverhältnis, welches in Tabelle 32 aufgeführt ist.

Tabelle 32: Gemessene Isomerenverteilung im PSS bei 625 nm und 450 nm Bestrahlung für die Indirubine **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105**

Indirubin	Lösungsmittel	625 nm	450 nm
<b>83a</b>		46 % <i>E</i>	17 % <i>E</i>
<b>83b</b>		40 % <i>E</i>	13 % <i>E</i>
<b>101</b>	Toluol	46 % <i>E</i>	14 % <i>E</i>
<b>103</b>		24 % <i>E</i>	10 % <i>E</i>
<b>105</b>		40 % <i>E</i>	15 % <i>E</i>
<b>83a</b>		62 % <i>E</i>	28 % <i>E</i>
<b>83b</b>		59 % <i>E</i>	25 % <i>E</i>
<b>101</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	59 % <i>E</i>	28 % <i>E</i>
<b>105</b>		27 % <i>E</i>	15 % <i>E</i>
<b>105</b>		55 % <i>E</i>	25 % <i>E</i>

Aus diesen Studien ging eindeutig hervor, dass weitere Messreihen mit externer Bestrahlung und <sup>1</sup>H NMR Spektroskopie durchgeführt werden sollten, da hier die Anreicherung der jeweiligen *E* Isomere schneller und in höheren Ausbeuten erfolgte als durch *in situ* Bestrahlung der Lösung mittels einer Glasfaser gekoppelten LED (Kapitel 10.3.4.1).

#### **10.3.4.3 Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS mittels UV/Vis Spektroskopie bei externer Bestrahlung**

Die Untersuchung der Isomerisationseffizienz mittels der Bestimmung von Isomerenverhältnisse im <sup>1</sup>H NMR ist durch zwei ineinander übergreifende Faktoren in diesem Fall limitiert. Dies ist einerseits die hohe Extinktion der Indirubine und andererseits die Intensität der Lichtquelle. Um ein ausreichend hohes Signal zu Rausch Verhältnis im <sup>1</sup>H NMR Spektrum zu erreichen braucht es (Geräteabhängig) Konzentrationen zwischen 0,5 und 2 mmol·L<sup>-1</sup>.<sup>2</sup> Bei Extinktionen wie sie bei Indirubin vorliegen (Kapitel 10.3.2) werden starke Lichtquellen benötigt um eine ausreichende Eindringtiefe in die Lösung zu gewährleisten. Bei

<sup>2</sup> Diese Grenzen wurden empirisch aus einer Vielzahl an Messungen innerhalb des Arbeitskreises von Prof. Henry Dube mit den zur Verfügung stehenden NMR Geräten (Kapitel 11) ermittelt.

ausreichender Belichtung hängt die Schalteffizienz nur noch von Photoisomerisationsquantenausbeute, Photochromie und thermischer Stabilität ab.

Um das Konzentrationsproblem zu umgehen und eine ausreichende Belichtung zu gewährleisten, können Isomerenverhältnisse im PSS neben den Methoden aus Kapiteln 10.3.4.1 und 10.3.4.2 auch über UV/Vis Spektroskopie gemessen werden. Hierzu werden lediglich die Extinktionen der Reinisomere sowie die isosbestischen Punkte benötigt um eine quantitative Aussage zu geben. Für die Messung der UV/Vis Spektren im PSS wurde die Methode nach Kapitel 11.3.5.3 verwendet. Die UV/Vis Spektren der Bestrahlungen in Toluol in den jeweiligen PSS sind in Abbildung 156 und Abbildung 157 dargestellt.

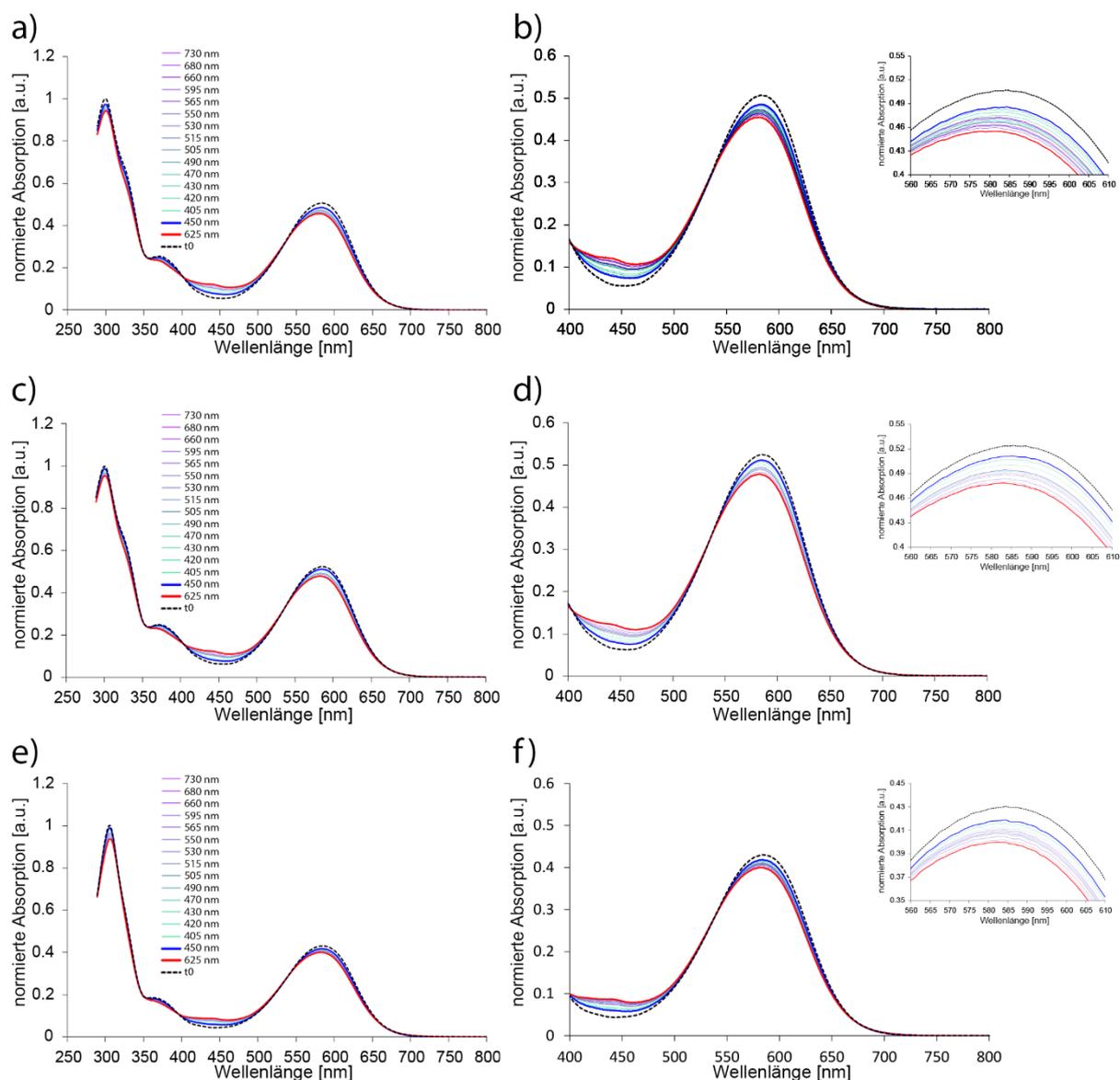


Abbildung 156: Normierte UV/Vis Absorptionen von Indirubin Lösungen (Toluol, 20 °C) im PSS nach der Bestrahlung mit unterschiedlichen Wellenlängen. a) Indirubin **83a**, b) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **83a**, c) Indirubin **83b**, d) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **83b**, e) Indirubin **101**, f) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **101**. *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

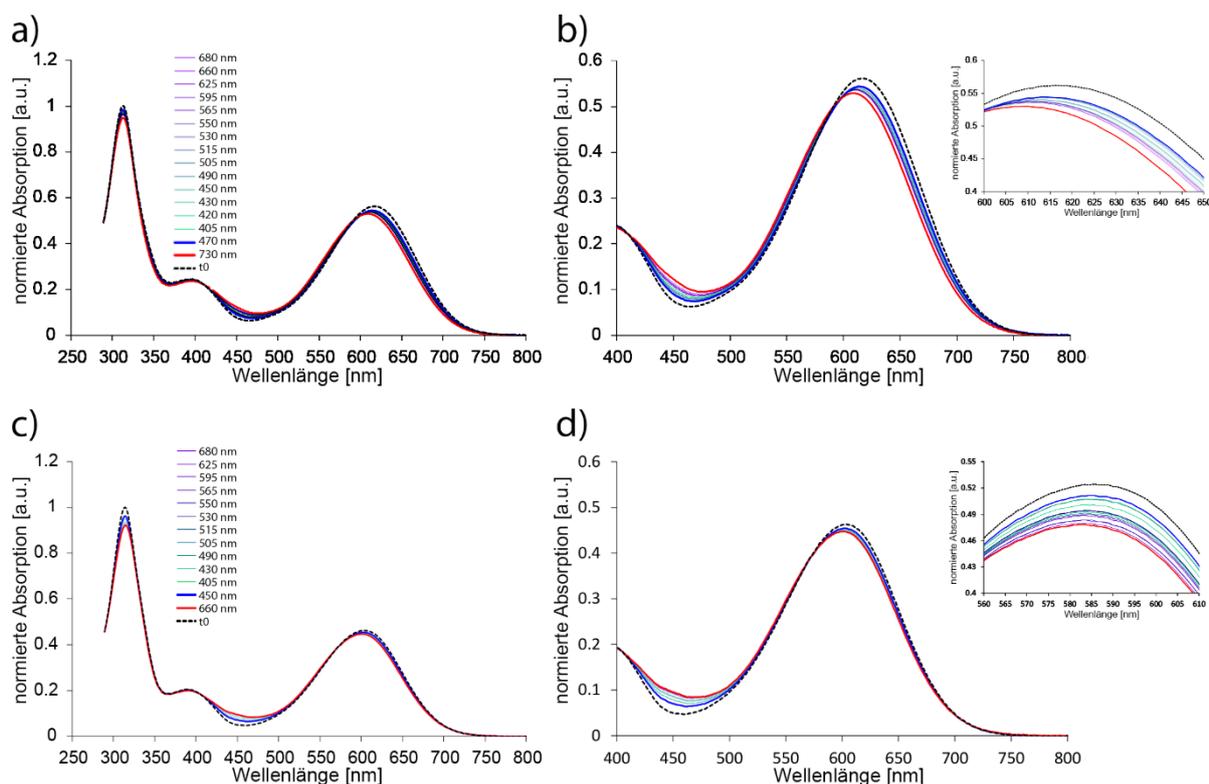


Abbildung 157: Normierte UV/Vis Absorptionen von Indirubin Lösungen (Toluol, 20 °C) im PSS nach der Bestrahlung mit unterschiedlichen Wellenlängen. a) Indirubin **103**, b) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **103**, c) Indirubin **105**, d) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **105**. *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

Mithilfe der Extinktionen der Reinspektren der *E* und *Z* Isomere der jeweiligen Indirubine konnten Quantifizierungen der Isomeren-Verhältnisse in den jeweiligen PSS erfolgen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

Tabelle 33: Ergebnisse der Photoisomerisationsmessungen von Indirubin **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** bei UV/Vis Konzentrationen im UV/Vis Spektrophotometer in Toluol. Angegeben sind die prozentuellen Verhältnisse der jeweiligen *E* und *Z* Isomere im PSS bei der angegebenen Wellenlänge. Wellenlängen mit der effizientesten *E/Z* oder *Z/E* Isomerisierung sind fett hervorgehoben. Die Bestimmung der Werte erfolgte mithilfe der molaren Extinktionskoeffizienten der jeweiligen Isomere.

Indirubin	Wellenlänge [nm]	% <i>E</i> Isomer	% <i>Z</i> Isomer
<b>83a</b>	730	36	64
	680	36	64
	660	41	59
	<b>625</b>	<b>48</b>	<b>52</b>
	595	47	53
	565	43	57
	530	37	63
	515	36	64
	505	34	66
	490	32	68
	470	21	79
	<b>450</b>	<b>15</b>	<b>85</b>
	430	18	82
	420	25	75
	405	32	68
	<b>83b</b>	730	33
680		34	66
660		37	63
<b>625</b>		<b>47</b>	<b>53</b>
595		45	55
565		41	59
530		36	64
515		36	64
505		32	68
490		31	69
470		20	80
<b>450</b>		<b>17</b>	<b>83</b>
430		21	79
420		26	74
405		33	67
<b>101</b>		730	33
	680	33	67
	660	37	63
	<b>625</b>	<b>46</b>	<b>54</b>

	595	44	56
	565	42	58
	530	39	61
	515	37	63
	505	33	67
	490	32	68
	470	22	78
	<b>450</b>	<b>17</b>	<b>83</b>
	430	18	82
	420	21	79
	405	26	74
	395	40	60
	385	41	59
<b>103</b>	<b>730</b>	<b>46</b>	<b>54</b>
	680	32	68
	660	34	66
	625	36	64
	595	32	68
	565	30	70
	530	22	78
	515	19	81
	505	16	84
	490	17	83
	<b>470</b>	<b>13</b>	<b>87</b>
	450	15	85
	430	22	78
	420	24	76
	405	26	74
<b>105</b>	730	*	
	680	39	61
	<b>660</b>	<b>40</b>	<b>60</b>
	625	38	62
	595	39	61
	565	38	62
	530	32	68
	515	30	70
	505	24	76
	490	25	75
	<b>450</b>	<b>17</b>	<b>83</b>
	430	25	75
	420	33	67
	395	36	64

385	37	63
340	28	72

---

<sup>a</sup>Aufgrund der schnellen Kinetik nicht eindeutig bestimmbar

Die bestimmten Isomerenverhältnisse für die Bestrahlung der Indirubine in Toluol ergeben, dass eine effiziente Akkumulierung der *E* Isomere im Bereich von 625 nm bis 730 nm liegt. Hierbei kann bis zu 48 % *E* Isomer erzeugt werden. Durch die hypsochrome Verschiebung der Extinktion der *E* Isomere erfolgt eine effiziente Rückisomerisierung bei kürzeren Wellenlängen um 450 nm bis 470 nm. Hierdurch kann das jeweilige *Z* Isomer bis zu 87 % zurückgewonnen werden.

Zum Vergleich wurden die Messungen der PSS ebenfalls in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt. Die jeweiligen UV/Vis Spektren sind in Abbildung 158 und Abbildung 159 dargestellt.

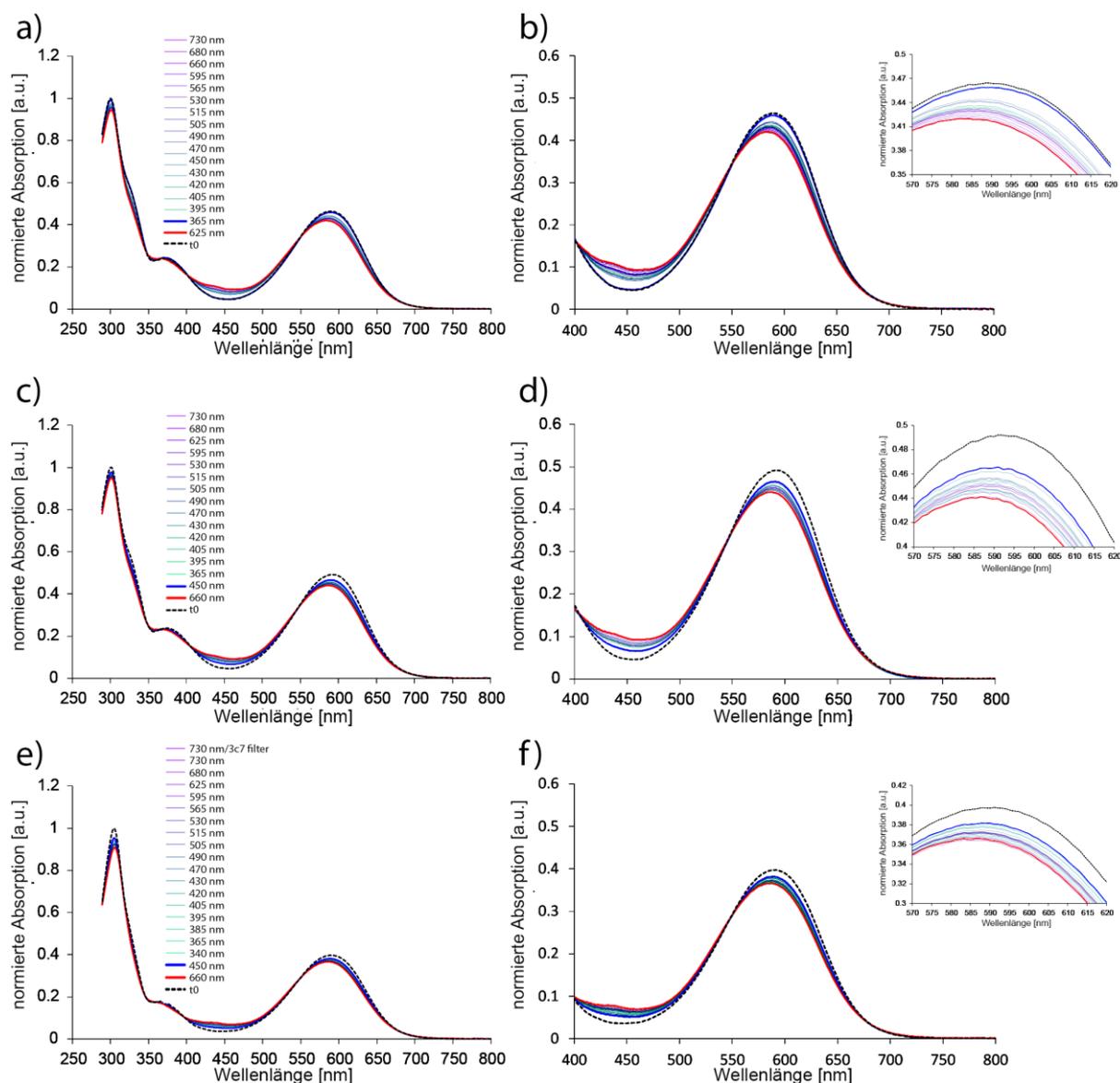


Abbildung 158: Normierte UV/Vis Absorptionen von Indirubin Lösungen ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20\text{ }^\circ\text{C}$ ) im PSS nach der Bestrahlung mit unterschiedlichen Wellenlängen. a) Indirubin **83a**, b) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **83a**, c) Indirubin **83b**, d) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **83b**, e) Indirubin **101**, f) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **101**. *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

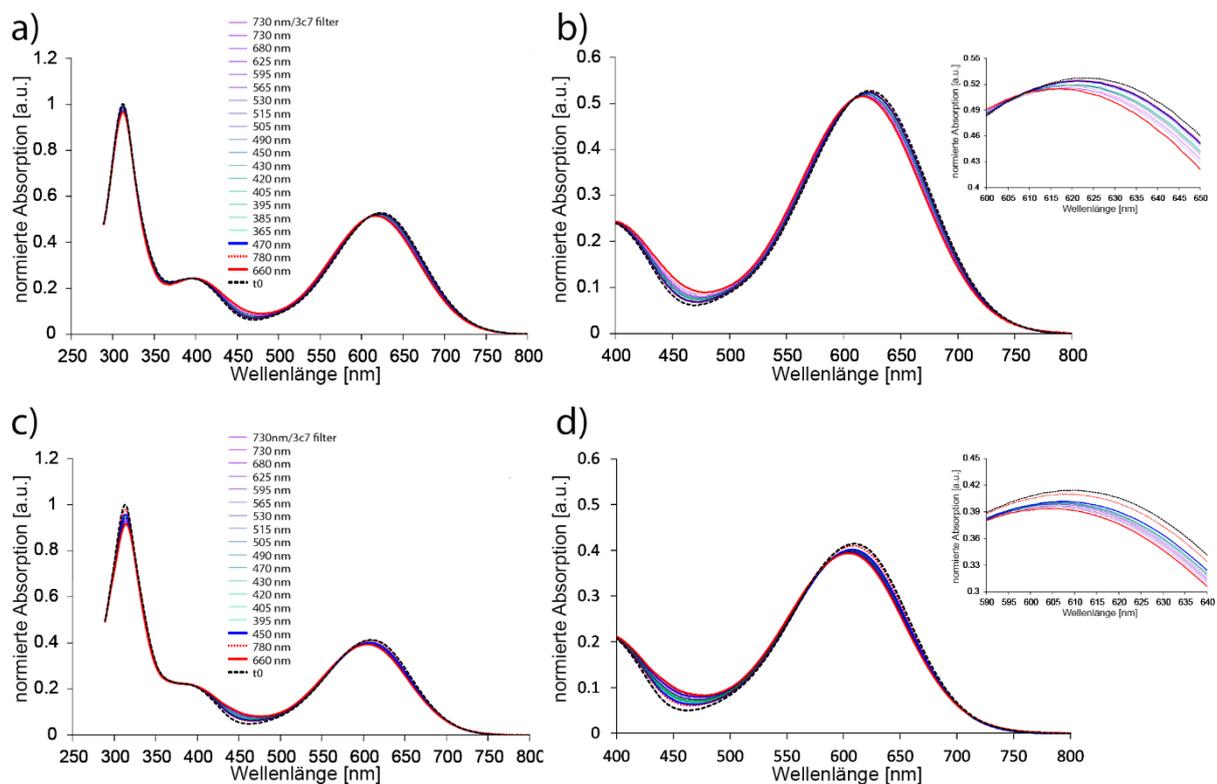


Abbildung 159: Normierte UV/Vis Absorptionen von Indirubin Lösungen ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20\text{ }^\circ\text{C}$ ) im PSS nach der Bestrahlung mit unterschiedlichen Wellenlängen. a) Indirubin **103**, b) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **103**, c) Indirubin **105**, d) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **105**. *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

Mithilfe der molaren Extinktionskoeffizienten der Reinspektren der *E* und *Z* Isomere der jeweiligen Indirubine konnten Quantifizierungen der Verhältnisse in den jeweiligen PSS erfolgen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 34 zusammengefasst.

Tabelle 34: Ergebnisse der Photoisomerisationsmessungen von Indirubin **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** bei UV/Vis Konzentrationen im UV/Vis Spektrophotometer in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Angegeben sind die prozentuellen Verhältnisse der jeweiligen *E* und *Z* Isomere im PSS bei der angegebenen Wellenlänge. Wellenlängen mit der effiziente steten *E/Z* oder *Z/E* Isomerisation sind fett hervorgehoben. Die Bestimmung der Werte erfolgte mithilfe der molaren Extinktionskoeffizienten der jeweiligen Isomere.

Indirubin	Wellenlänge [nm]	% <i>E</i> Isomer	% <i>Z</i> Isomer	
<b>83a</b>	730	43	57	
	680	43	57	
	660	55	45	
	<b>625</b>	<b>56</b>	<b>44</b>	
	595	54	46	
	565	50	50	
	530	45	55	
	515	44	56	
	505	40	60	
	490	41	59	
	470	28	72	
	450	25	75	
	430	28	72	
	420	34	66	
	405	38	62	
	395	35	65	
	<b>385</b>	<b>1</b>	<b>99</b>	
	<b>83b</b>	730	37	63
		680	39	61
<b>660</b>		<b>51</b>	<b>49</b>	
625		47	53	
595		50	50	
530		42	58	
515		35	65	
505		34	66	
490		43	57	
470		34	66	
<b>450</b>		<b>22</b>	<b>78</b>	
430		24	76	
420		32	68	
405		34	66	
395		36	64	
385	41	59		
<b>101</b>	730	40	60	

---

	680	41	59
	<b>660</b>	<b>52</b>	<b>48</b>
	<b>625</b>	<b>52</b>	<b>48</b>
	595	50	50
	565	46	54
	530	44	56
	515	43	57
	505	39	61
	490	39	61
	470	29	71
	450	<b>23</b>	<b>77</b>
	430	25	75
	420	28	72
	405	33	67
	395	41	59
	385	43	57
<b>103</b>	<b>780</b>	<b>9</b>	<b>91</b>
	730	52	48
	680	21	79
	<b>660</b>	<b>68</b>	<b>32</b>
	625	44	56
	595	34	66
	565	36	64
	530	12	88
	515	14	86
	505	11	89
	490	12	88
	470	11	89
	450	14	86
	430	24	76
	420	27	73
	405	30	70
	395	26	74
	385	28	72
<b>105</b>	<b>780</b>	<b>24</b>	<b>76</b>
	730	48	52
	680	45	55
	<b>660</b>	<b>58</b>	<b>42</b>
	625	53	47
	595	50	50
	565	49	51
	530	41	59

---

515	40	60
505	39	61
490	38	62
470	31	69
450	29	71
430	35	65
420	36	64
405	39	61

---

Analog zu den Messungen in Toluol konnte gezeigt werden, dass eine effiziente Akkumulierung der *E* Isomere im Bereich von 625 nm bis 660 nm Licht liegt. Hierbei kann bis zu 68 % *E* Isomer (für **103**) erzeugt werden. Diese Verbesserung der Schaltbarkeit gegenüber den Messungen in Toluol kann durch die leichte Solvatochromie begründet werden. Durch die veränderte Lage der Absorptionsmaxima, liegt ein besseres Verhältnis der Extinktionen der *E* und *Z* Isomere bei den jeweiligen Bestrahlungswellenlängen vor, welche die Akkumulation des jeweiligen *E* Isomers begünstigen. Anders als in Toluol ist eine Rückisomerisierung zum jeweiligen *Z* Isomer nicht einheitlich effizient. Während sie für Indirubin **101**, **103** und **105** im langwelligen Bereich zwischen 660 nm und 780 nm liegt, ist für die Indirubine **83a** und **83b** eine effiziente Schaltung zu *Z* bei 385 nm und 450 nm gegeben. Es können in diesem Fall bis zu 99 % des *Z* Isomers (für **83a**) zurückgewonnen werden.

### 10.3.5 Untersuchung der Photoisomerisationsquantenausbeute von Indirubin 83a

Um die Schalteffizienz der Photoisomerisierung der Indirubine unter dem Aspekt der Quantenausbeute zu untersuchen, wurde diese repräsentativ für Indirubin **83a** in Toluol nach der Methode aus Kapitel 11.3.8 vermessen. Die Ergebnisse dieser Messung sind in Tabelle 35 und Abbildung 160 dargestellt.

Tabelle 35: Zeitlicher Verlauf der Isomerenverhältnisse von *Z* und *E* **83a** bei Bestrahlung mit 625 nm Licht

Zeit [s]	<i>Z</i> Isomer [%]	<i>E</i> Isomer [%]
0	100	0
10	97,4	2,6
20	95,1	4,9
30	92,3	7,7
50	88,8	11,2
80	83,3	16,7
100	81,2	18,8
120	78,6	21,4
150	74,7	25,3
180	71,4	28,6
240	67,5	32,5
300	65,4	34,6
360	62,4	37,6
480	60,4	39,6
600	58,2	41,8

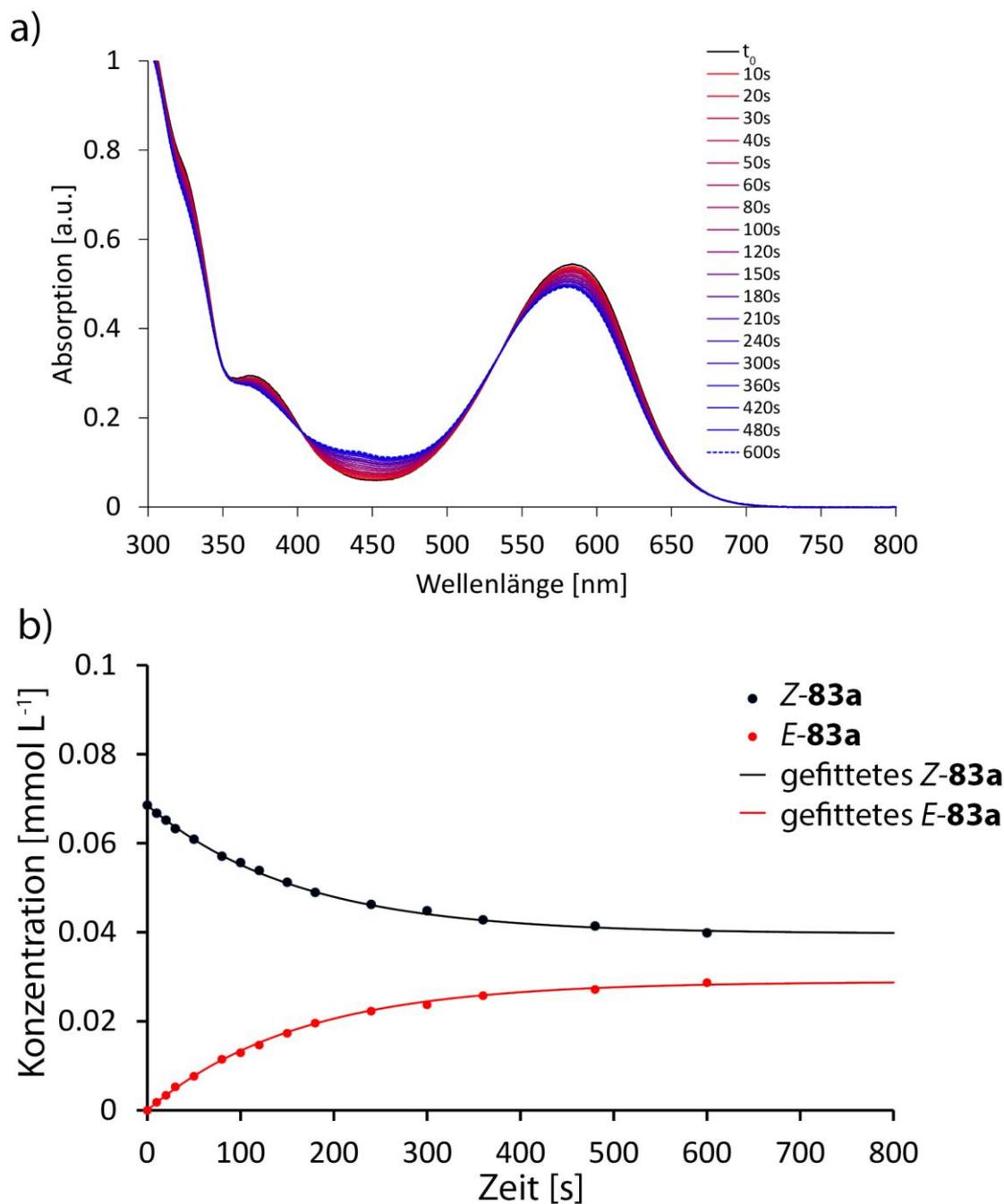


Abbildung 160: Messdaten der Photoisomerisationsquantenausbeute von Indirubin **83a** in Toluol. a) UV/Vis Spektren nach der Bestrahlung mit 625 nm nach den in der Legende angegebenen Zeitintervallen. b) Verlauf der Konzentrationen von **Z-83a** und **E-83a** in Abhängigkeit der Zeit mit den jeweils nach (Gl. 55) gefitteten Verläufen. *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

Durch Extraktion der Konzentrationen von **Z-83a** und **E-83a** aus den UV/Vis Spektren der Messung der Photoisomerisationsquantenausbeute (Abbildung 160 a)) konnte eine Auftragung dieser Werte gegen die jeweilige Zeit vorgenommen werden (Abbildung 160 b). Durch einen

nicht linearen Fit der Werte nach (Gl. 55) konnten die Photoisomerisationsquantenausbeuten  $\phi_{Z \rightarrow E}$  und  $\phi_{E \rightarrow Z}$  extrahiert werden (Tabelle 36).

Tabelle 36: Photoisomerisationsquantenausbeuten für die  $Z \rightarrow E$  und  $E \rightarrow Z$  Isomerisierung von Indirubin **83a** bei der Bestrahlung mit 625 nm Licht in Toluol

$\phi_{Z \rightarrow E}$	0,8 %
$\phi_{E \rightarrow Z}$	1,75 %

Die gemessenen Photoisomerisationsquantenausbeuten zeigen deutlich, wieso zum einen die Bestrahlungsdauer zum Erreichen des PSS vergleichsweise lange ist und zum anderen, weshalb die Akkumulation des  $E$  Isomers vergleichsweise niedrig ist.

Erstes kann eindeutig auf den Betrag der Quantenausbeute zurückgeführt werden, welcher im Subprozent Bereich keine effiziente Umsetzung von Photonen zu Isomerisierungen mit sich bringt. Zweites kann durch das Verhältnis der beiden Quantenausbeuten zueinander erklärt werden. Dadurch, dass die Photoisomerisationsquantenausbeute von  $E \rightarrow Z$  mehr als doppelt so hoch ist als die von  $Z \rightarrow E$ , wird ab einer bestimmten Akkumulation von  $E$ -**83a** dieses Isomer doppelt so schnell umgesetzt wie es erzeugt wird.

Die Bestimmung weiterer Photoisomerisationsquantenausbeuten kann mit den synthetisierten Indirubinen **83b**, **101**, **103** und **105** unter den genannten Bedingungen nicht oder nur schwer durchgeführt werden, da die geringe thermische Stabilität der jeweiligen  $E$  Isomere dies nicht zulässt.

### **10.3.6 Quantenchemische Untersuchungen Indirubin basierter Schaltsysteme 83a, 83b, 101, 103 und 105**

Wie bereits gezeigt (Kapitel 4.6) liefern quantenchemische Berechnungen von UV/Vis Spektren einen guten semi-quantitativen Vergleich experimentell erhaltener Spektren. Zudem erlauben sie die Erklärung der Veränderung der elektronischen Struktur bei vertikaler Anregung. Für die Systeme **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** wurden zunächst Strukturvorschläge mit dem Programmpaket *Gaussview 6* erstellt. Diese wurden mit drei verschiedenen DFT basierten Methoden optimiert. Bei den Methoden handelt es sich um B3LYP-PCM, MPW1K und  $\omega$ -B97X-PCM. Diese lieferten in bisherigen internen Untersuchungen gute Ergebnisse in Bezug auf Geometrie und Freier Enthalpie (Kapitel 4 und *Huber et al.*<sup>[51]</sup>). Die Lösemittelauswahl für die mit der PCM Methode optimierten Strukturen richtete sich nach den experimentellen Gegebenheiten und bestand entsprechend aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Toluol. Eine anschließende Frequenzanalyse bestätigte die gefundenen Strukturen als Minima auf der jeweiligen Potentialhyperfläche. Zusätzlich lieferte sie die zugehörigen Gibbs Freien Enthalpien.

### 10.3.6.1 Energetische Untersuchungen optimierter Indirubin Geometrien

Ausgehend von den Freien Enthalpien konnten Rückschlüsse gezogen werden, welches der jeweiligen Isomere stabiler ist. Bei den energetischen Untersuchungen wird vor allem die enorme energetische Diskrepanz zwischen den jeweiligen *E* und *Z* Isomeren der synthetisierten Indirubin Spezies deutlich (Tabelle 37 bis Tabelle 41).

Tabelle 37: Quantenchemisch berechnete Werte für DFT-Energie, Gibbs Freie Enthalpie sowie Gibbs Freie Reaktions-/Aktivierungsenthalpie für Indirubin **83a**.

Methode	Lösemittel	Isomer	$E_0(\text{DFT})$ [Hartree]	$G_0(\text{DFT})$ [Hartree]	$\Delta G_0(\text{DFT})$ [kcal/mol]
B3LYP	Toluol	<i>Z</i>	-1111,85332602	-1111,513572	0
		<i>E</i>	-1111,84353331	-1111,504178	5,89
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>Z</i>	-1111,85784884	-1111,518145	0
		<i>E</i>	-1111,85007402	-1111,510648	4,70
MPW1K	Gasphase	<i>Z</i>	-1111,51237698	-1111,159099	0
		<i>E</i>	-1111,5009091	-1111,148177	6,85
$\omega$ -B97X	Toluol	<i>Z</i>	-1111,55773838	-1111,211536	0
		<i>E</i>	-1111,54887951	-1111,20351	5,04
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>Z</i>	-1111,56233315	-1111,216344	0
		<i>E</i>	-1111,55529512	-1111,209854	4,07

Wie in Tabelle 37 zu sehen ist, ist das *E* Isomer unabhängig von der Optimierungsmethode weniger stabil als das *Z* Isomer. Bei einem Unterschied von mindestens 4,07 kcal/mol ist die Relevanz des Gleichgewichts zwischen den Isomeren nicht gegeben, da dieses selbst bei Temperaturen von 100 °C zu 100 % bei dem *Z* Isomer liegen würde. Dies spiegelt die experimentellen Befunde wider, die zeigen, dass die Verbindung unabhängig vom Lösemittel zu 100 % in der *Z* Konfiguration vorliegt. Die berechnete Gibbs Freie Aktivierungsenthalpie von 27,66 kcal/mol weicht deutlich vom gemessenen Wert ab.

Ähnliche Befunde können auch für die Indirubine **83b**, **101**, **103** und **105** getroffen werden (Tabelle 38 bis Tabelle 41).

Tabelle 38: Quantenchemisch berechnete Werte für DFT-Energie, Gibbs Freie Enthalpie sowie Gibbs Freie Reaktions-/Aktivierungsenthalpie für Indirubin **83b**.

Methode	Lösemittel	Isomer	$E_0(\text{DFT})$	$G_0(\text{DFT})$	$\Delta G_0(\text{DFT})$
			[Hartree]	[Hartree]	[kcal/mol]
B3LYP	Toluol	Z1	-1190,49842813	-1190,105808	0
		Z2	-1190,4979685	-1190,1055	0,19
		E1	-1190,48878848	-1190,096284	5,98
		E2	-1190,48834299	-1190,095824	6,27
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Z1	-1190,50289635	-1190,110483	0
		Z2	-1190,50237619	-1190,110169	0,20
		E1	-1190,49527081	-1190,102892	4,76
		E2	-1190,49473106	-1190,102286	5,14
MPW1K	Gasphase	Z1	-1190,14148131	-1189,733646	0
		Z2	-1190,14104898	-1189,733541	0,07
		E1	-1190,13016869	-1189,722763	6,83
		E2	-1190,12983176	-1189,722762	6,83
	Toluol	Z1	-1190,18582708	-1189,785643	0
		Z2	-1190,18512542	-1189,785515	0,08
		E1	-1190,17717787	-1189,776895	5,49
		E2	-1190,17643742	-1189,777019	5,41
$\omega$ -B97X	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Z1	-1190,19034611	-1189,790448	0
		Z2	-1190,18959336	-1189,790229	0,14
		E1	-1190,18352439	-1189,783423	4,41
		E2	-1190,18269204	-1189,783288	4,49

Tabelle 39: Quantenchemisch berechnete Werte für DFT-Energie, Gibbs Freie Enthalpie sowie Gibbs Freie Reaktions-/Aktivierungsenthalpie für Indirubin **101**.

Methode	Lösemittel	Isomer	$E_0(\text{DFT})$	$G_0(\text{DFT})$	$\Delta G_0(\text{DFT})$
			[Hartree]	[Hartree]	[kcal/mol]
B3LYP	Toluol	<i>Z</i>	-1310,37384616	-1310,052979	0
		<i>E</i>	-1310,36323196	-1310,043097	6,20
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>Z</i>	-1310,37839637	-1310,057741	0
		<i>E</i>	-1310,369749	-1310,049519	5,16
MPW1K	Gasphase	<i>Z</i>	-1309,96343074	-1309,629293	0
		<i>E</i>	-1309,9511191	-1309,617513	7,39
$\omega$ -B97X	Toluol	<i>Z</i>	-1310,04061057	-1309,713392	0
		<i>E</i>	-1310,03088488	-1309,70392	5,94
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>Z</i>	-1310,04514084	-1309,71847	0
		<i>E</i>	-1310,03721113	-1309,710412	5,06

Tabelle 40: Quantenchemisch berechnete Werte für DFT-Energie, Gibbs Freie Enthalpie sowie Gibbs Freie Reaktions-/Aktivierungsenthalpie für Indirubin **103**.

Methode	Lösemittel	Isomer	$E_0(\text{DFT})$	$G_0(\text{DFT})$	$\Delta G_0(\text{DFT})$
			[Hartree]	[Hartree]	[kcal/mol]
B3LYP	Toluol	<i>Z</i>	-1497,78665441	-1497,349267	0
		<i>E</i>	-1497,77620061	-1497,339299	6,26
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>Z</i>	-1497,79258155	-1497,355593	0
		<i>E</i>	-1497,78412461	-1497,347403	5,14
MPW1K	Gasphase	<i>Z</i>	-1497,32995776	-1496,87504	0
		<i>E</i>	-1497,31783828	-1496,863391	7,31
$\omega$ -B97X	Toluol	<i>Z</i>	-1497,40743892	-1496,961021	0
		<i>E</i>	-1497,39795504	-1496,952896	5,10
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>Z</i>	-1497,41337541	-1496,967298	0
		<i>E</i>	-1497,405664	-1496,960183	4,46

Tabelle 41: Quantenchemisch berechnete Werte für DFT-Energie, Gibbs Freie Enthalpie sowie Gibbs Freie Reaktions-/Aktivierungsenthalpie für Indirubin **105**

Methode	Lösemittel	Isomer	$E_0(\text{DFT})$	$G_0(\text{DFT})$	$\Delta G_0(\text{DFT})$
			[Hartree]	[Hartree]	[kcal/mol]
B3LYP	Toluol	Z	-1648,65332713	-1111,513572	0
		E	-1648,64301198	-1111,504178	5,89
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Z	-1648,65899715	-1648,304976	0
		E	-1648,65052281	-1648,296593	5,26
MPW1K	Gasphase	Z	-1648,26872277	-1647,900182	0
		E	-1648,25679033	-1647,888726	7,19
$\omega$ -B97X	Toluol	Z	-1648,30951473	-1647,948256	0
		E	-1648,30007285	-1647,938938	5,85
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Z	-1648,3152143	-1647,954088	0
		E	-1648,30742766	-1647,946452	4,79

Zusammenfassend lässt sich über die Ergebnisse der berechneten Energetik sagen, dass:

1. Die Stabilität des *E* Isomers von Toluol nach CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zunimmt. Dies lässt sich strukturell beispielsweise durch das Dipolmoment erklären, welches im *E* Isomer durch die Ausrichtung der beiden Carbonyl Sauerstoffe deutlich größer ist als im *Z* Isomer. Dieses Dipolmoment kann im polaren CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> besser stabilisiert werden als im apolaren Toluol.
2. Die Stabilität des *E* Isomers nimmt von MPW1K über B3LYP nach  $\omega$ -B97X zu. Dies ist eine empirische Beobachtung, die unter Umständen mit dem langreichweitigem Korrelations-Teil zusammenhängt.

### **10.3.6.2 Vergleich quantenchemisch berechneter und gemessener UV/Vis Anregungsspektren**

Ausgehend von den optimierten Indirubin Geometrien können auf deren Basis UV/Vis Anregungsspektren berechnet werden. Um einen besseren Vergleich und vor allem ein geeignetes Funktional zur Berechnung zu erhalten, wurde zu jeder optimierten Geometrie auf jedem Niveau mit zwei Funktionalen (B3LYP und PBE0) ein UV/Vis Anregungsspektrum berechnet. Diese wurden mit den jeweils gemessenen Spektren verglichen wie im folgenden Abschnitt beschrieben, auf deren Qualität untersucht.

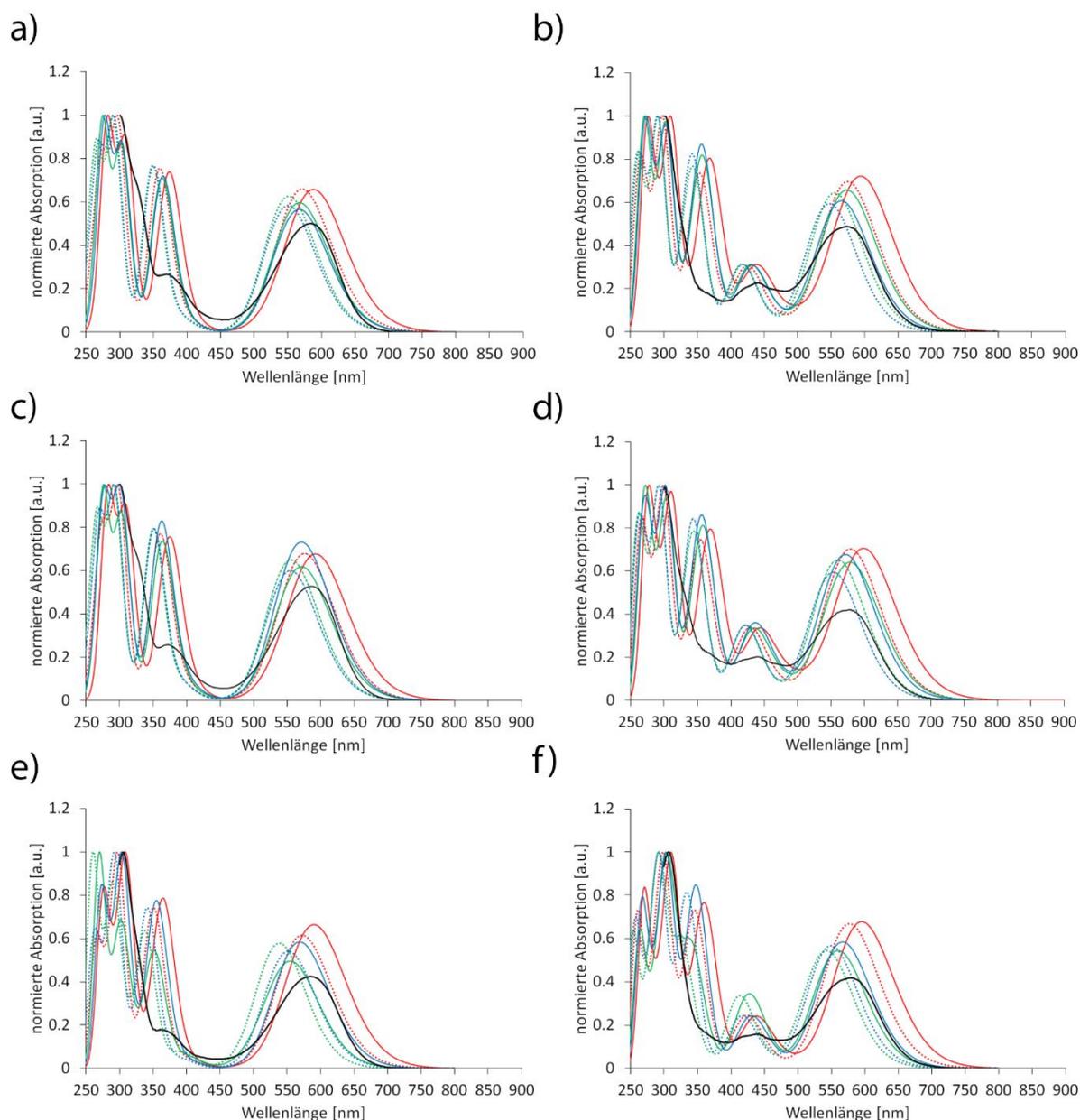


Abbildung 161: Vergleich quantenchemisch berechneter und experimentell erhaltener normierter UV/Vis Anregungsspektren. Experimentelle Spektren (durchgezogene Linie; schwarz) wurden in Toluol gemessen. Spektren in rot wurden auf Basis B3LYP-PCM(Tol) optimierter Geometrie, Spektren in grün auf Basis MPW1K-GP optimierter Geometrien und Spektren in blau auf Basis  $\omega$ -B97X-PCM(Tol) optimierter Geometrien erhalten. Die Berechnung der Spektren mit durchgezogener Linie wurden mit dem B3LYP-PCM(Tol) durchgeführt, die der Spektren mit unterbrochener Linie mit dem PBE0-PCM(Tol) Niveau. Die Spektren beziehen sich auf a) *Z-83a*, b) *E-83a*, c) *Z-83b*, d) *E-83b*, e) *Z-101* und f) *E-101*. Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

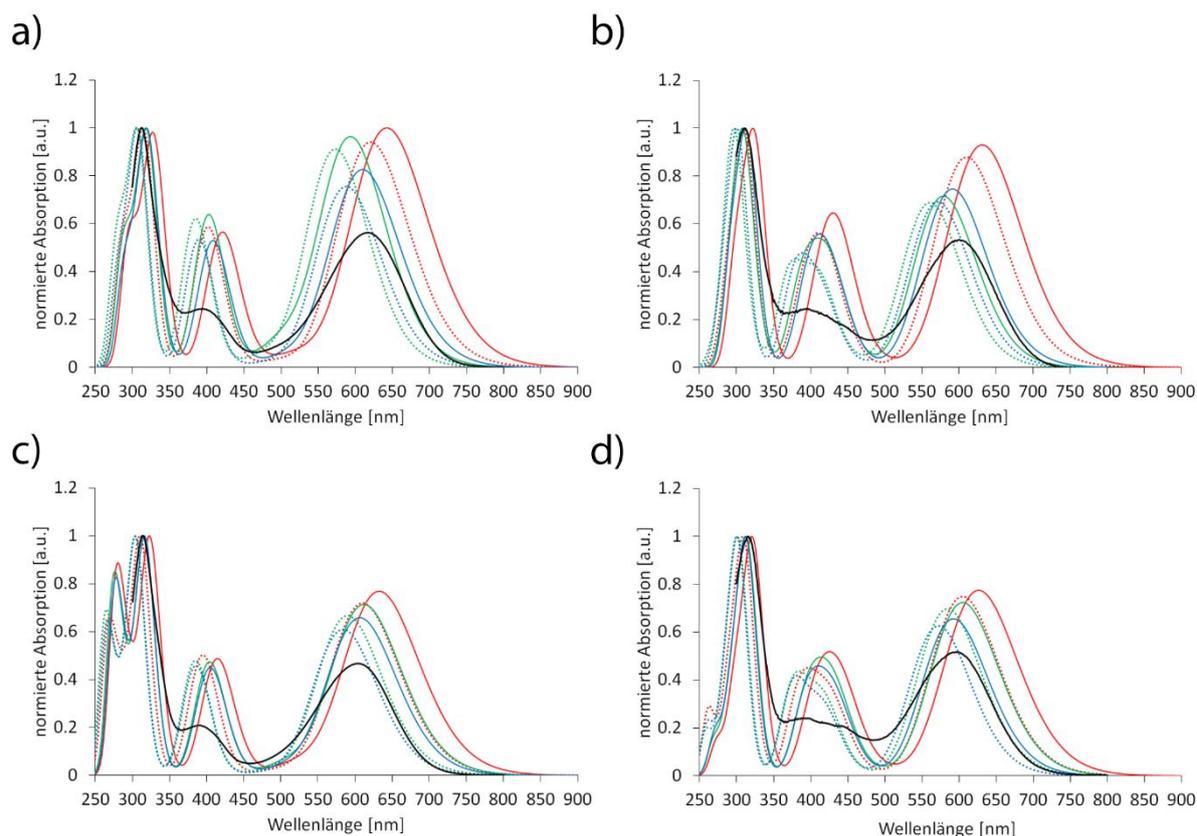


Abbildung 162: Vergleich quantenchemisch berechneter und experimentell erhaltener normierter UV/Vis Anregungsspektren. Experimentelle Spektren (durchgezogene Linie; schwarz) wurden in Toluol gemessen. Spektren in rot wurden auf Basis B3LYP-PCM(Tol) optimierter Geometrie, Spektren in grün auf Basis MPW1K-GP optimierter Geometrien und Spektren in blau auf Basis  $\omega$ -B97X-PCM(Tol) optimierter Geometrien erhalten. Die Berechnung der Spektren mit durchgezogener Linie wurden mit dem B3LYP-PCM(Tol) durchgeführt, die der Spektren mit unterbrochener Linie mit dem PBE0-PCM(Tol) Niveau. Die Spektren beziehen sich auf a) Z-103, b) E-103, c) Z-105 und d) E-105. Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

Wie in den Abbildung 161 und Abbildung 162 zu sehen ist, bildet vor allem die Kombination der Geometrie Optimierung mit dem  $\omega$ -B97X Funktional und UV/Vis Spektren Berechnung mit dem B3LYP Funktional in den gezeigten Fällen eine durchweg gute verlässliche Kombination. Während vor allem die B3LYP berechneten Spektren die Anregungswellenlängen häufig überschätzen, werden sie mit dem PBE0 Funktional eher unterschätzt. Dementsprechend scheint die oben genannte Kombination (B3LYP-PCM// $\omega$ -B97X-PCM) die beste Balance aus Fehlerkompensationen für diese Problemstellung zu bieten.

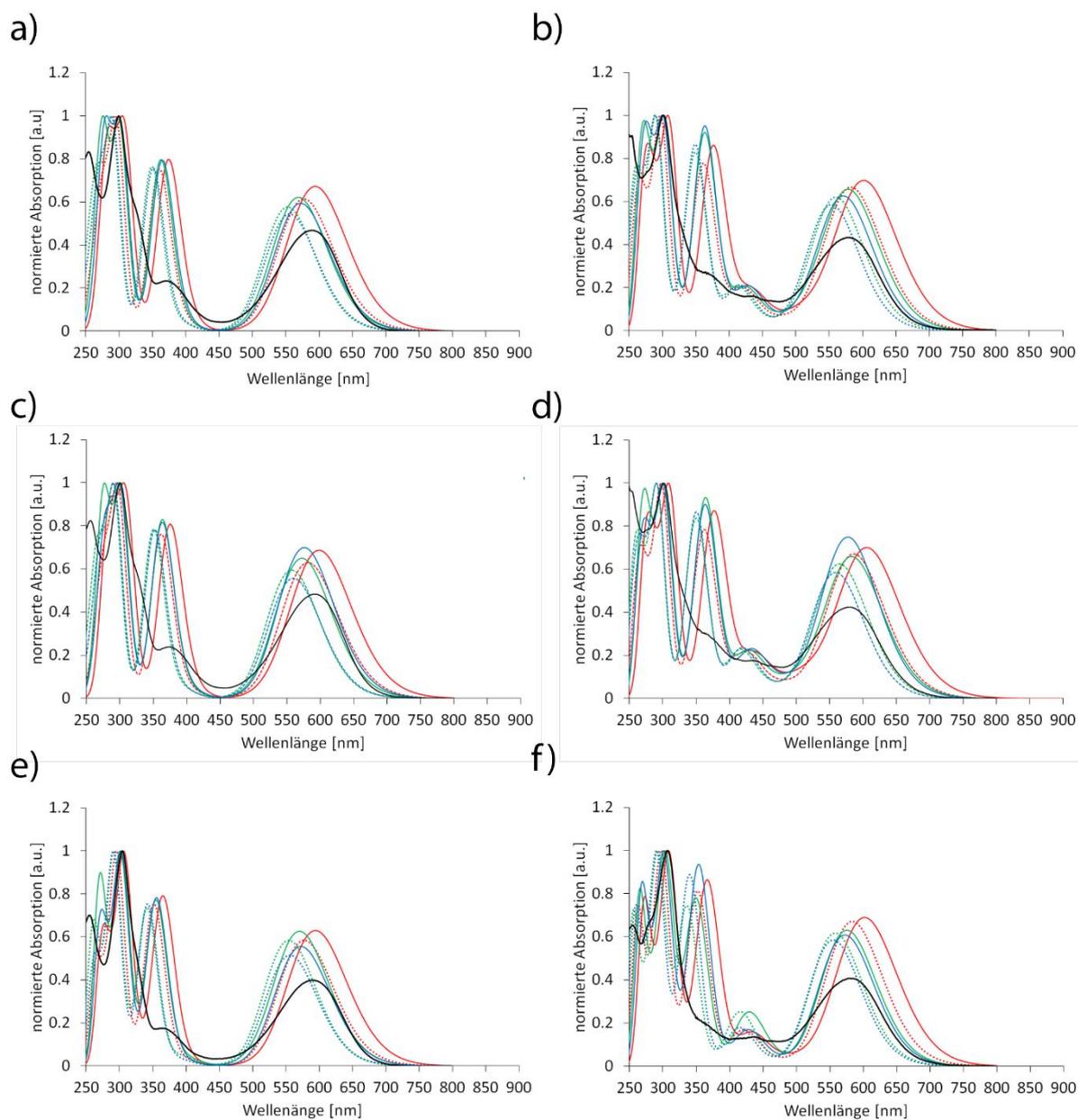


Abbildung 163: Vergleich quantenchemisch berechneter und experimentell erhaltener normierter UV/Vis Anregungsspektren. Experimentelle Spektren (durchgezogene Linie; schwarz) wurden in Toluol gemessen. Spektren in rot wurden auf Basis B3LYP-PCM(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) optimierter Geometrie, Spektren in grün auf Basis MPW1K-GP optimierter Geometrien und Spektren in blau auf Basis  $\omega$ -B97X-PCM(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) optimierter Geometrien erhalten. Die Berechnung der Spektren mit durchgezogener Linie wurden mit dem B3LYP-PCM(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) durchgeführt, die der Spektren mit unterbrochener Linie mit dem PBE0-PCM(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Niveau. Die Spektren beziehen sich auf a) Z-83a, b) E-83a, c) Z-83b-Z, d) E-83b, e) Z-101 und f) E-101. Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

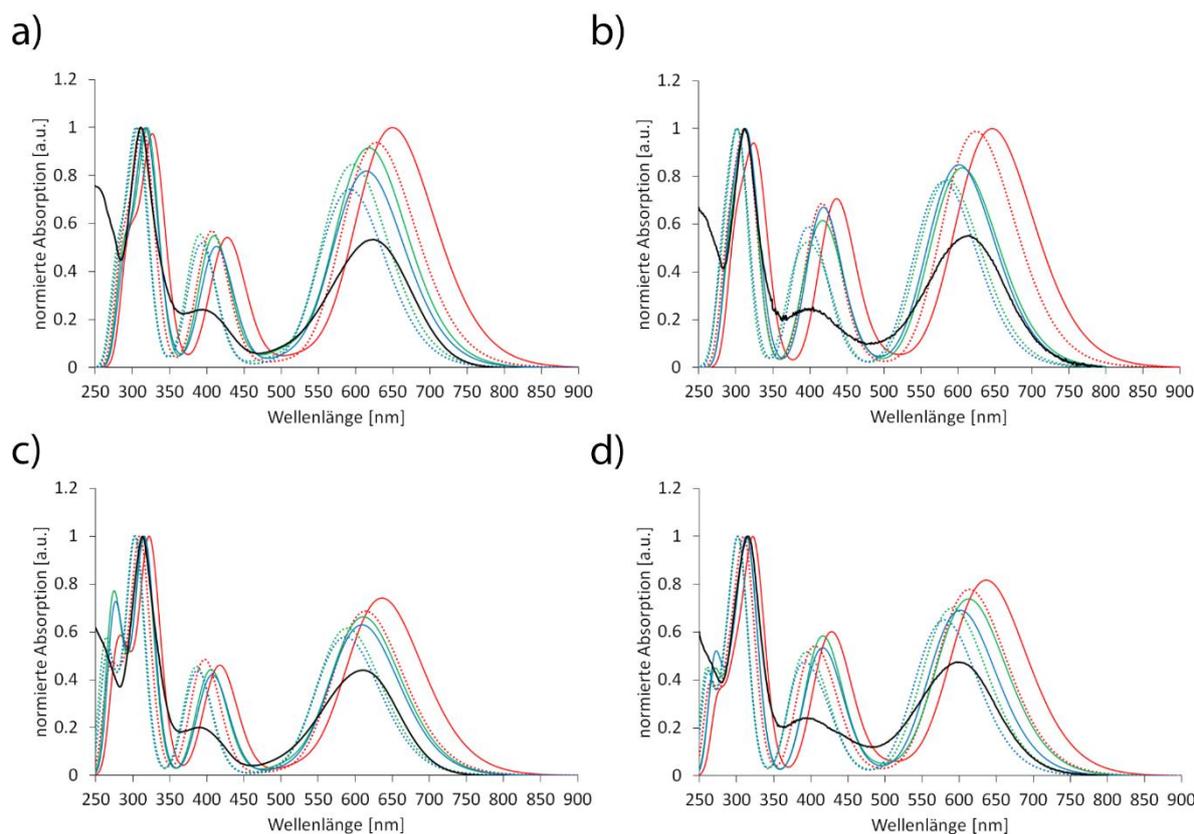


Abbildung 164: Vergleich quantenchemisch berechneter und experimentell erhaltener normierter UV/Vis Anregungsspektren. Experimentelle Spektren (durchgezogene Linie; schwarz) wurden in Toluol gemessen. Spektren in rot wurden auf Basis B3LYP-PCM(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) optimierter Geometrie, Spektren in grün auf Basis MPW1K-GP optimierter Geometrien und Spektren in blau auf Basis ω-B97X-PCM(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) optimierter Geometrien erhalten. Die Berechnung der Spektren mit durchgezogener Linie wurden mit dem B3LYP-PCM(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) durchgeführt, die der Spektren mit unterbrochener Linie mit dem PBE0-PCM(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Niveau. Die Spektren beziehen sich auf a) Z-103, b) E-103, c) Z-105 und d) E-105. Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

Analog zu den Berechnungen für das Lösemittel Toluol scheinen auch die für das Lösemittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführten Berechnungen den besagten Trend zu bestätigen. Auch hier zeigt die Kombination B3LYP-PCM//ω-B97X-PCM den besten Kompromiss in Bezug auf die Fehlerkompensation, während die Kombination B3LYP-PCM//B3LYP-PCM die Anregungswellenlänge um oftmals 10 bis 20 nm überschätzt. Zusätzlich lässt sich beobachten, dass alle langwelligen Anregungsbanden bis 350 nm betragsmäßig stark überschätzt werden.

## 10.4 Beeinflussung des Schaltverhaltens von Indirubin 83a, 83b, 101, 103 und 105 durch supramolekulare Interaktion

Die teilweise geringe Schalteffizienz der Photon-induzierten Doppelbindungsisomerisierung der synthetisierten Indirubine gab Anlass zur Optimierung. Nachdem die Wahl der Substituenten am Isatin Abschnitt nur wenig Einfluss hat und eine Substitution des Indoxyl Abschnitts synthetisch unverhältnismäßig anspruchsvoll ist, wurde eine supramolekulare Herangehensweise getestet.

Hierfür sollte nach Möglichkeit das metastabile *E* Isomer entweder stabilisiert oder eine größere Photochromie der Zustände erreicht werden. In der Literatur wird anhand vieler Beispiele gezeigt, dass vor allem Wasserstoffbrücken zur Stabilität eines Zustands beitragen können. Um diesem Beispiel zu folgen, sollte ein verbrückender Wasserstoffbrückendonator eingesetzt werden, der die Carbonyle im *E* Isomer bindet. Ein geeigneter Kandidat ist hierbei der in der Katalyse eingesetzte *Schreiner Thioharnstoff Katalysator*, welcher mit seinen amidischen Wasserstoffbrückendonator Gruppen die gesuchten Bedingungen erfüllen könnte.

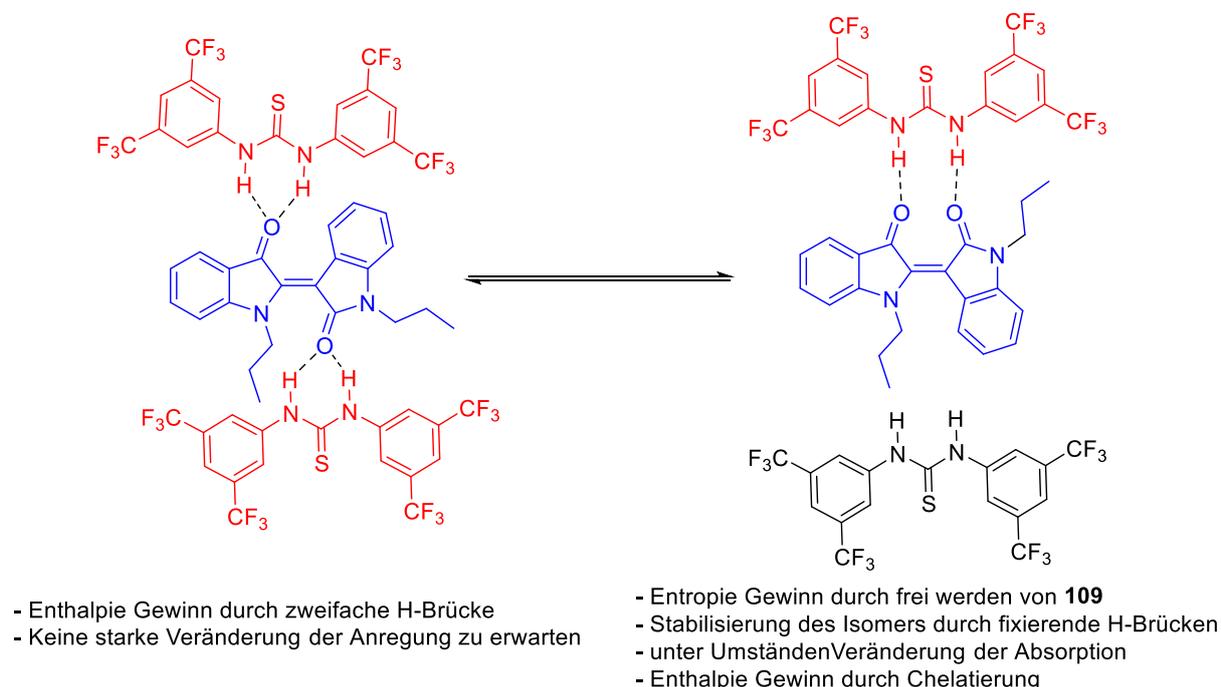


Abbildung 165: Mögliche supramolekulare Bindungsverhältnisse von Indirubin **Z-83a** und **E-83a** mit Thioharnstoff **109**. Durch die räumlich voneinander getrennten Carbonyle in der *Z* Konfiguration von **83a** ist eine Bindungsstöchiometrie von 2:1 denkbar. Im *E* Isomer ist aus Gründen der sterischen Hinderung eine Bindungsstöchiometrie von 1:1 wahrscheinlicher.

### 10.4.1 Untersuchung der Einflüsse von Thioharnstoff 109 auf die Absorption von Indirubin 83b

Um den Einfluss von **109** auf die Indirubine **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** zu ermitteln, wurde eine Titration von Indirubin **83b** mit Thioharnstoff **109** durchgeführt. Die Durchführung der Titration erfolgt hierbei nach Kapitel 11.3.7.1.

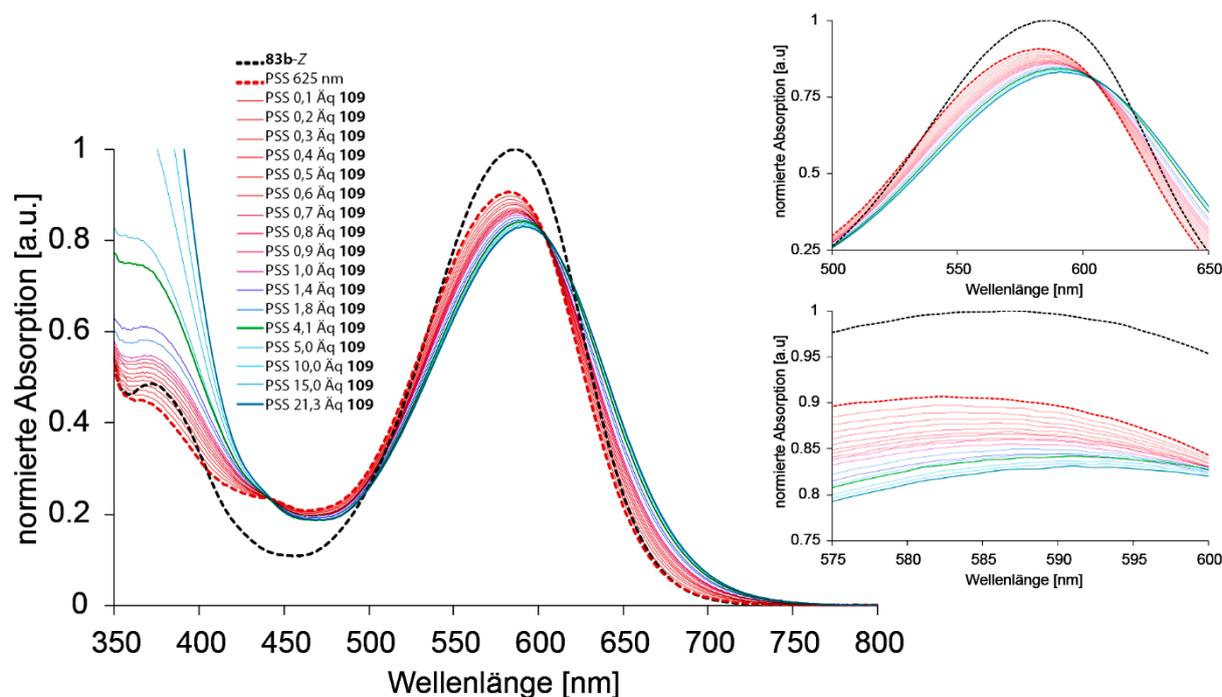


Abbildung 166: UV/Vis Titration von **83b** mit **109** in Toluol. Ausgehend von reinem **83b-Z** in Toluol (schwarz gestrichelte Linie) wurde die Lösung mit 625 nm in den PSS bestrahlt (rot gestrichelte Linie). Nach Zugabe von  $n$  Äquivalenten **109** wurde die Lösung mit 625 nm in den neuen PSS bestrahlt (roter bis hellblauer Spektrungsverlauf). Der beste Kompromiss zwischen der Menge an nur mäßig löslichem **109** und spektraler Veränderung tritt bei 4,1 Äq. **109** auf. Die Löslichkeitsgrenze des Experiments betrug 21,3 Äq. **109** (dunkelblaue-fette Linie).

Wie in Abbildung 166 zu erkennen ist, treten erste Effekte schon nach Zugabe von 0,1 Äquivalenten Thioharnstoff **109** zur Indirubin Lösung **83b** auf, die sich durch eine bathochrome Verschiebung der Absorption und eine Verbreiterung der Absorptionsbande auszeichnen. Eine Sättigung tritt langsam ab 4,1 Äquivalenten Thioharnstoff auf. Aufgrund der begrenzten Löslichkeit von **109** in Toluol konnte die Titration maximal bis zu etwa 21 Äquivalenten durchgeführt werden. Die Veränderung von 4,1 Äquivalenten zu 21 Äquivalenten ist jedoch kleiner als die Veränderung von 1 nach 4,1 Äquivalenten. Im Hinblick auf Messungen mit höherer Konzentration (beispielsweise  $^1\text{H}$  NMR Messungen) und der mäßigen Löslichkeit von **109** wurden 4 Äquivalente Thioharnstoff **83b** als Referenzwert für weitere Untersuchungen in Toluol gewählt.

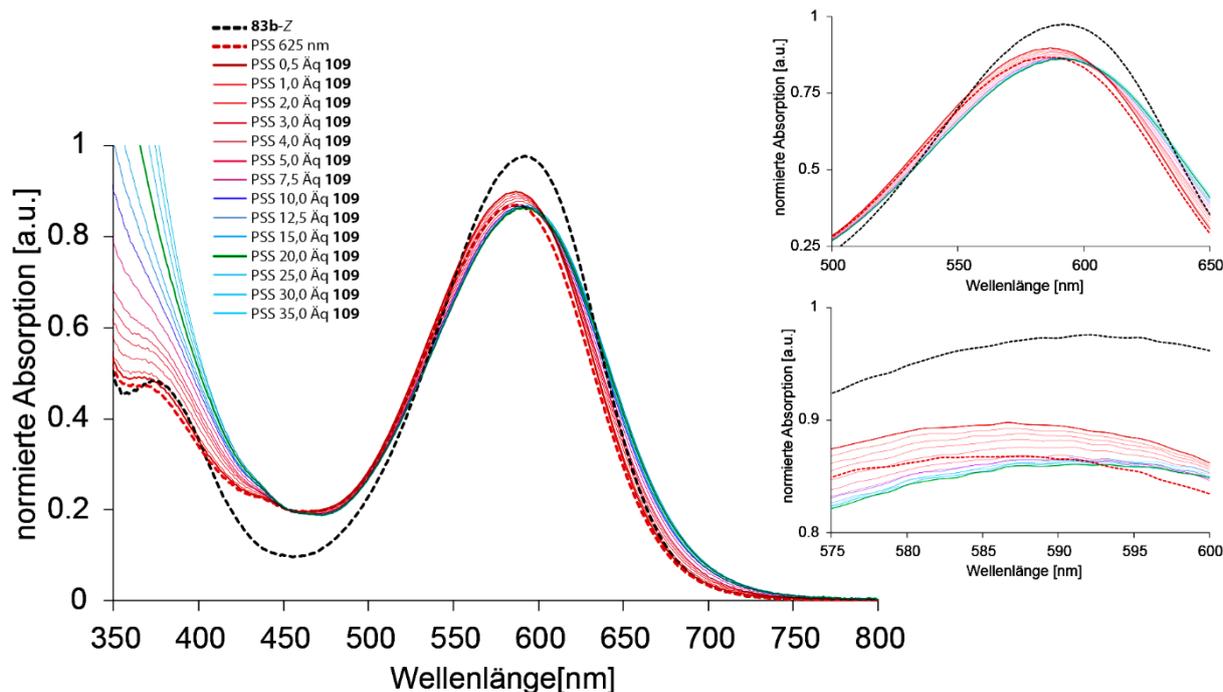


Abbildung 167: UV/Vis Titration von **83b** mit **109** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Ausgehend von reinem **83b-Z** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (schwarz gestrichelte Linie) wurde die Lösung mit 625 nm in den PSS bestrahlt (rot gestrichelte Linie). Nach Zugabe von  $n$  Äquivalenten **109** wurde die Lösung mit 625 nm in den neuen PSS bestrahlt (roter bis hellblauer Spektrenverlauf). Der beste Kompromiss zwischen Äquivalenten **109** und spektraler Veränderung tritt bei 20 Äq. **109** auf. Die Löslichkeitsgrenze des Experiments betrug 35 Äq. **109**.

Die Titration von Indirubin **83b** mit Thioharnstoff **109** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Abbildung 167) liefert ähnliche Ergebnisse wie die in Toluol (Abbildung 166). Da eine erkennbare Veränderung der Absorption erst ab mehreren Äquivalenten Thioharnstoff **109** auftritt, wurde in Abbildung 167 auf eine Darstellung der Titration mit weniger als 0,5 Äquivalenten verzichtet. Die zu verzeichnenden Effekte gleichen denen der Titration von **83b** mit **109** in Toluol, jedoch deutlich weniger ausgeprägt. Dies betrifft vor allem die bathochrome Verschiebung als auch die Verbreiterung der Absorption. Der Grenzwert der Veränderungen ist auch deutlich höher, weswegen die Wahl für weitere Messungen bei 20 Äquivalenten Thioharnstoff **109** zu dem jeweiligen Indirubin liegt.

## 10.4.2 Untersuchung der thermischen Stabilität der Doppelbindung Indirubin basierter Schaltsysteme 83a, 83b, 101, 103 und 105 mit Thioharnstoff 109

Um eventuelle Veränderungen der thermischen Stabilität des metastabilen *E* Isomers bei Anwesenheit des Thioharnstoffs **109** zu untersuchen, wurden Kinetik Messungen analog zu Kapitel 10.3.2 durchgeführt.

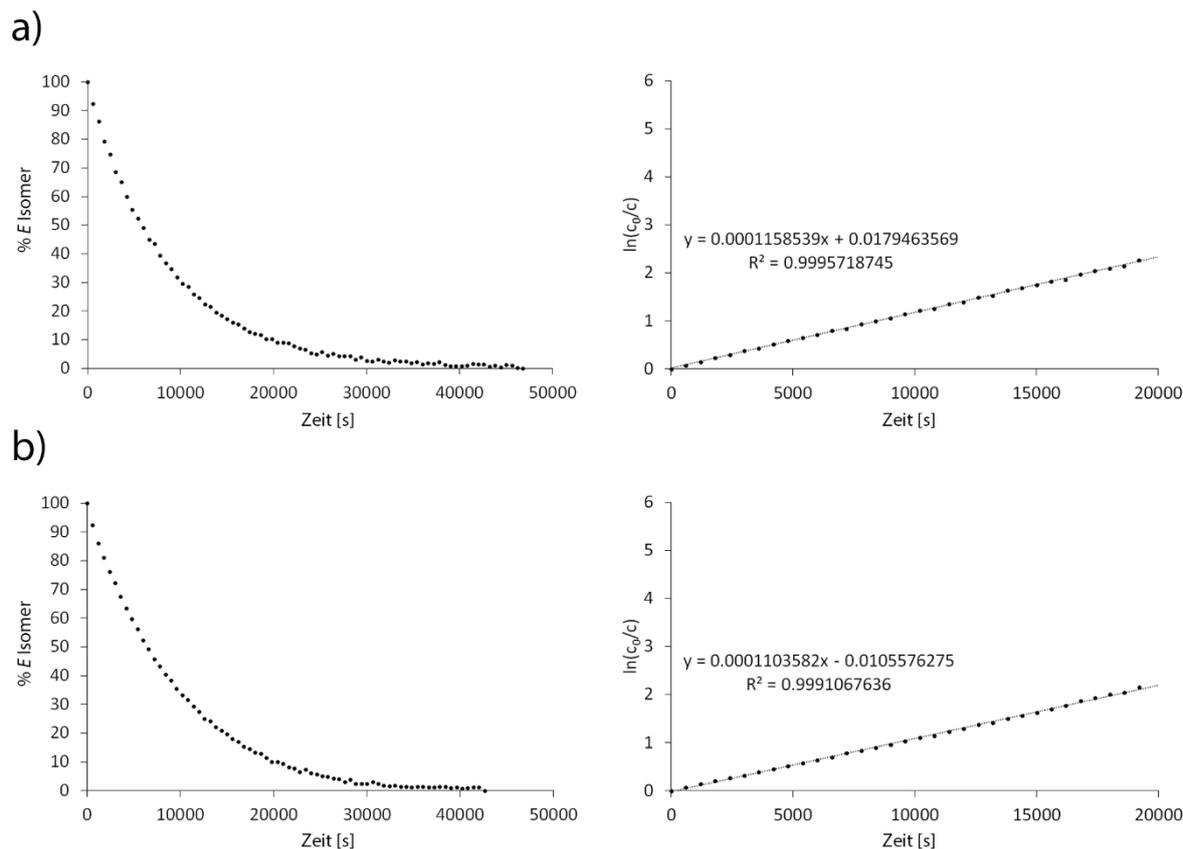


Abbildung 168: Thermische Doppelbindungsisomerisierung des *E* Isomers von a) Indirubin **83a** und b) Indirubin **83b** jeweils mit 4 Äquivalenten Thioharnstoff **109** bei 20 °C in Toluol. Jeweils links: Verlauf des relativen Anteils an *E* Isomer. Jeweils rechts: Linearisierter Plot der Kinetik erster Ordnung zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante *k*. Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

Wie in Abbildung 168 zu sehen ist, verlaufen die Kinetiken von **83a** und **83b** mit **109** sehr ähnlich, was auf das ähnliche Substitutionsmuster an den jeweiligen Photoschaltern zurückzuführen ist. Ein Unterschied zu den Messungen ohne **109** ist kaum vorhanden und die gemessenen Werte lehnen sich an die Werte der Messungen von **83a/b** mit niedriger Konzentration an (Kapitel 10.3.2, Tabelle 31). Die supramolekulare Interaktion mit

Thioharnstoff **109** hat entsprechend keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die thermische Stabilität von *E*. Ein ähnlicher Sachverhalt zeigt sich auch für Indirubine **101**, **103** und **105** (Abbildung 169).

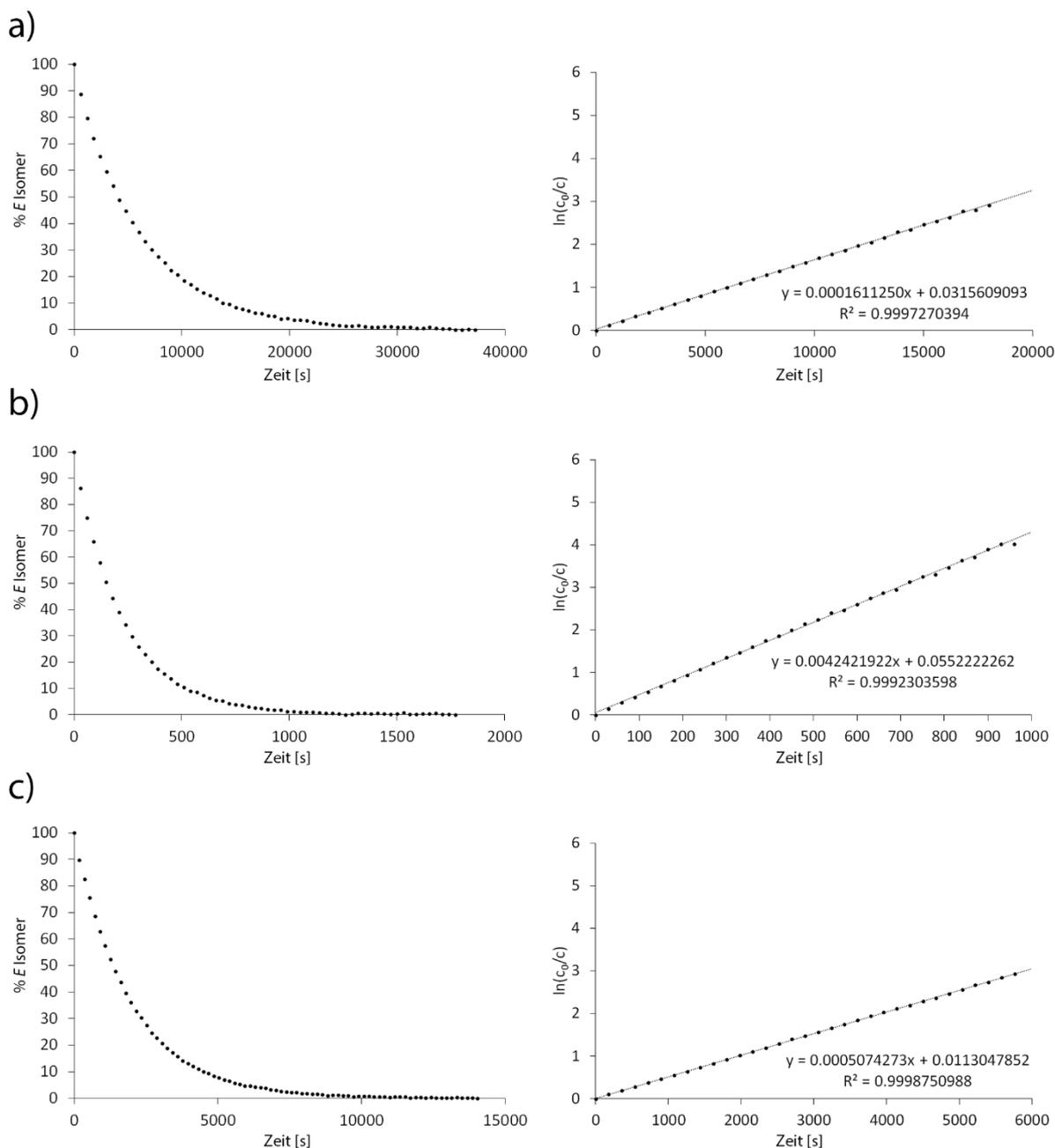


Abbildung 169: Kinetik der thermischen Doppelbindungsisomerisierung der *E* Isomere von a) Indirubin **101** b) Indirubin **103** und c) Indirubin **105** jeweils mit 4 Äquivalenten Thioharnstoff **109** bei 20 °C in Toluol. *Mit Erlaubnis aus* S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** *reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

Analog der Messungen der Kinetik der Indirubine **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ohne **109** wurden die Messungen mit Thioharnstoff **109** aus gleichem Anlass mittels  $^1\text{H}$  NMR

Spektroskopie gemessen (siehe 10.3.2). Die Messung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden jeweils mit 20 Äquivalenten **109** zu den jeweiligen Indirubinen durchgeführt werden (Abbildung 170 und Abbildung 171).

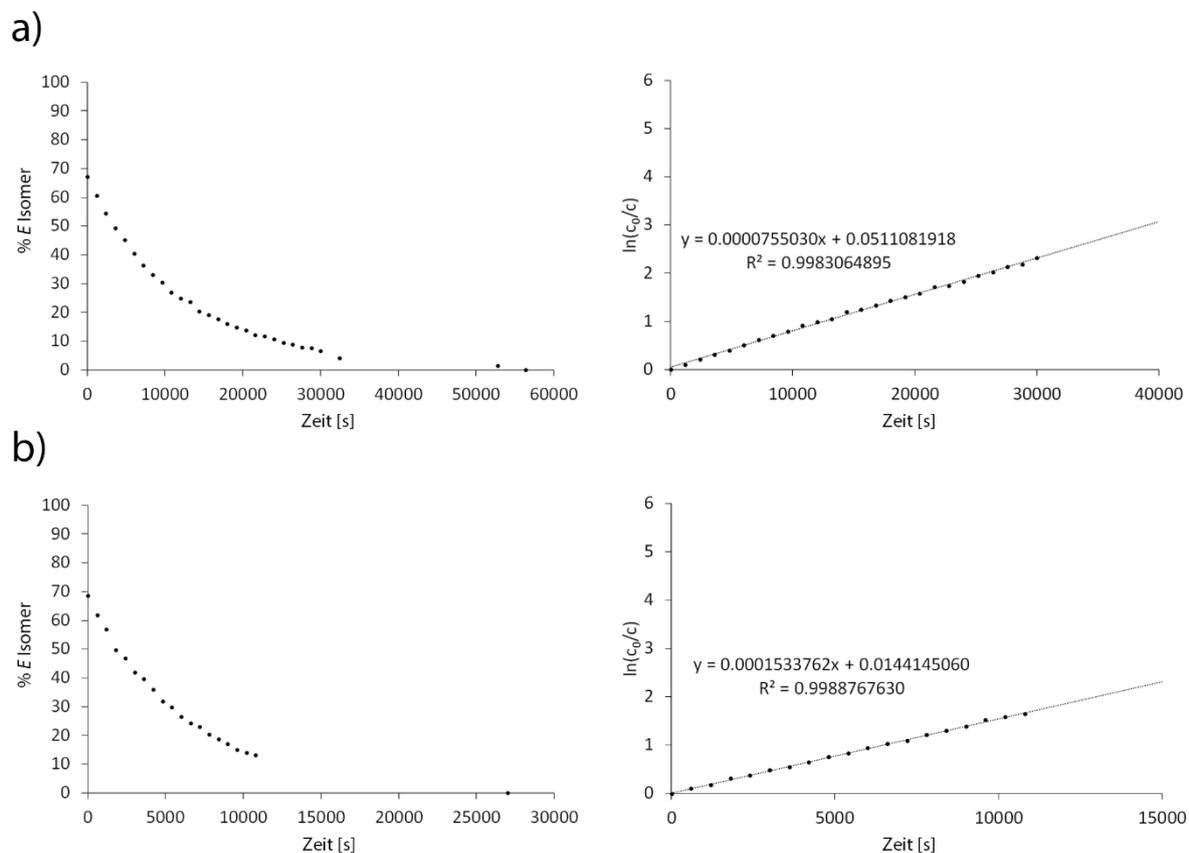


Abbildung 170: Thermische Doppelbindungsisomerisierung des *E* Isomers von a) Indirubin **83a** und b) Indirubin **83b** jeweils mit 20 Äquivalenten Thioharnstoff **109** bei 20 °C in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Jeweils links: Verlauf des relativen Anteils an *E* Isomer. Jeweils rechts: Linearisierter Plot der Kinetik erster Ordnung zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante *k*. *Mit Erlaubnis aus* S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

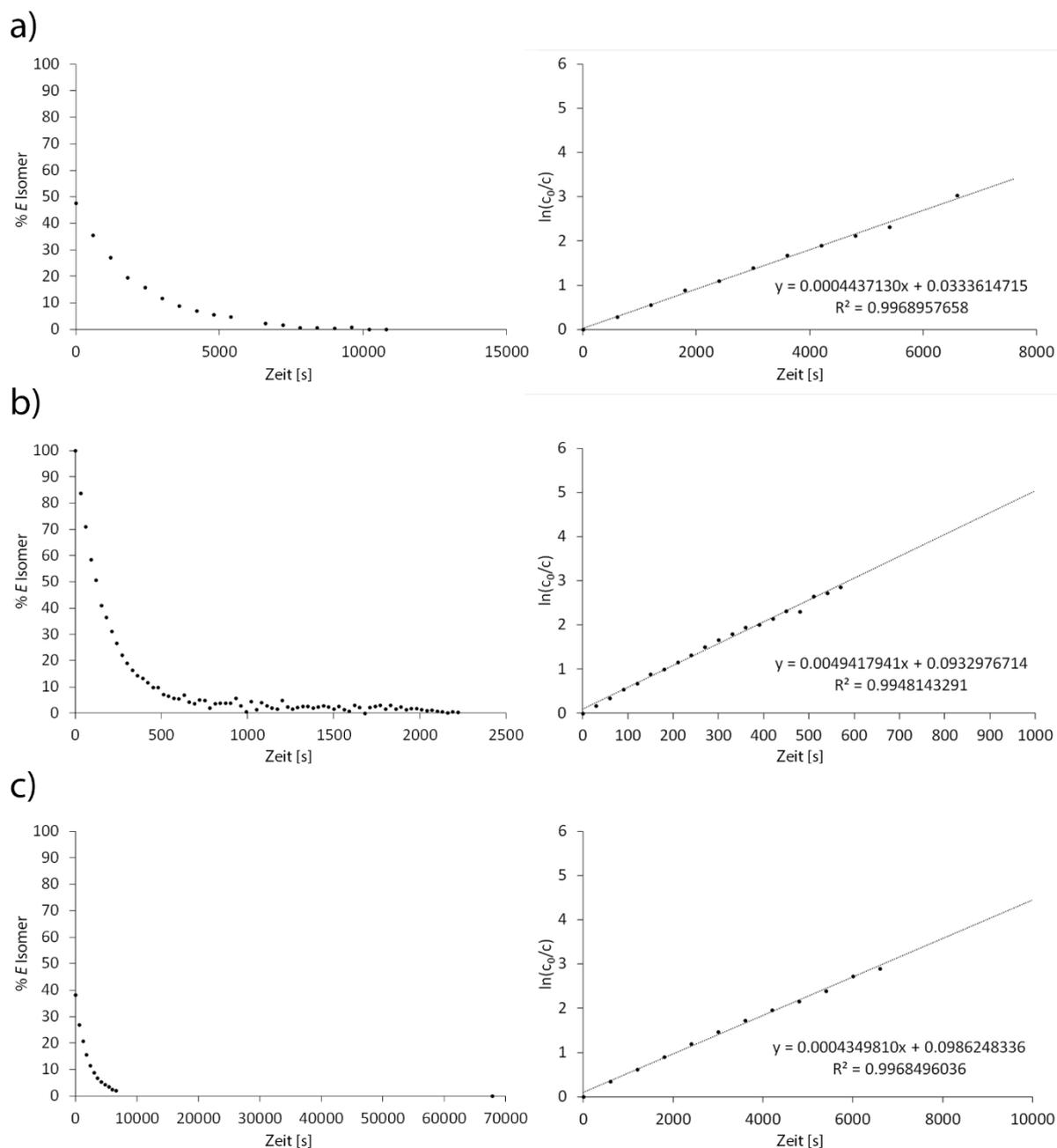


Abbildung 171: Kinetik der thermischen Doppelbindungsisomerisierung der *E* Isomere von a) Indirubin **101** b) Indirubin **103** und c) Indirubin **105** jeweils mit 4 Äquivalenten Thioharnstoff **109** bei 20 °C in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

Ein Überblick der Ergebnisse der Kinetiken ist in Tabelle 42 dargestellt.

Tabelle 42: Gibbs freie Aktivierungsenthalpie  $\Delta G^\ddagger$  und Halbwertszeiten der thermischen *E* zu *Z* Doppelbindungsisomerisierung der jeweiligen Indirubine mit Thioharnstoff **109** bei 20 °C

Indirubin	In Toluol		In CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]	$t_{1/2}$	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]	$t_{1/2}$
<b>83a</b>	22.4 ± 0.1	1.6 h	22.7 ± 0.1	2.7 h
<b>83b</b>	22.5 ± 0.1	1.9 h	22.3 ± 0.1	1.4 h
<b>101</b>	22.2 ± 0.1	1.1 h	21.5 ± 0.1	20.7 min
<b>103</b>	20.3 ± 0.1	2.6 min	20.4 ± 0.1	3.1 min
<b>105</b>	21.5 ± 0.1	20.7 min	21.7 ± 0.1	29.2 min

Wie zu sehen ist, scheint die Zugabe von Thioharnstoff **109** zu den jeweiligen Indirubin Lösungen nur geringfügigen Einfluss zu haben. Ein Unterschied ist vor allem bei den Indirubinen **83a** und **83b** zu sehen. Hier ist die Kinetik durch Zugabe von Thioharnstoff **109** nicht mehr konzentrationsabhängig. In diesen Fällen scheint der Thioharnstoff **109** eine Löslichkeitsverbesserung der Farbstoffe durch dessen Koordination zu verursachen. Die Gibbs freie Aktivierungsenthalpie entspricht etwa der der Messungen der Indirubine **83a** und **83b** bei niedriger Konzentration ohne Thioharnstoff **109** (vgl. Tabelle 31). Generell sind sonst wenige Unterschiede bei der thermischen Stabilität der metastabilen *E* Isomere der Indirubine mit und ohne Thioharnstoff **109** zu erkennen. Einzig Indirubin **101** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit Thioharnstoff **109** weicht um mehr als 1 kcal/mol von der Referenz ohne **109** ab. Dieser Sachverhalt kann nicht vollständig erklärt werden, könnte jedoch auf den elektronenziehenden Charakter der Fluor Substituenten zurückzuführen sein. Diese könnten zusätzlich von **109** koordiniert werden und entsprechend einen Einfluss auf die Stabilität des thermischen Übergangszustandes der thermischen *E/Z* Isomerisierung ausüben.

### 10.4.3 Molare Absorption von Indirubin 83a, 83b, 101 und 105 mit Thioharnstoff 109

Wie bereits in Kapitel 10.4.1 an Indirubin **83b** gezeigt werden konnte, beeinflusst die Zugabe von Thioharnstoff **109** vor allem die UV/Vis spektroskopischen Eigenschaften (hierbei insbesondere die maximale Absorptionswellenlänge des *E* Isomers und somit die Photochromie). Um diesen Sachverhalt zu quantifizieren wurden analog zu Kapitel 10.3.2 nach der Methode aus Kapitel 11.3.3 molare Absorptionskoeffizienten der synthetisierten Indirubine ermittelt. Eine Ausnahme stellte hierbei Indirubin *E*-**103** dar, welches durch seine Kurzlebigkeit in diesem Fall nicht messbar war.

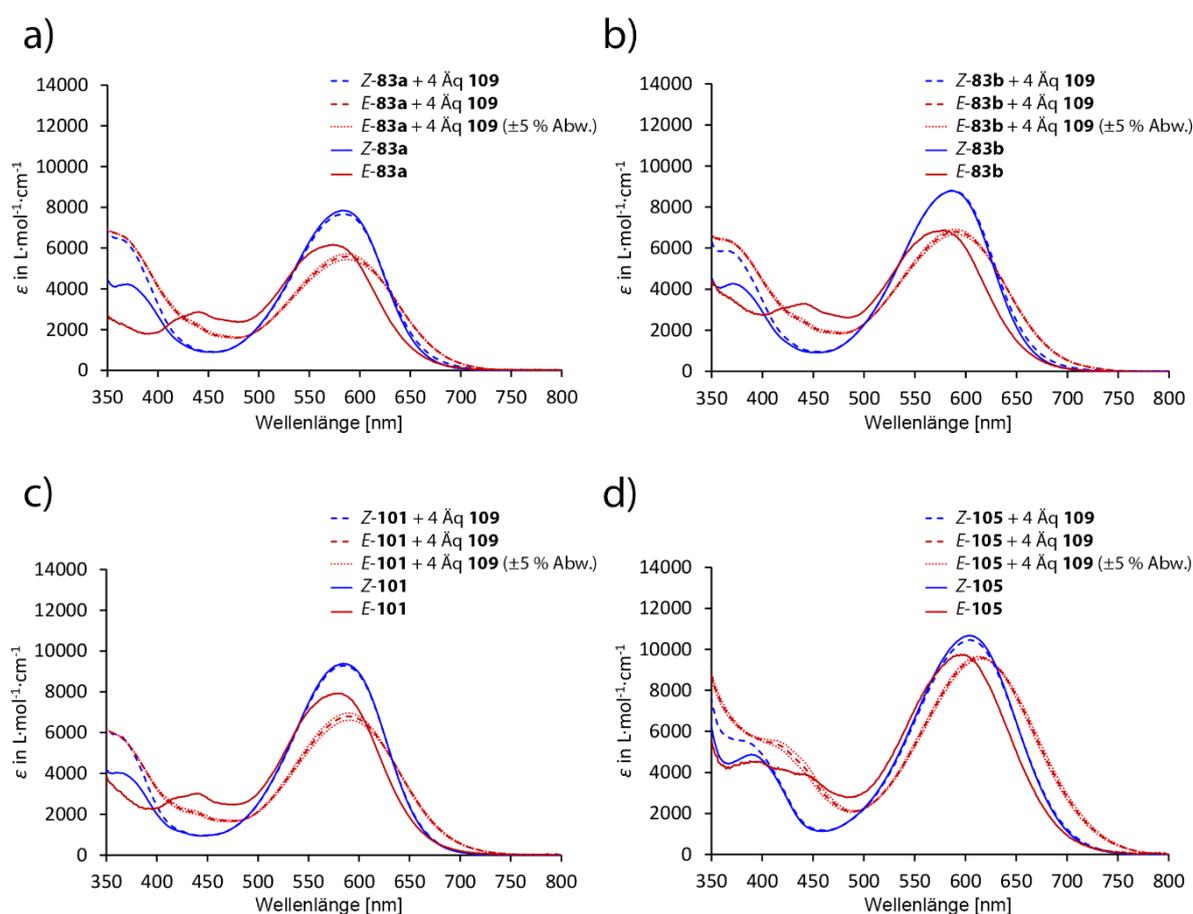


Abbildung 172: Molare Absorptionen von Indirubin a) **83a**, b) **83b**, c) **101** und d) **105** mit jeweils 4 Äquivalenten Thioharnstoff **109** in Toluol. Zur besseren Vergleichbarkeit sind ebenfalls die molaren Absorptionskoeffizienten ohne **109** zugefügt. *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

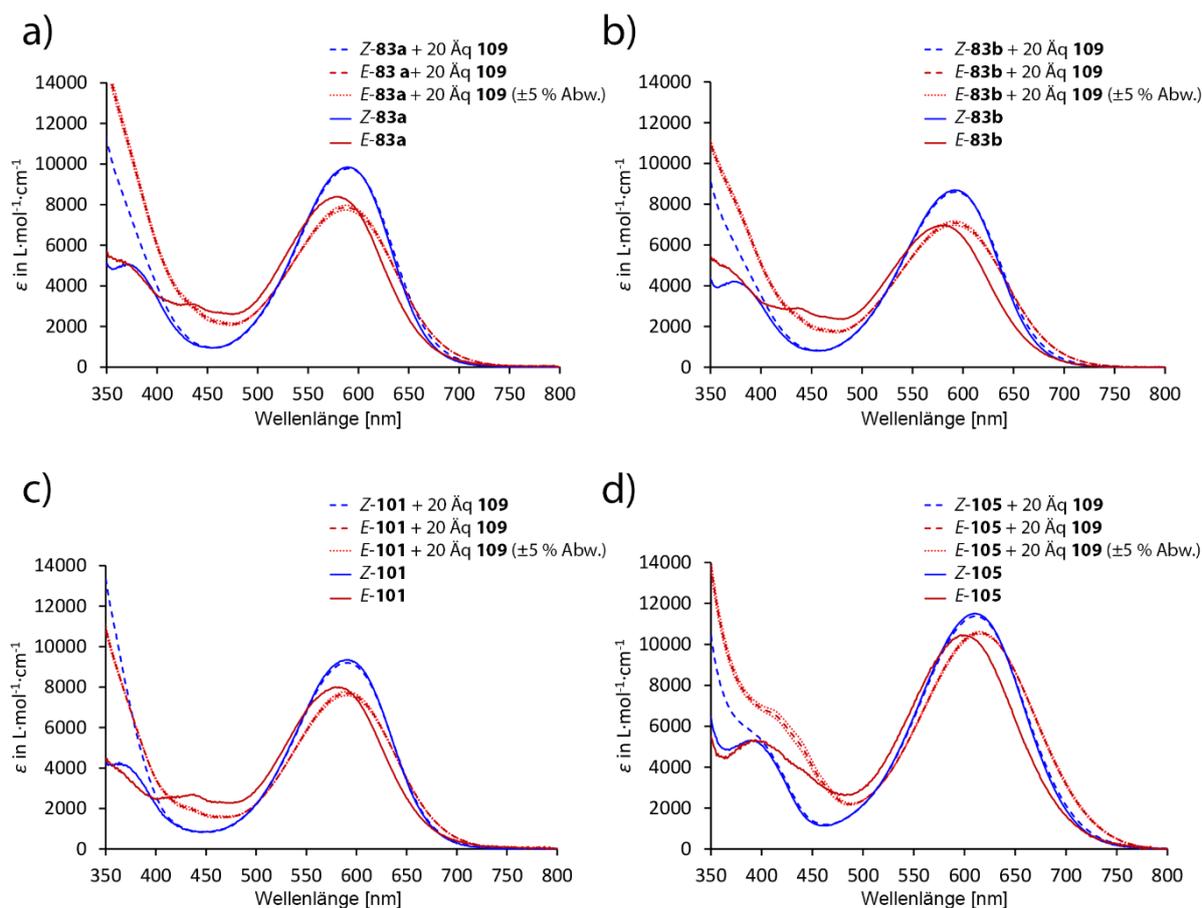


Abbildung 173: Molare Absorptionen von Indirubin a) **83**, b) **110**, c) **101** und d) **105** mit jeweils 20 Äquivalenten Thioharnstoff **109** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Zur besseren Vergleichbarkeit sind ebenfalls die molaren Absorptionskoeffizienten ohne **109** zugefügt. *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

Wie aus Abbildung 172 und Abbildung 173 hervorgeht, ist der Einfluss von **109** auf die Extinktionen der *E* Isomere ausgeprägter als auf die *Z* Isomere der jeweiligen Indirubine. Während der Betrag und die Absorptionsmaxima beinahe komplett den ursprünglichen Spektren der *Z* Isomere entsprechen, erfahren die *E* Isomere der jeweiligen Indirubine eine bathochromen Verschiebung deren Absorption unter den gemessenen Bedingungen teilweise bis über 750 nm hinaus geht. Der Betrag der Extinktionen der *E* Isomere bleibt ebenfalls weitestgehend gleich oder wird tendenziell kleiner (Ausnahme: Indirubin **105** mit 20 Äq. **109** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Abbildung 173 d)). Die betragsmäßig höhere Extinktion der *E* Isomere mit **109** ermöglicht effizientere Adressierung der Gleichen mit rotem Licht bis zu 730 nm und gegebenenfalls darüber hinaus. Dieser Sachverhalt wurde in den folgenden Kapiteln genauer untersucht und dargestellt.

#### **10.4.4 Spektroskopische Untersuchungen des Schaltverhaltens Indirubin basierter Schaltsysteme nach Zugabe von Thioharnstoff (109)**

Analog zu Kapitel 10.3.4 wurde mittels  $^1\text{H}$  NMR und UV/Vis Spektroskopie das Schaltverhalten der zweifach alkylierten Photoschalter **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** untersucht. Hierzu wurden zwischen 1  $\mu\text{M}$  bis 1 mM Lösungen der jeweiligen Indirubine in Toluol- $(d_8)$  und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$  hergestellt. Die zugegebene Menge an Thioharnstoff **109** unterschied sich in Abhängigkeit der Untersuchung, da vor allem bei NMR spektroskopischen Konzentrationen die Löslichkeit von **109** begrenzt war.

##### **10.4.4.1 Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS mittels $^1\text{H}$ NMR Spektroskopie bei externer Bestrahlung**

Da eine *in situ* Bestrahlung der Lösungen im NMR Spektrometer schlechtere Ergebnisse lieferte (geringere Lichtleistung bei Glasfaserbestrahlung), wurde eine externe Bestrahlung durchgeführt. Hierfür wurden Lösungen der Photoschalter **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** mit jeweils einem Äquivalent **109** hergestellt. Das geringe Verhältnis an Thioharnstoff **109** geht mit der Messmethodik einher. Um eine möglichst unverfälschte Menge an Isomer nach der Bestrahlung zu erhalten, muss entweder der Messprozess binnen weniger Sekunden ablaufen oder die thermische Rückreaktion des metastabilen *E* Isomers zum *Z* Isomer unterbunden werden. Aus diesen Gründen wurden NMR Röhren mit den Proben unter geringer Kühlung (bis etwa 10 °C) bestrahlt und bis kurz vor der Messung bei -80 °C gelagert. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von Thioharnstoff **109** würde dieses bei geringen Temperaturen ausfallen, was zu einer Verschlechterung der Messauflösung führen würde.

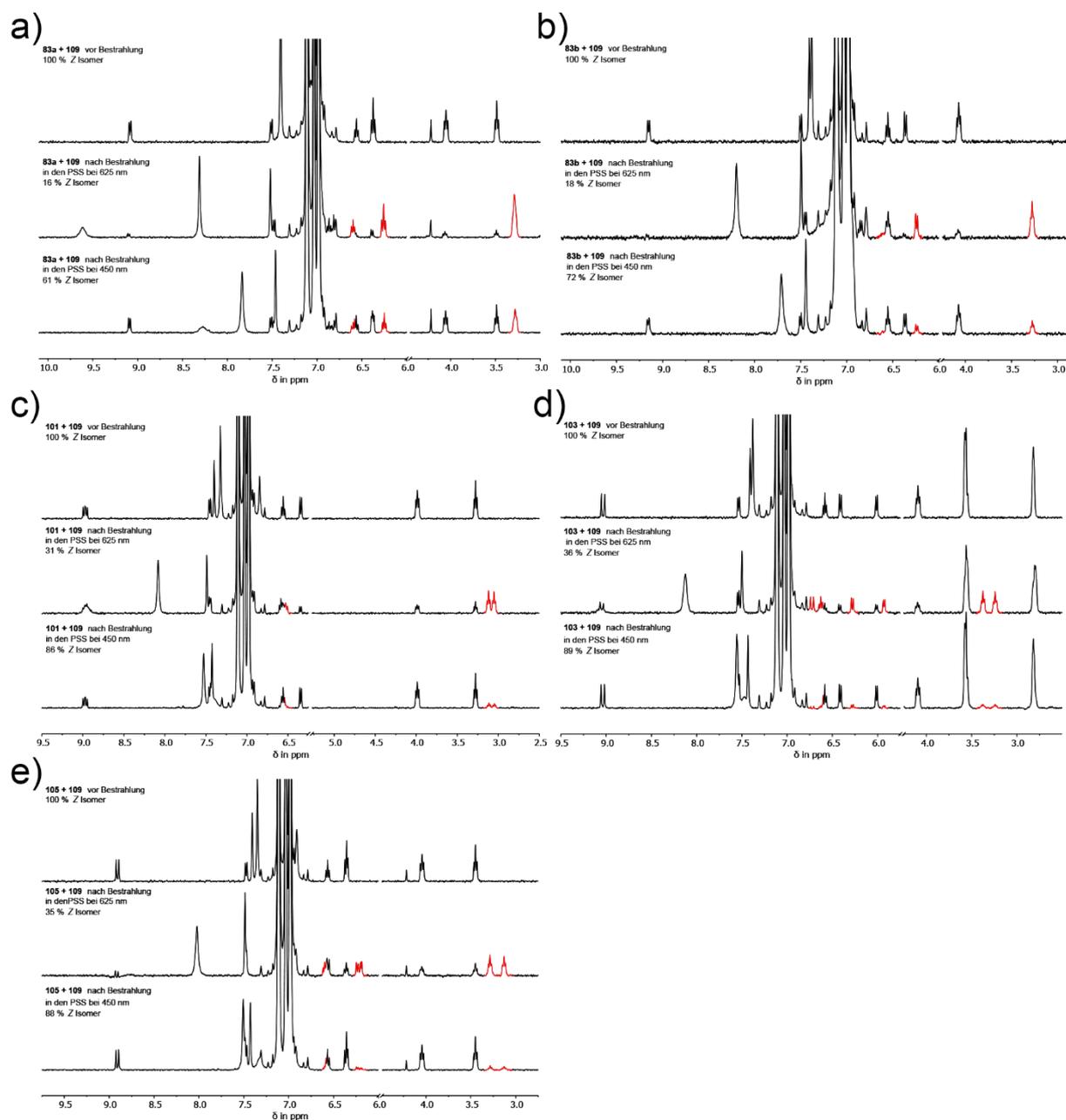


Abbildung 174:  $^1\text{H}$  NMR Spektrum (0 °C, Toluol- $d_8$ ) von Indirubin a) **83a**, b) **83b**, c) **101**, d) **103** und e) **105** mit jeweils 1 Äq Thioharnstoff **109**. Die Spektren sind untergliedert in Reinspektrum Z Isomer (oben), Spektrum im PSS nach Bestrahlung mit 625 nm (Mitte) und Spektrum im PSS nach Bestrahlung mit 450 nm (unten). Rot hervorgehobene Signale entsprechen denen der E Isomere der jeweiligen Indirubine. Die Zuordnung der aromatischen Signale ist in den Abbildungen nur unvollständig angezeigt, da viele der Signale der jeweiligen E Isomere mit denen der Z Isomere überlappen. Die jeweiligen Verteilungen der Isomere in den PSS entsprechen denen aus Tabelle 43.

Wie zunächst bei den Messungen sowohl in Toluol- $d_8$  (Abbildung 174) sowie in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (Abbildung 175) auffällt verschieben sich vor allem die  $^1\text{H}$  NMR Signale des Thioharnstoffs **109** bei Anreicherung des jeweiligen E Isomers. Dies zeigt in erster Linie lediglich eine Interaktion zwischen diesem Isomer und dem Thioharnstoff **109** an. Die Quantifizierung der Bindungsstärke erfolgt in Kapitel 10.4.5. Im Vergleich zu den Messungen ohne **109** verändern

sich die Verhältnisse der Isomere in den PSS drastisch wie aus dem Vergleich von Tabelle 32 und Tabelle 43 geschlossen werden kann.

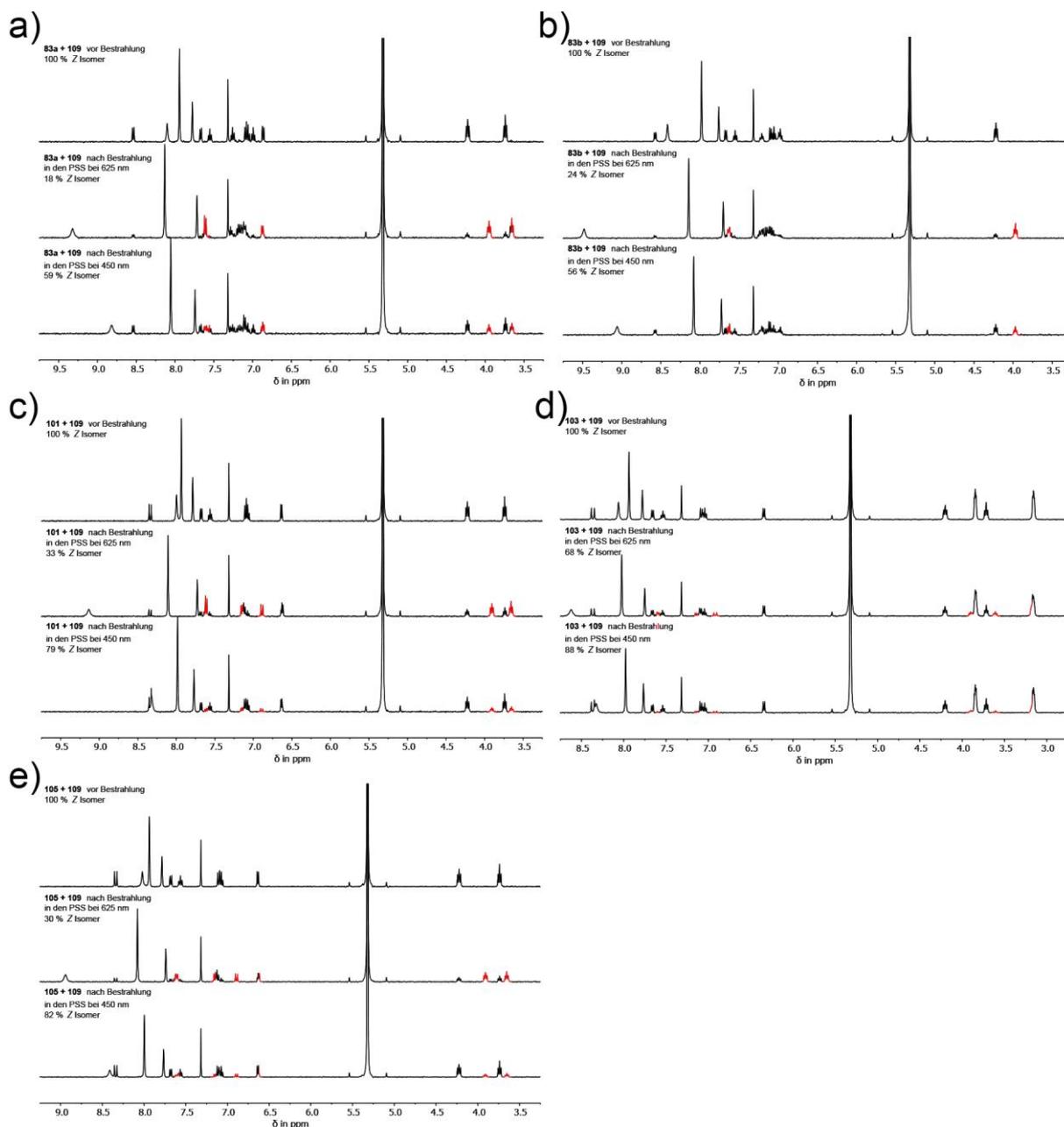


Abbildung 175:  $^1\text{H}$  NMR Spektrum ( $0\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) von Indirubin a) **83a**, b) **83b**, c) **101**, d) **103** und e) **105** mit jeweils 1 Äq. Thioharnstoff **109**. Die Spektren sind untergliedert in Reinspektrum Z Isomer (oben), Spektrum im PSS nach Bestrahlung mit 625 nm (Mitte) und Spektrum im PSS nach Bestrahlung mit 450 nm (unten). Rot hervorgehobene Signale entsprechen denen der E Isomere der jeweiligen Indirubine. Die Zuordnung der aromatischen Signale ist in den Abbildungen nur unvollständig angezeigt, da viele der Signale der jeweiligen E Isomere mit denen der Z Isomere überlappen. Die jeweiligen Verteilungen der Isomere in den PSS entsprechen denen aus Tabelle 43.

Wie zunächst bei den Messungen sowohl in Toluol- $d_8$  (Abbildung 174) sowie in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (Abbildung 175) auffällt verschieben sich vor allem die  $^1\text{H}$  NMR Signale des Thioharnstoffs

**109** bei Anreicherung des jeweiligen *E* Isomers. Dies zeigt in erster Linie eine selektive Interaktion zwischen diesem Isomer und dem Thioharnstoff **109** an. Die Quantifizierung der Bindungsstärke erfolgt in Kapitel **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Im Vergleich zu den Messungen ohne **109** verändern sich die Verhältnisse der Isomere in den PSS drastisch wie aus dem Vergleich von Tabelle 32 und Tabelle 43 geschlossen werden kann.

Tabelle 43: Verhältnisse der *E/Z* Isomere von Indirubin **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** in Anwesenheit von 1 Äq. Thioharnstoff **109** nach Bestrahlung mit 625 nm und 450 nm in den PSS

Indirubin	Lösemittel	625 nm	450 nm
<b>83a</b>		84 % <i>E</i>	61 % <i>Z</i>
<b>83b</b>		84 % <i>E</i>	72 % <i>Z</i>
<b>101</b>	Toluol- <i>d</i> <sub>8</sub>	69 % <i>E</i>	86 % <i>Z</i>
<b>103</b>		64 % <i>E</i>	89 % <i>Z</i>
<b>105</b>		75 % <i>E</i>	88 % <i>Z</i>
<b>83a</b>		82 % <i>E</i>	59 % <i>Z</i>
<b>83b</b>		76 % <i>E</i>	56 % <i>Z</i>
<b>101</b>	CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	67 % <i>E</i>	79 % <i>Z</i>
<b>103</b>		32 % <i>E</i>	88 % <i>Z</i>
<b>105</b>		67 % <i>E</i>	82 % <i>Z</i>

#### 10.4.4.2 Bestimmung der Isomerenverhältnisse im PSS mittels UV/Vis Spektroskopie bei externer Bestrahlung

Anders als bei der Messung des PSS im NMR hat die Messung im UV/Vis Spektrometer diverse Vorteile. Zum einen sind bei Messungen im UV/Vis Spektrometer weitaus niedrigere Konzentrationen als für <sup>1</sup>H NMR Messungen nötig. Aus diesem Grund lässt sich der PSS bei gleicher Lichtleistung der LED in den UV/Vis Messungen schneller erreichen. Des Weiteren ist die Geschwindigkeit der Messung unter moderatem Verlust der Messgenauigkeit anpassbar, weswegen eine Kühlung zur Stabilisierung des *E* Isomers nicht benötigt wird.

Einen Überblick über die UV/Vis Spektren in den jeweiligen PSS für Indirubine **83a**, **83b**, **101**, **103** und **105** mit jeweils 4 Äq. **109** in Toluol verschaffen Abbildung 176 und Abbildung 177.

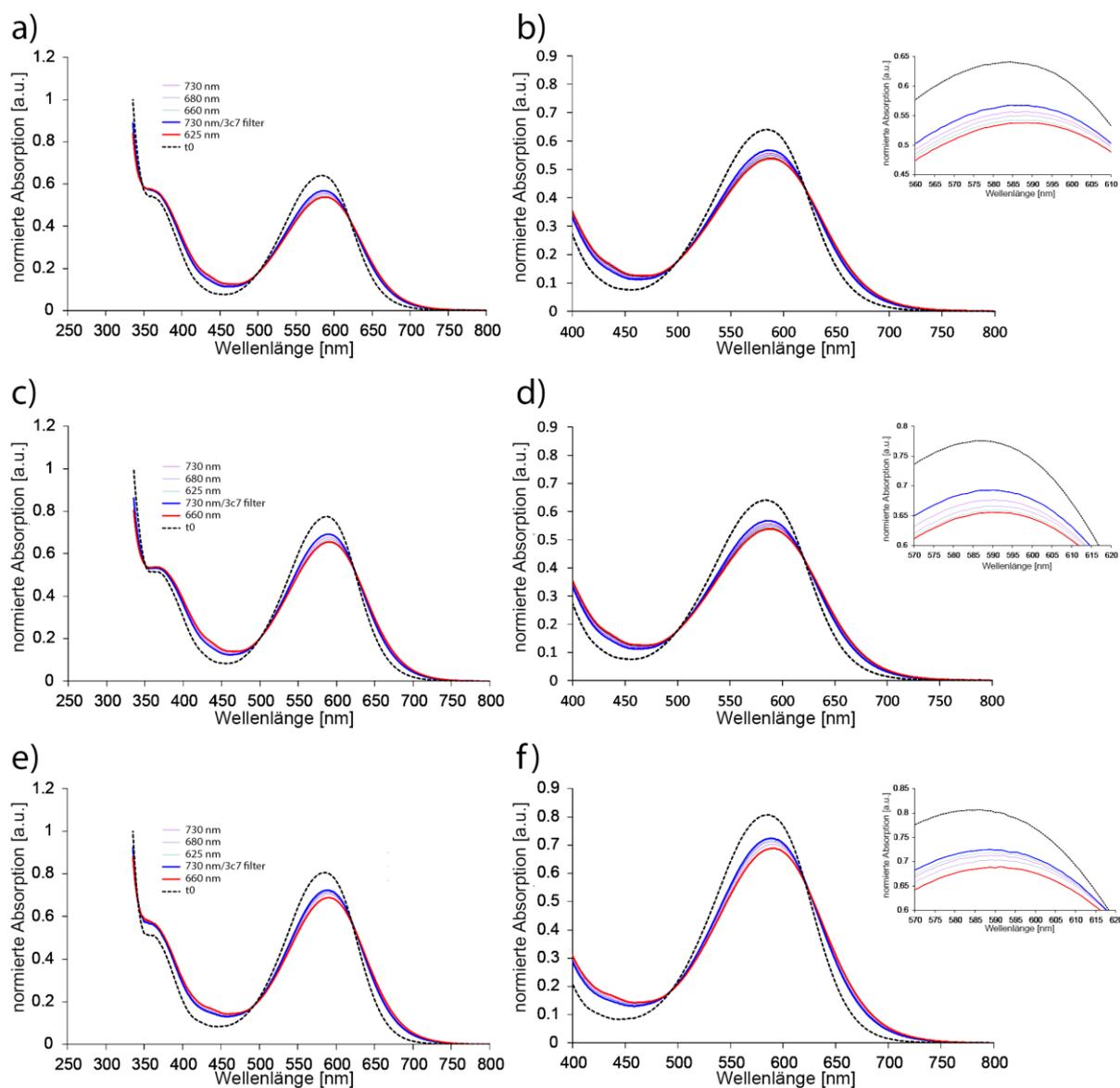


Abbildung 176: Normierte UV/Vis Absorptionen von Indirubin Lösungen (Toluol, 20 °C) in Anwesenheit von 4 Äquivalenten Thioharnstoff **109** im PSS nach der Bestrahlung mit unterschiedlichen Wellenlängen. a) Indirubin **83a**, b) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **83a**, c) Indirubin **83b**, d) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **83b**, e) Indirubin **101**, f) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **101**. Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

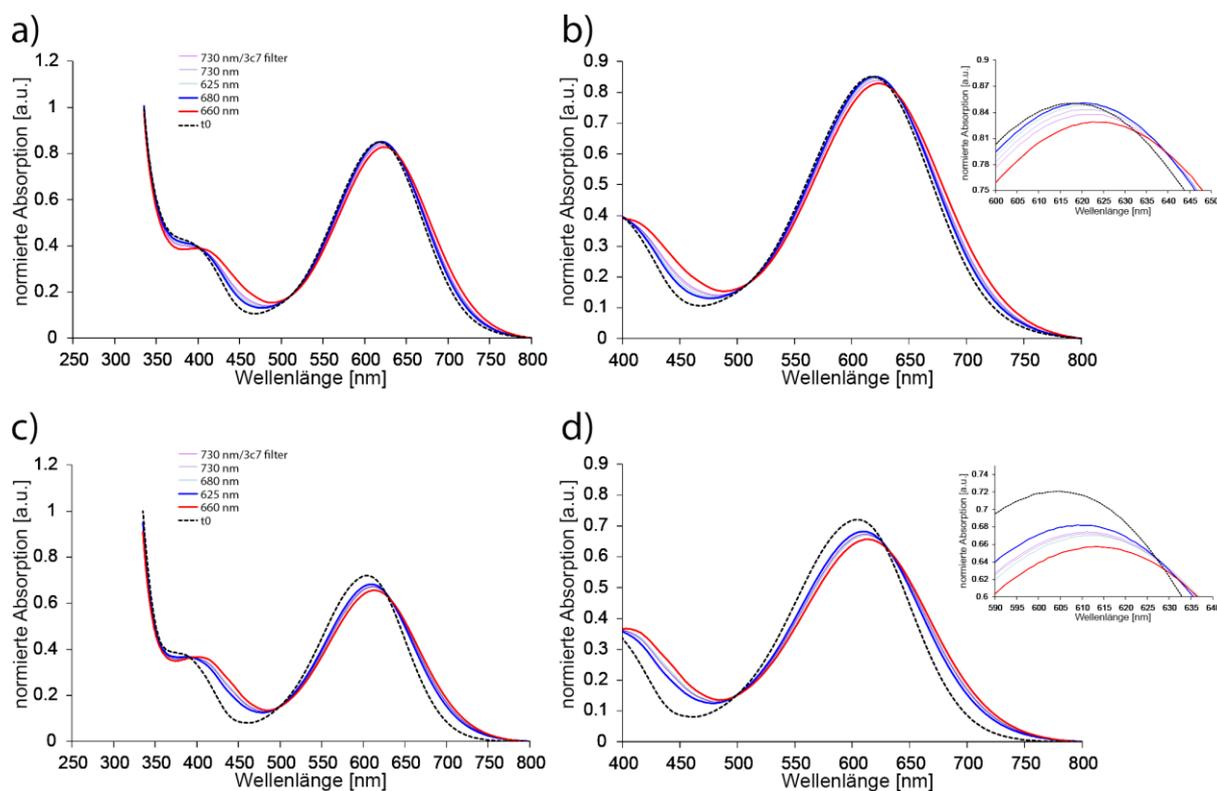


Abbildung 177: Normierte UV/Vis Absorptionen von Indirubin Lösungen (Toluol, 20 °C) in Anwesenheit von 4 Äquivalenten Thioharnstoff **109** im PSS nach der Bestrahlung mit unterschiedlichen Wellenlängen. a) Indirubin **103**, b) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **103**, c) Indirubin **105**, d) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **105**. *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

Mithilfe der molaren Extinktionskoeffizienten der Reinspektren der *E* und *Z* Isomere der jeweiligen Indirubine in Anwesenheit von Thioharnstoff **109** konnten Quantifizierungen der Verhältnisse in den jeweiligen PSS erfolgen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 44 zusammengefasst.

Tabelle 44: Prozentuelle Verteilung der Isomere von Indirubin **83a**, **83b**, **101** und **105** im PSS in Gegenwart von 4 Äq. Thioharnstoff **109** in Toluol. Messungen wurden im UV/Vis Spektrometer unter externer Bestrahlung durchgeführt. Hervorgehobene Werte entsprechen der höchsten Akkumulation von *E* beziehungsweise *Z*.

Indirubin	Wellenlänge [nm]	% <i>E</i> Isomer	% <i>Z</i> Isomer
<b>83a</b>	<b>730 + 3c7 Filter</b>	<b>54</b>	<b>46</b>
	730	62	38
	680	69	31
	660	72	28
	<b>625</b>	<b>75</b>	<b>25</b>
<b>83b</b>	<b>730 + 3c7 Filter</b>	<b>50</b>	<b>50</b>
	730	60	40
	680	68	32
	<b>660</b>	<b>74</b>	<b>26</b>
	625	71	29
<b>101</b>	<b>730 + 3c7 Filter</b>	<b>63</b>	<b>37</b>
	730	70	30
	680	76	24
	<b>660</b>	<b>82</b>	<b>18</b>
	625	69	31
<b>105</b>	730 + 3c7 Filter	64	36
	730	65	35
	680	71	29
	<b>660</b>	<b>87</b>	<b>13</b>
	<b>625</b>	<b>55</b>	<b>45</b>

Aus den in Tabelle 44 angegebenen Werten lässt sich ableiten, dass ein exklusives Schalten im langwelligen Bereich des elektromagnetischen Spektrums (>600 nm) möglich ist. Ohne Hinzufügen von Thioharnstoff **109** war bislang keine nachweisbare Schaltbarkeit mit 730 nm möglich, da zum einen das *E* Isomer nur wenig stabil ist und daher thermisch schnell zum thermodynamisch stabilen *Z* Isomer zurück isomerisiert. Hierdurch kann nicht unterschieden werden, ob eine vollständige Isomerisierung zum *Z* Isomer durch Bestrahlung oder thermisch erfolgt. Zum anderen besitzt das *E* Isomer bei 730 nm keine substanzielle Absorption, was die Reaktion des *E* Isomers mit 730 nm Licht vernachlässigbar macht. Durch den Einsatz eines 3c7 Photofilters, konnte ausschließlich ein Bereich ab 720 nm für die Bestrahlung verwendet werden. Zudem kann im Vergleich zu Tabelle 33 gezeigt werden, dass höhere Ausbeuten der jeweils metastabilen *E* Isomere der untersuchten Indirubine erzielt werden können. So konnte beispielsweise eine Erhöhung der Ausbeute an *E* Isomer im PSS bei 625 nm von 48 % auf 75 %

*E* Isomer (**83a**) beziehungsweise von 47 % auf 71 % *E* Isomer (**83b**) also jeweils mehr als 24 % erzielt werden. Zusätzlich konnten die besten Ausbeuten der *E* Isomere im PSS teilweise bei 660 nm erhalten werden (von 40 % zu 87 % bei **105**).

Analog Kapitel 10.3.4.3 wurden die Messungen der jeweiligen PSS in Anwesenheit von 20 Äquivalenten Thioharnstoff **109** ebenfalls in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt. Die Spektren für den jeweiligen PSS sind in Abbildung 178 und Abbildung 179 dargestellt.

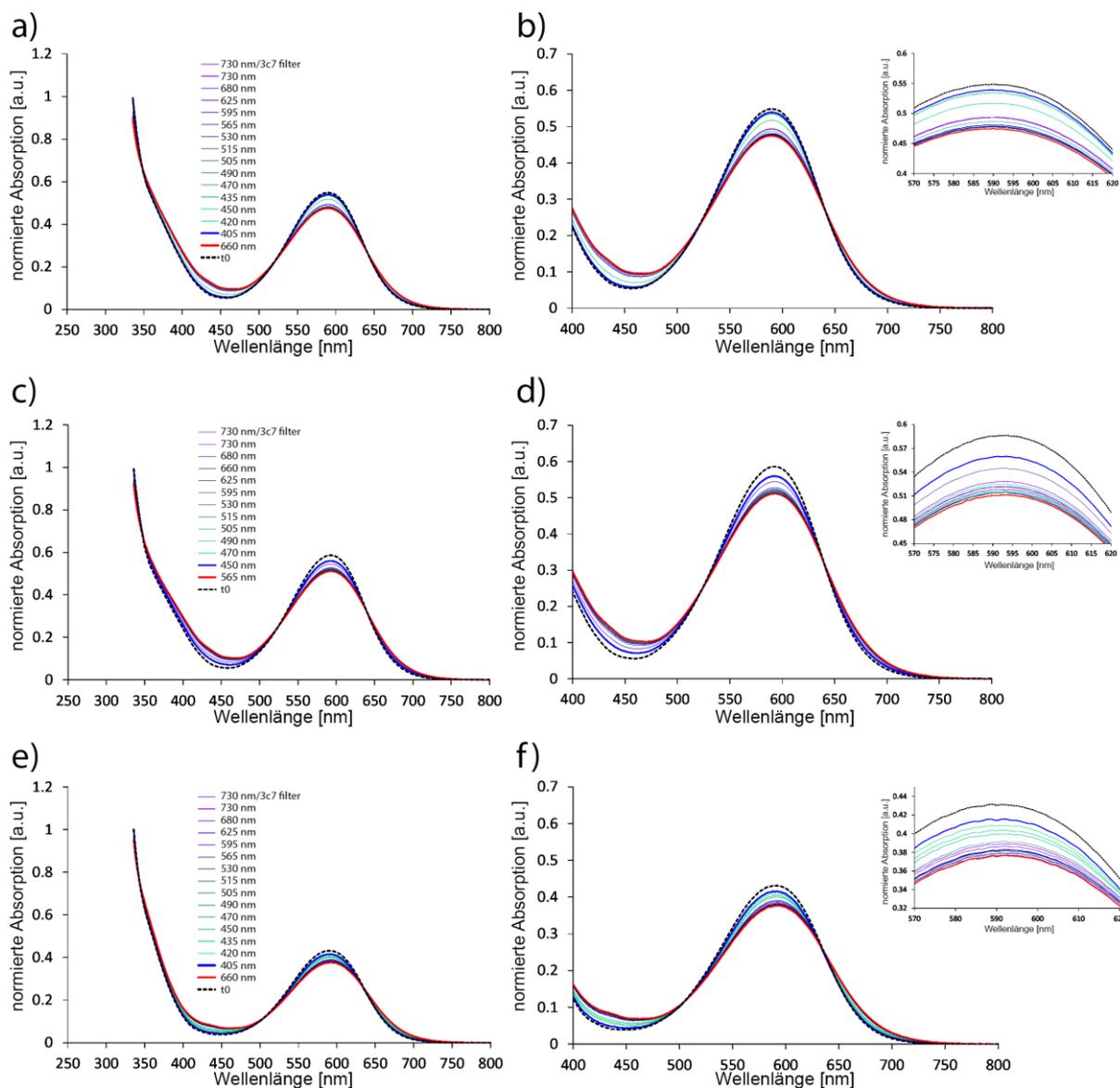


Abbildung 178: Normierte UV/Vis Absorptionen von Indirubin Lösungen (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C) in Anwesenheit von 20 Äquivalenten Thioharnstoff **109** im PSS nach der Bestrahlung mit unterschiedlichen Wellenlängen. a) Indirubin **83a**, b) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **83a**, c) Indirubin **83b**, d) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **83b**, e) Indirubin **101**, f) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **101**. Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.

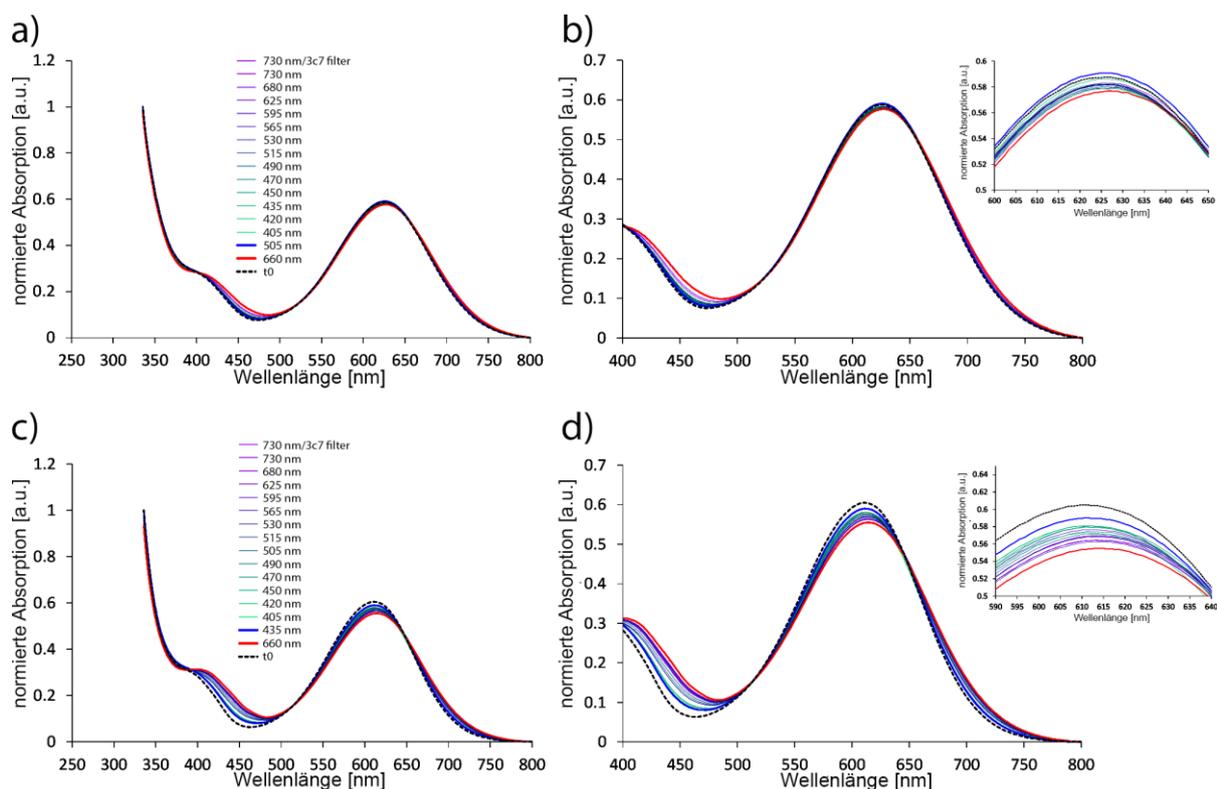


Abbildung 179: Normierte UV/Vis Absorptionen von Indirubin Lösungen ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 °C) in Anwesenheit von 20 Äquivalenten Thioharnstoff **109** im PSS nach der Bestrahlung mit unterschiedlichen Wellenlängen. a) Indirubin **103**, b) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **103**, c) Indirubin **105**, d) Vergrößerungen von Spektrenabschnitten der Absorption von **105**. *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

Die Messungen zur Verteilung der Isomere im PSS in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden aufgrund der schwächeren Effekte bei wenig Äquivalenten, in diesem Fall mit 20 Äquivalenten Thioharnstoff **109** durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 45 aufgeführt.

Tabelle 45: Prozentuelle Verteilung der Isomere von Indirubin **83a**, **83b**, **101** und **105** im PSS in Gegenwart von 20 Äquivalenten Thioharnstoff **109** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Messungen wurden im UV/Vis Spektrometer unter externer Bestrahlung durchgeführt. Hervorgehobene Werte entsprechen der höchsten Akkumulation von *E* beziehungsweise *Z* Isomeren

Indirubin	Wellenlänge [nm]	% <i>E</i> Isomer	% <i>Z</i> Isomer
<b>83a</b>	730	52	48
	680	54	46
	660	63	37
	<b>625</b>	<b>66</b>	<b>34</b>
	<b>595</b>	<b>66</b>	<b>34</b>
	565	61	39
	530	53	47
	515	55	45

	505	49	51
	490	51	49
	470	38	62
	450	34	66
	430	37	63
	420	41	59
	405	46	54
	395	41	59
	<b>385</b>	<b>4</b>	<b>96</b>
	365	5	95
<b>83b</b>	730	61	39
	680	64	36
	660	69	31
	625	40	60
	595	61	39
	<b>565</b>	<b>71</b>	<b>29</b>
	530	69	31
	515	70	30
	505	68	32
	490	67	33
	470	59	41
	<b>450</b>	<b>22</b>	<b>78</b>
<b>101</b>	730	76	24
	680	80	20
	660	84	16
	625	70	30
	595	81	19
	<b>565</b>	<b>85</b>	<b>15</b>
	530	81	19
	515	80	20
	505	79	21
	490	76	24
	470	66	34
	450	48	52
	430	40	60
	420	31	69
	<b>405</b>	<b>23</b>	<b>87</b>
<b>105</b>	730	59	41
	680	61	39
	<b>660</b>	<b>70</b>	<b>30</b>
	625	39	61
	595	59	41

---

565	63	37
530	55	45
515	49	51
505	44	56
490	40	60
470	28	72
450	22	78
<b>430</b>	<b>20</b>	<b>80</b>
420	25	75
405	24	76

---

Auch im Fall der Messungen in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ist eine Verbesserung des Schaltverhaltens zu den jeweils metastabilen *E* Isomeren zu verzeichnen. Der Einfluss durch Thioharnstoff **109** ist jedoch deutlich geringer ausgeprägt als in Toluol. Dies kann zum einen an der Polarität, als auch an den koordinativen Kapazitäten des Lösemittels an Thioharnstoff **109** liegen. Durch die geringere bathochrome Verschiebung der Absorption der *E* Isomere in Anwesenheit von **109** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (im Gegensatz zu Toluol) wird bei Bestrahlung in den PSS ein deutlich schlechteres Ergebnis erzielt. Die Verschiebung der *E* Isomeren Absorption kann nicht effizient genutzt werden, was zur Folge hat, dass eine höhere Akkumulation der *E* Isomere mit Wellenlängen von 565 nm bis maximal 660 nm erzielt werden kann. Mit höchstens 85 % *E* Isomer im PSS ist diese Ausbeute zudem schlechter als für die Bestrahlung in Toluol. Zwar kann auch im Fall der Bestrahlungen in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  die Rückisomerisierung zu den jeweiligen *Z* Isomeren mit 730 nm erfolgen, effizienter ist sie jedoch mit Wellenlängen zwischen 385 nm und 450 nm wodurch bis zu 96 % des *Z* Isomers (für **83a**) zurückgewonnen werden konnten.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass für Indirubine in Abhängigkeit von spezifischem Derivat und Lösemitteln eine Veränderung und größtenteils Verbesserung der Schaltbarkeit und Akkumulation spezifischer Zustände, durch die Zugabe von Thioharnstoff **109** herbeigeführt werden kann.

### 10.4.5 Untersuchung und Quantifizierung der Einflüsse von Thioharnstoff 109 auf Indirubin 83a mittels $^1\text{H}$ NMR Spektroskopie

Neben den Einflüssen von Thioharnstoff **109** auf Indirubin **83b** im UV/Vis Spektrum kann auch im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum eine Veränderung identifiziert werden, die sich durch Verschiebungen spezifischer Protonensignale von sowohl Indirubin als auch Thioharnstoff **109** auszeichnet. (Anmerkung: Da das Signal des tertiären Protons von Indirubin **83b** bei 24 °C im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum gar nicht oder nur schwach beobachtet werden kann, wurden nachfolgende Versuche mit Indirubin **83a** durchgeführt. Dieses besitzt ein ähnliches Substitutionsmuster wie **83b** und zeigt vergleichbare Eigenschaften, was es zu einem geeigneten Kandidaten für diese Testreihe macht.)

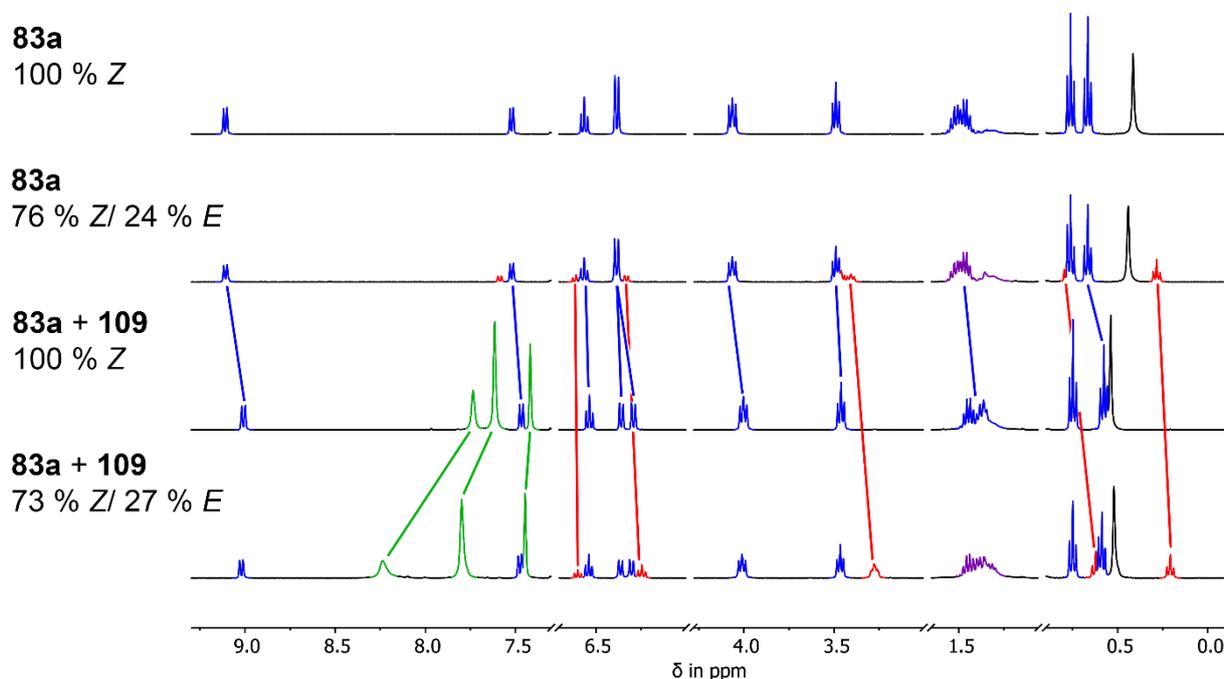


Abbildung 180: Vergleich der einzelnen  $^1\text{H}$  NMR Spektren (Toluol- $d_8$ , 400 MHz, 273,15 °C) von Z-**83a**, **83a** nach Bestrahlung mit 625 nm, Z-**83a** mit Thioharnstoff **109** und **83a** mit **109** nach Bestrahlung mit 625 nm. Signale die dem Z Isomer zugeordnet werden können (blau) verschieben sich bei Zugabe von **109** (grün) ins Hochfeld. Bei Bestrahlung von **83a** + **109** mit 625 nm verschieben sich Die Signale von E-**83a** (rot) ebenfalls ins Hochfeld, während Signale von **109** ins Tieffeld verschoben werden. Violette Signale stellen Mischsignale aus Z/E-**83a** dar.

Die übereinander gereihten  $^1\text{H}$  NMR Spektren von **83a** mit und ohne **109** (Abbildung 180) zeigen, dass sowohl Z-**83a** als auch E-**83a** mit dem Thioharnstoff **109** interagieren. Den betragsmäßig größten Verschiebungsunterschied erfahren die Signale von **109**. Vor allem das bereits relativ breite Signal bei etwa 7,75 ppm verschiebt sich nach Bestrahlung zu 8,25 ppm und erfährt eine weitere Verbreiterung. Dies deutet auf eine Wasserstoffbrücke zwischen E-**83a** und **109** hin. Um eine Quantifizierung der Bindung durchzuführen wurde eine von *Bartelmann*

*et al.* etablierte Methode der Titration von Bindungspartnern verwendet (Detail siehe Kapitel 11.3.7.2).<sup>[274]</sup> Die Messung der Reihe wurde hierbei von *Laura Köttner* durchgeführt. Für den Versuch wurde aus Gründen der Löslichkeit eine 1:1 Einwaage von Indirubin **83a** und Thioharnstoff **109** gewählt. Die genaue Beschreibung der Methode ist in Kapitel 11.3.7.2 erläutert. Aus den erhaltenen <sup>1</sup>H NMR Spektren wurden fünf Signale zur Auswertung der Bindungskonstante gewählt, deren Verschiebungen sich durch Zugabe von **109** besonders verändern. Diese setzen sich aus den drei Verschiebungen des Thioharnstoffs **109** und zwei Verschiebungen von *E*-**83a** zusammen.

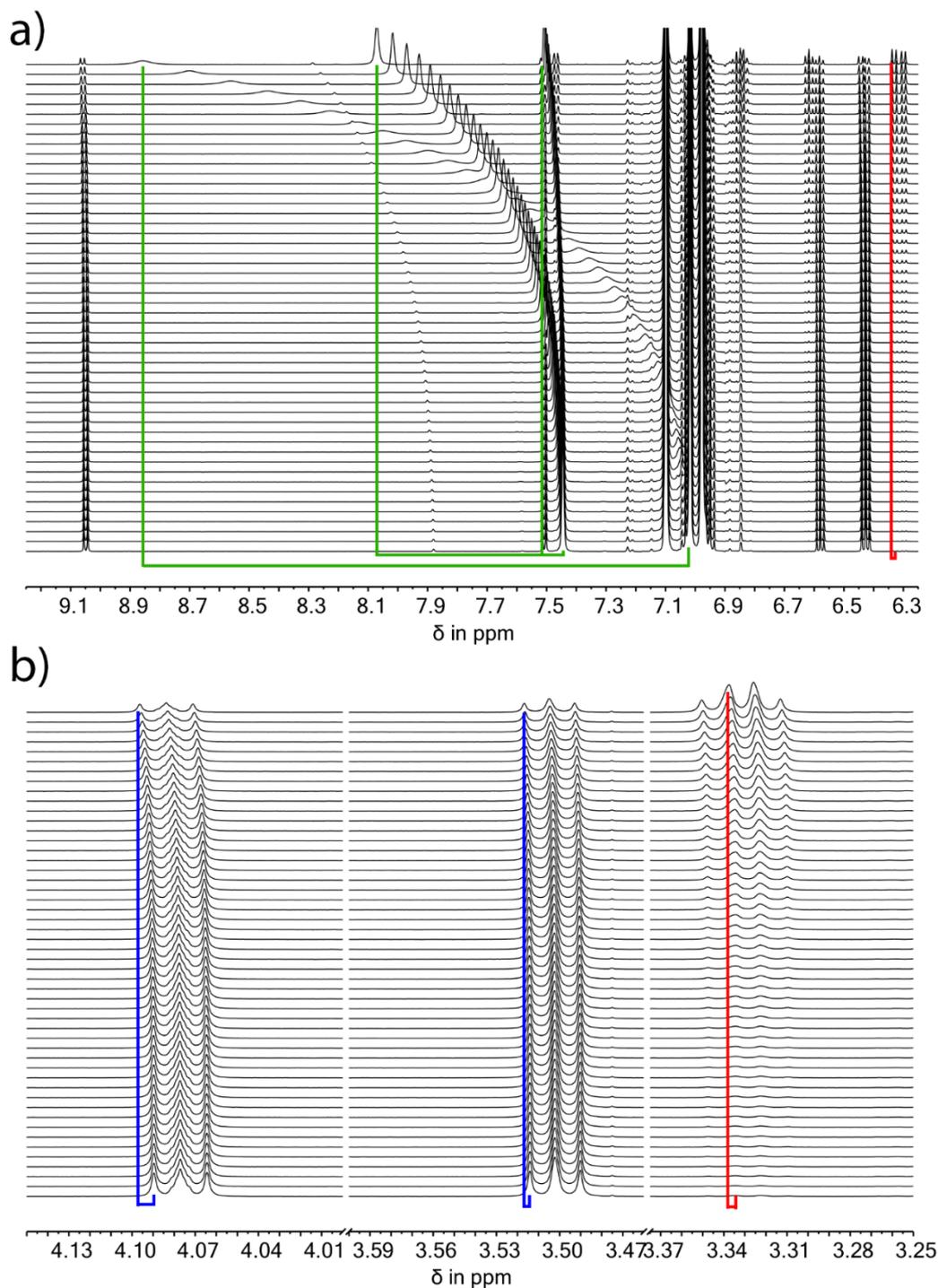


Abbildung 181: Bestimmung der Bindungskonstante  $K_a$  von *E*-**83a** und **109** mittels  $^1\text{H}$  NMR Spektroskopie. Die Phototitration wurde im Verhältnis *Z*-**83a** zu **109** von 1:1 durchgeführt. Dabei wurden ausgehend von einer mit 625 nm in den PSS bestrahlten Probe (oberstes Spektrum, 64 % *E*) alle 8 Minuten über eine Gesamtdauer von 7 h (unterstes Spektrum; 2 % *E*) ein  $^1\text{H}$  NMR Spektrum aufgenommen. a) Aromatischer Bereich des Spektrums. Grüne Linien zeigen den Verlauf der Verschiebungsgrenzen der Protonensignale von Thioharnstoff **109** an. Rote Linien zeigen den Verlauf der Verschiebungsgrenzen eines Aromatensignals von *E*-**83a**. b) Aliphatischer Bereich des Spektrums. Blaue Linien zeigen den Verlauf der Verschiebungsgrenzen der Protonen Signale der Methylen-Gruppen von *Z*-**83a**, der rote Verschiebungsverlauf das überlappende Signal der Methylen-Gruppen von *E*-**83a**. Die experimentelle Durchführung erfolgte durch *Laura Köttner*.

Der Verlauf der  $^1\text{H}$  NMR Verschiebungen ausgewählter Protonen zeigt, dass vor allem die Signale von Thioharnstoff **109** von der Wechselwirkung mit Indirubin **83a** beeinflusst werden. Die Verschiebungsunterschiede erreichen maximal (bei 64 % *E*-**83a** Anteil) knapp 2 ppm. Die Signale von *Z*-**83a** hingegen waren nur um 0,01 ppm verschoben, die von *E*-**83a** sogar nur um 0,003 ppm. Ausschlaggebende Kriterien für die Berechnung der Bindungskonstante waren demnach vor allem die Protonen Signale von **109**. Bei einem Vergleich der mittels  $^1\text{H}$  NMR und UV/Vis Spektroskopie beobachteten Effekte fällt auf, dass hauptsächlich das *E* Isomer von **109** beeinflusst wird.

Die Quantifizierung der Bindungsstärke von *E*-**83a** mit Thioharnstoff **109** kann im Folgenden nur als grober Richtwert interpretiert werden, da auch die Signale von *Z*-**83a** Verschiebungen nach Zugabe von **109** aufweisen und somit von einer kompetitiven Interaktion von sowohl *E*-**83a** als auch *Z*-**83a** mit **109** ausgegangen werden muss.

Tabelle 46: Werte für den Fit der *Phototitration* von **83a** mit Thioharnstoff **109** mit verschiedenen Bindungsstöchiometrien und Modellen. Angegeben sind die geringsten stabilen Startwerte

Bindungsstöchiometrie	Startwerte [ $\text{M}^{-1}$ ]	Fit Werte [ $\text{M}^{-1}$ ]	Fehler [ $\pm$ %]	Anmerkung
1:1	100	34,59	$2,0 \cdot 10^{-3}$	
	1000	503,05	$1,7 \cdot 10^{-2}$	
1:2	$K_{11} = 1000$	$K_{11} = 0,4$	$K_{11} = 3,6 \cdot 10^{-3}$	Keine
	$K_{12} = 100$	$K_{12} = 12296,82$	$K_{12} = 1,1 \cdot 10^{-2}$	Restriktionen
	$K_{11} = 100$	$K_{11} = 0,4$	$K_{11} = 3,6 \cdot 10^{-3}$	Keine
	$K_{12} = 1000$	$K_{12} = 12431$	$K_{12} = 1,1 \cdot 10^{-2}$	Restriktionen
	$K_{11} = 1000$	$K_{11} = 509,5$	$K_{11} = 2,7 \cdot 10^{-2}$	Additiv
	$K_{12} = 100$	$K_{12} = 1,33$	$K_{12} = 7,7$	
	$K_{11} = 1000$	$K_{11} = 30,01$	$K_{11} = 1,8 \cdot 10^{-3}$	Nicht
	$K_{11} = 100$	$K_{11} = 31,02$	$K_{11} = 1,9 \cdot 10^{-3}$	Kooperativ
$K_{11} = 1000$	$K_{11} = 637,43$	$K_{11} = 4,7 \cdot 10^{-3}$	statistisch	
2:1	$K_{11} = 1000$	$K_{11} = -13,67$	$K_{11} = -9,0 \cdot 10^{-3}$	Keine
	$K_{12} = 100$	$K_{12} = 1607,52$	$K_{12} = 0,1 \cdot 10^{-2}$	Restriktionen
	$K_{11} = 100$	$K_{11} = 0,44$	$K_{11} = 9,7 \cdot 10^{-3}$	Keine
	$K_{12} = 1000$	$K_{12} = -54070,01$	$K_{12} = -0,1$	Restriktionen
	$K_{11} = 1000$	$K_{11} = 503,05$	$K_{11} = 2,2 \cdot 10^{-2}$	Additiv

---

$K_{12} = 100$	$K_{12} = 2,37 \cdot 10^{-4}$	$K_{12} = 96261,5$	
$K_{11} = 1000$	$K_{11} = 62,55$	$K_{11} = 2,2 \cdot 10^{-3}$	Nicht Kooperativ
$K_{11} = 100$	$K_{11} = 539,62$	$K_{11} = 2,6 \cdot 10^{-2}$	statistisch
$K_{11} = 1000$	$K_{11} = 539,62$	$K_{11} = 2,6 \cdot 10^{-2}$	statistisch

---

Aus den erhaltenen gefitteten Werten (Tabelle 46) können einige Schlüsse gezogen werden. Zum einen kann eine 1:2 und 2:1 Stöchiometrie von **83a** zu **109** ohne Restriktionen tendenziell ausgeschlossen werden. Für die 1:2 Stöchiometrie wäre eine hohe Kooperativität der Komplexbildung zu sehen, die nicht erklärt werden kann, während für eine 2:1 Stöchiometrie immer eine negative Bindungskonstante erhalten wird, was chemisch gesehen nicht möglich ist. Sowohl die 1:2 als auch 2:1 Stöchiometrie mit der Nebenbedingung einer Additiven Komplexbildung erzeugen plausible Werte für eine  $K_{11}$  Bindungskonstante, bergen jedoch hohe Fehler bei der  $K_{12}$  beziehungsweise  $K_{21}$  Bindungskonstante (Abbildung 182). Nicht kooperative oder statistische Komplexbildung geben bei beiden Stöchiometrien plausible Bindungskonstanten, zeigen aber einen eher unwahrscheinlichen Verlauf von Residualwerten der Verschiebungsfits. Für eine 1:1 Bindungsstöchiometrie hängt sowohl die Bindungskonstante als auch der Fehler der Fits stark von den manuell übergebenen Startwerten ab (Abbildung 183). Nichtsdestotrotz sind beide Werte möglich und können als Grenzwerte für die Bindungskonstante als grober Schätzwert angenommen werden.

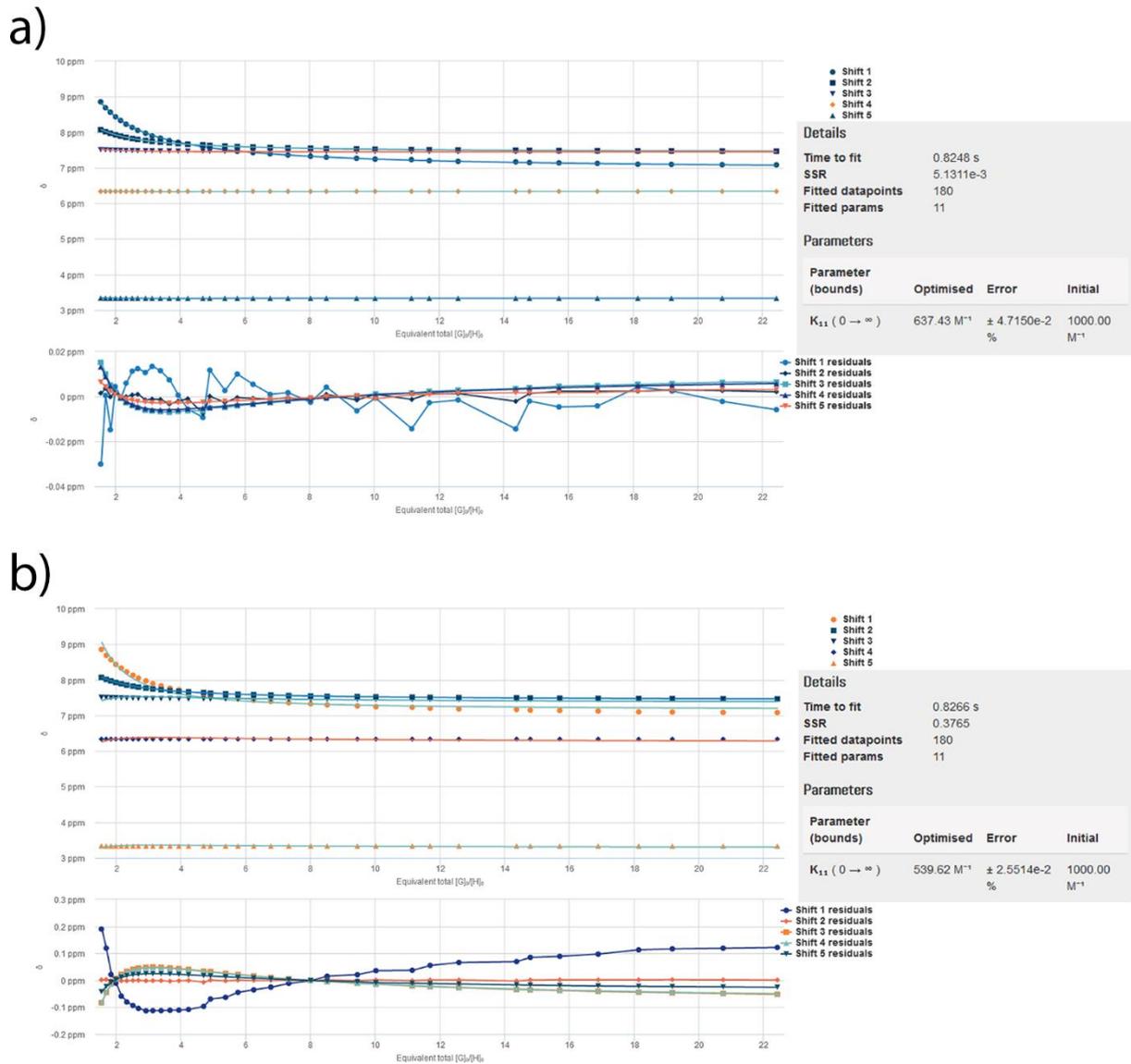


Abbildung 182: Fit Daten, Parameter und Ergebnisse für a) eine 1:2 Bindungsstöchiometrie mit statistischer Komplexbildung und einen Startwert von 1000 M<sup>-1</sup> b) eine 2:1 Bindungsstöchiometrie mit statistischer Komplexbildung und einen Startwert von 1000 M<sup>-1</sup>. Beide Residualfehler zeigen einen Morse-Funktion ähnlichen Verlauf, was ggf. auf einen systematischen Fehler und entsprechend einer falschen Bindungsstöchiometrie hinweist.

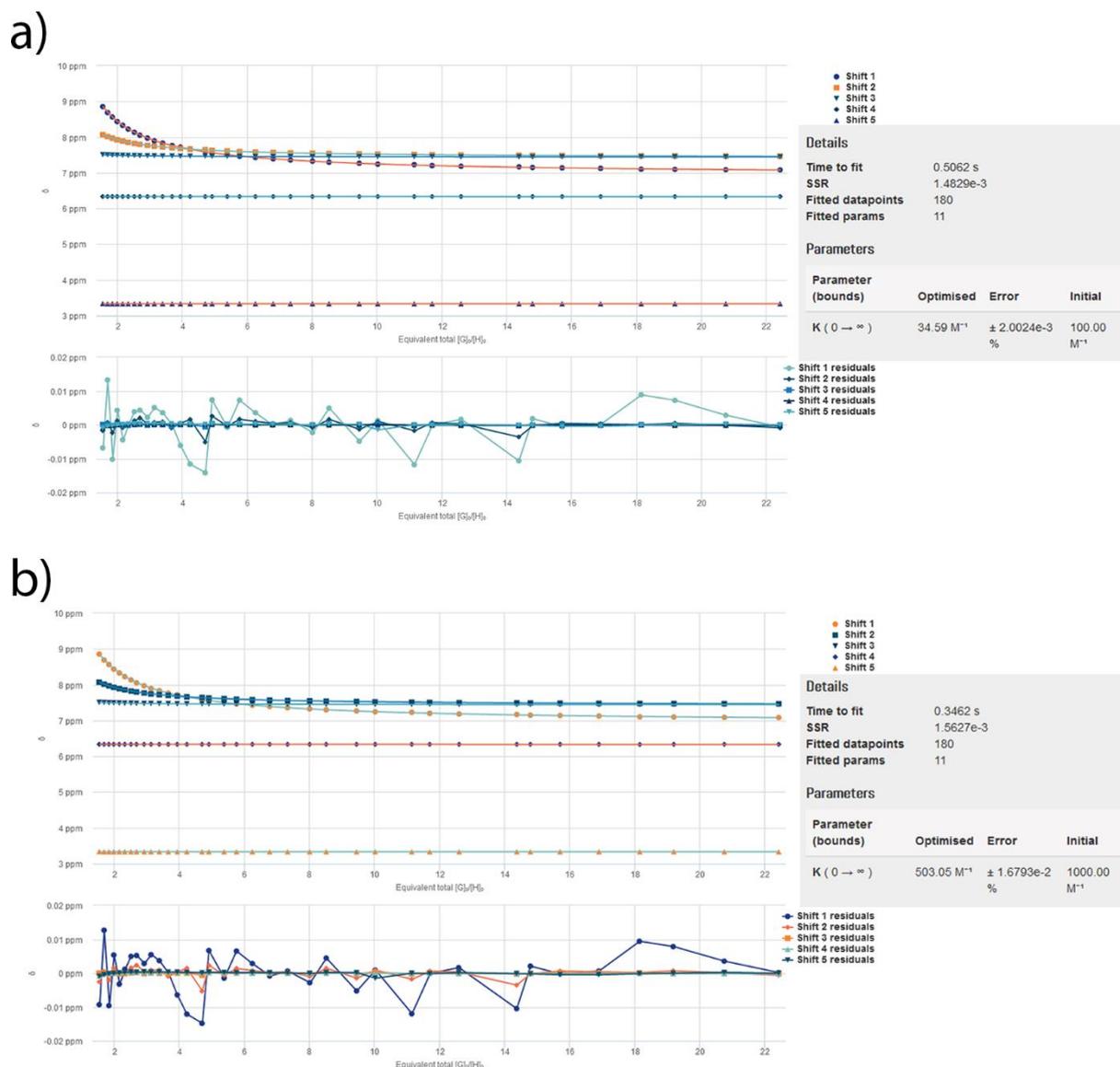


Abbildung 183: Fit Daten, Parameter und Ergebnisse für eine 1:1 Bindungsstöchiometrie. a) Plots für einen Startwert von  $100 \text{ M}^{-1}$ . b) Plots für einen Startwert von  $1000 \text{ M}^{-1}$ . Die Residualfehler zeigen kaum Unterschiede sowie kein Indiz für systematische Fehler.

Generell sollten diese Werte, wie bereits erwähnt, nur als grobe Richtwerte für weitere Ergebnisinterpretationen dienen. Die Plausibilität einer 1:1 Bindungsstöchiometrie gibt dennoch einen guten Startwert um das Bindungsverhalten von **83a** mit **109** auf quantenchemischer Ebene unter diesem Gesichtspunkt zu untersuchen. Um die Relation zwischen Bindungskonstante und den Anteil an vorliegendem Komplex in Lösung herzustellen zeigt Tabelle 47 (bei einer 1:1 Stöchiometrie) in Abhängigkeit der Ausgangskonzentrationen von Wirt und Gast, wie hoch der dazugehörige Anteil an Komplex in Lösung ist.

Tabelle 47: Überblick des prozentuellen Anteils eines Wirt-Gast Komplexes im Gleichgewicht ( $\%WG_{GG}$ ) unter Berücksichtigung der Startkonzentration des Wirtes  $[W]_{t0}$  und der Bindungskonstante  $K_a$ . Aus Gründen der Vereinfachung wird angenommen, dass Wirt und Gast in gleichem Verhältnis eingesetzt werden und es sich um eine Bindungsstöchiometrie von 1:1 handelt.

		$[W]_{t0} = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$					
$K_a [M^{-1}]$		10	100	1000	$1\cdot 10^4$	$1\ 10^6$	$1\cdot 10^9$
$\% WG_{GG}$		73,0	90,5	96,9	99,0	99,9	$\sim 100$
		$[W]_{t0} = 1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$					
$K_a [M^{-1}]$		10	100	1000	$1\cdot 10^5$	$1\ 10^6$	$1\cdot 10^9$
$\% WG_{GG}$		0,98	8,39	38,2	73,0	96,9	99,9
		$[W]_{t0} = 50 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$					
$K_a [M^{-1}]$		10	100	1000	$1\cdot 10^5$	$1\ 10^6$	$1\cdot 10^9$
$\% WG_{GG}$		0,05	0,495	4,55	26,8	86,8	99,6
		$[W]_{t0} = 1 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$					
$K_a [M^{-1}]$		10	100	1000	$1\cdot 10^5$	$1\ 10^6$	$1\cdot 10^9$
$\% WG_{GG}$		$9,99\cdot 10^{-4}$	$9,99\cdot 10^{-3}$	$9,99\cdot 10^{-2}$	0,98	38,2	96,9

Wie Tabelle 47 zeigt, verringert die Verdünnung, vor allem bei geringen Bindungskonstanten, den Anteil an gebildetem Komplex drastisch. Innerhalb der Grenzwerte der hier erhaltenen Bindungskonstanten von  $K_a = 50$  bis  $K_a = 500$  zeigt sich, dass schon bei einer Verdünnung von  $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  (ungefähre Konzentration für hier in diesem Kapitel durchgeführte  $^1\text{H}$  NMR Experimente) nur Maximal 20-30 % Komplex vorliegt. Bei niedrigeren Konzentrationen liegt quasi kein Komplex oder nur noch ein zu vernachlässigender Anteil vor. Dies muss bei der Bewertung der Ergebnisse beziehungsweise bei dem Vergleich von Ergebnissen die aus jeweils UV/Vis oder NMR Spektroskopie hervorgegangen sind stets berücksichtigt werden.

### **10.4.6 Untersuchung der Photoisomerisationsquantenausbeute von Indirubin 83a mit Thioharnstoff 109**

Analog zur Analyse der Schalteffizienz von reinem Indirubin **83a** wurde die Photoisomerisationsquantenausbeute repräsentativ für Indirubin **83a** mit 4 Äquivalenten **109** in Toluol nach der Methode aus Kapitel 11.3.8 durch *Laura Köttner* vermessen. Die Ergebnisse dieser Messreihe sind in Tabelle 48 und Abbildung 184 dargestellt.

Tabelle 48: Verlauf der Isomerenverhältnisse von *Z* und *E* **83a** mit vier Äquivalenten Thioharnstoff **109** bei Bestrahlung mit 625 nm

Zeit [s]	<i>Z</i> Isomer [%]	<i>E</i> Isomer [%]
0	100	0
10	98,53	1,47
20	96,77	3,23
40	92,23	7,77
50	88	12
80	82,56	17,44
100	78,66	21,34
120	76,05	23,95
150	72,62	27,38
180	69,44	30,56
210	65,84	34,16
300	55,12	44,88
420	48,48	51,52
480	45,04	54,96
720	36,54	63,46

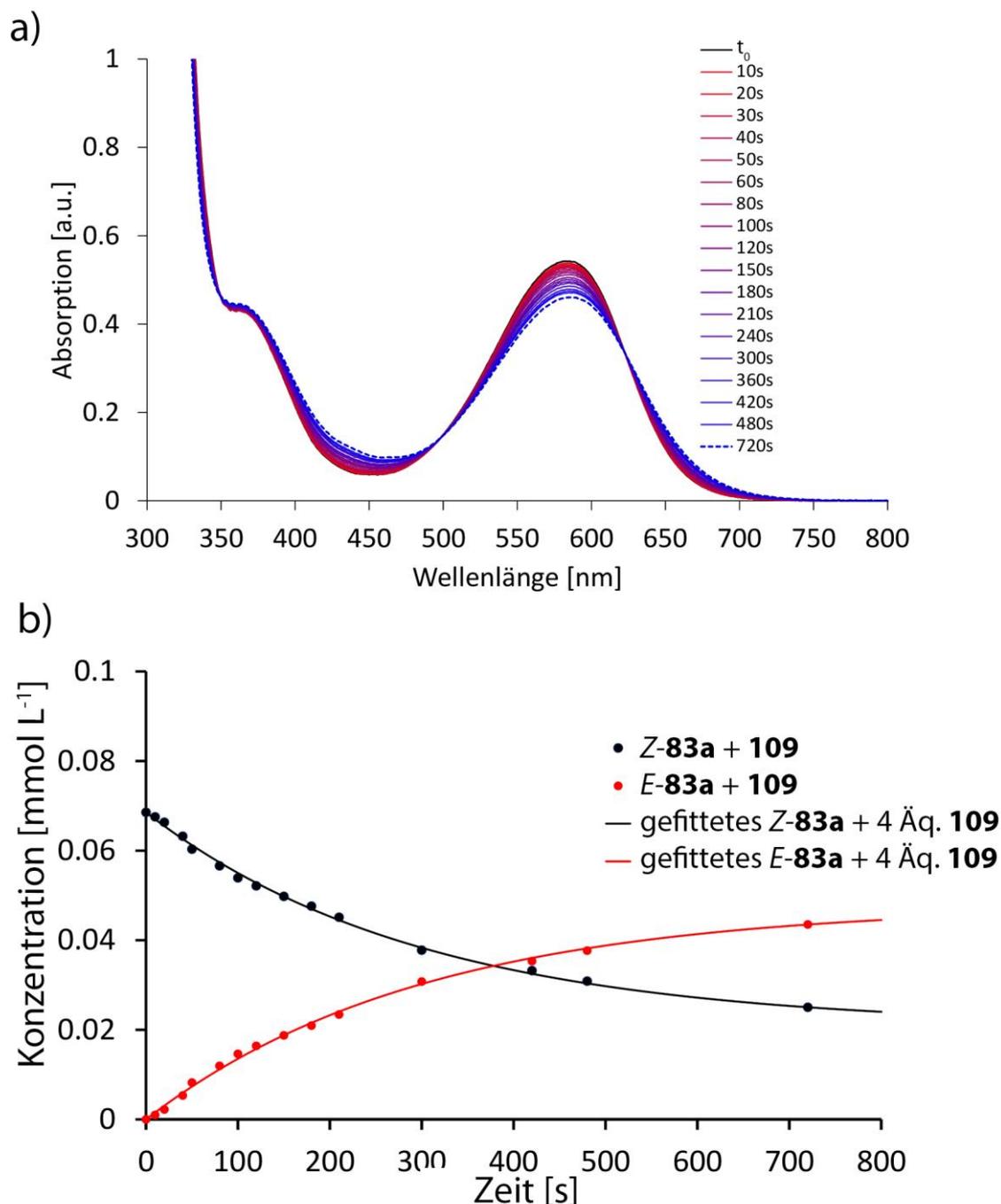


Abbildung 184: Bestimmung der Photoisomerisationsquantenausbeute von Indirubin **83a** mit 4 Äquivalenten **109** in Toluol. a) UV/Vis Spektren nach der Bestrahlung mit 625 nm nach den in der Legende angegebenen Zeitintervallen. b) Verlauf der Konzentrationen von *Z*-**83a** und *E*-**83a** in Abhängigkeit der Zeit mit den jeweils nach (Gl. 55) gefitteten Verläufen. *Mit Erlaubnis aus* S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 18251–18260. **All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions** *reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

Durch Extraktion der Konzentrationen von *Z*-**83a** und *E*-**83a** aus den UV/Vis Spektren der Messung der Photoisomerisationsquantenausbeute (Abbildung 184 a) konnte eine Auftragung der Werte gegen die jeweilige Zeit vorgenommen werden (Abbildung 184 b). Durch einen nicht

linearen Fit der Werte nach (Gl. 55) konnten die Photoisomerisationsquantenausbeuten  $\phi_{Z \rightarrow E}$  und  $\phi_{E \rightarrow Z}$  extrahiert werden (Tabelle 36).

Tabelle 49: Photoisomerisationsquantenausbeuten für die  $Z \rightarrow E$  und  $E \rightarrow Z$  Isomerisation von Indirubin **83a** mit 4 Äquivalenten **109** bei der Bestrahlung mit 625 nm in Toluol

$\phi_{Z \rightarrow E}$	0,72 %
$\phi_{E \rightarrow Z}$	0,34 %

Die gemessenen Photoisomerisationsquantenausbeuten von **83a** mit **109** geben einen eindeutigen Hinweis, weswegen vor allem die Akkumulation des metastabilen *E* Isomers deutlich effizienter erfolgt als ohne Zugabe von **109**. Anders als die Photochemie von **83a** ohne **109**, dessen Schalteffizienz aufgrund der Quantenausbeute klar auf der Seite  $E \rightarrow Z$  liegt, dreht sich dieser Trend durch Zugabe von **109** um. Die Photoisomerisationsquantenausbeute von  $Z \rightarrow E$  bleibt nahezu unverändert, während die von  $E \rightarrow Z$  um relativ gesehen 81 % abnimmt (ohne **109**: 1,75 %  $\rightarrow$  mit **109**: 0,34 %). Dies führt zu einer effizienteren Photoisomerisierung von *Z*-**83a** nach *E*-**83a**, die zudem durch die Änderung der Photochromie weiter verstärkt wird.

#### **10.4.7 Quantenchemische Untersuchungen zur Interaktion von Indirubin 83a mit Thioharnstoff 109**

Eine quantenchemische Bindungsanalyse von Indirubin **83a** und Thioharnstoff **109** könnte die Lücke zwischen schwer interpretierbaren Experimenten und uneindeutigen Ergebnissen, wie sie beispielsweise in Kapitel **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** erhalten wurden, schließen. Unter dem Gesichtspunkt von Durchführbarkeit, zeitlichem Aufwand und bisherigen Ergebnissen wurde nur eine Analyse einer 1:1 Bindungsstöchiometrie von **83a** mit **109** durchgeführt. Mögliche beziehungsweise zu erwartende Konformere sind in Abbildung 185 dargestellt. Hierbei sind nur komplanare Komplexe gezeigt. Die Anordnung von **109** zu **83a** kann durchaus aus der Ebene heraus erfolgen.

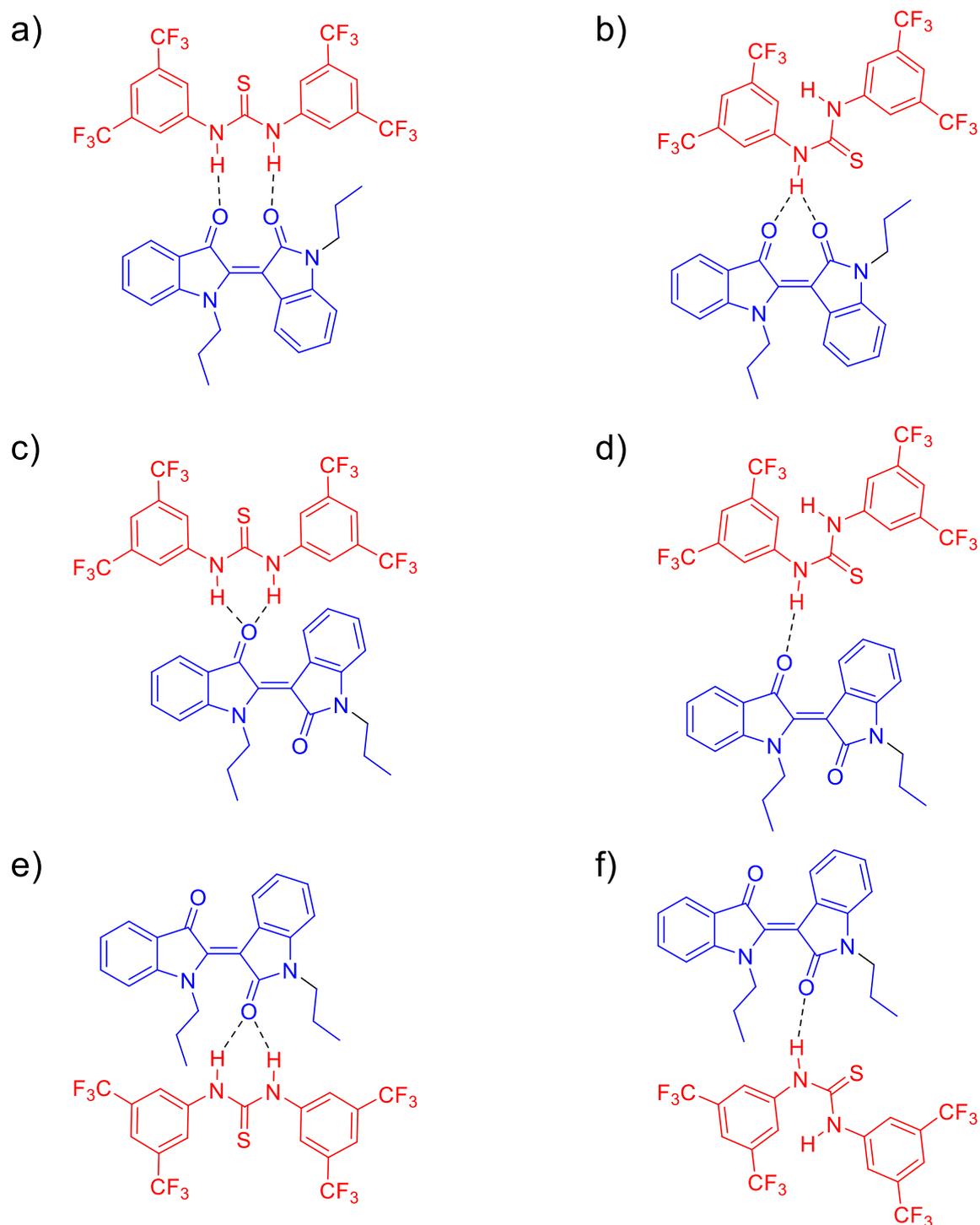


Abbildung 185: Mögliche Interaktionskonformere von Indirubin **83a** mit Thioharnstoff **109** für a) *E*-**83a** mit *cis*-H-**109**, b) *E*-**83a** mit *trans*-H-**109**, c) *Z*-**83a** mit *cis*-H-**109** am Indoxyl Carbonyl, d) *Z*-**83a** mit *trans*-H-**109** am Indoxyl Carbonyl, e) *Z*-**83a** mit *cis*-H-**109** am Isatin Carbonyl und f) *Z*-**83a** mit *trans*-H-**109** am Isatin Carbonyl.

Um den Konformerenraum für die Interaktion von Indirubin **83a** mit dem Thioharnstoff **109** ausreichend zu erkunden, wurde zunächst eine Konformeranalyse nach der in Kapitel 11.2.6 beschriebenen **Methode B** mit einem Energiegrenzwert von 21 kJ/mol durchgeführt. Es wurden 44 einzigartige Strukturen für das *Z*-**83a** beziehungsweise 49 für das *E*-**83a** Konformer mit

Thioharnstoff **109** gefunden. Diese dienten als Basis für das weitere Vorgehen der quantenchemischen Analysen. Gefundene Konformere wurden zunächst auf dem B3LYP/6-31G(d) PCM(Toluol) Level voroptimiert und geometrisch sowie energetisch redundante Konformere aussortiert. Einzigartige Strukturen wurden auf dem B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p) PCM(Toluol) Level nachoptimiert und erneut auf energetische und geometrische Redundanzen geprüft. Auf Basis der B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p) PCM(Toluol) optimierten einzigartigen Strukturen wurde jeweils eine Singlepoint Rechnung mit dem PW6B95-D3 PCM(Toluol) Funktional durchgeführt.

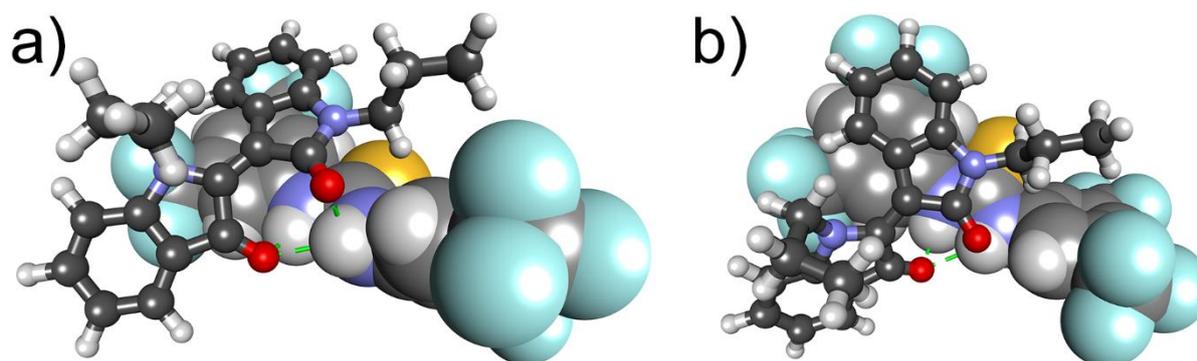


Abbildung 186: Berechnetes stabilstes Konformer von Indirubin **83a** mit Thioharnstoff **109** (PW6B95-D3/6-311++G(d,p)//B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p) je in PCM(Toluol)). Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien dargestellt. a) Draufsicht auf den Indoxyl Abschnitt von **83a**. b) Draufsicht auf den Isatin Abschnitt von **83a**.

Die Abbildung 186 zeigt die stabilste berechnete Struktur von **83a** mit **109**. Hier zeigt sich, dass nicht nur Wasserstoffbrückenbindungen für die Stabilität des Komplexes verantwortlich sind. In Abbildung 186 sind disperse Interaktionen der Aromaten des Isatin Abschnitts von **83a** und des Thioharnstoffs **109** sowie eine ebenfalls disperse Wechselwirkung der Alkyl-Kette des Isatin-Abschnitts mit dem zweiten Aromaten von **109** zu erkennen.

Von Strukturen mit einer relativen Gibbs Freien Enthalpie im Bereich bis  $2,0 \text{ kcal mol}^{-1}$  wurde eine TDDFT Berechnung auf dem PBE0/6-311+G(d,p) PCM(Toluol) Level mit jeweils zehn Zuständen durchgeführt. Die Spektren wurden mit Bezug auf die SP korrigierte Gibbs freie Enthalpie (Gl. 29) Boltzmann gemittelt (Gl. 31) und (Gl. 32). Zusätzlich wurde unter Berücksichtigung der ungefähren Grenzen der Bindungskonstante die Absorption von *E*-**83a** mit **109** berechnet und dargestellt (Abbildung 187).

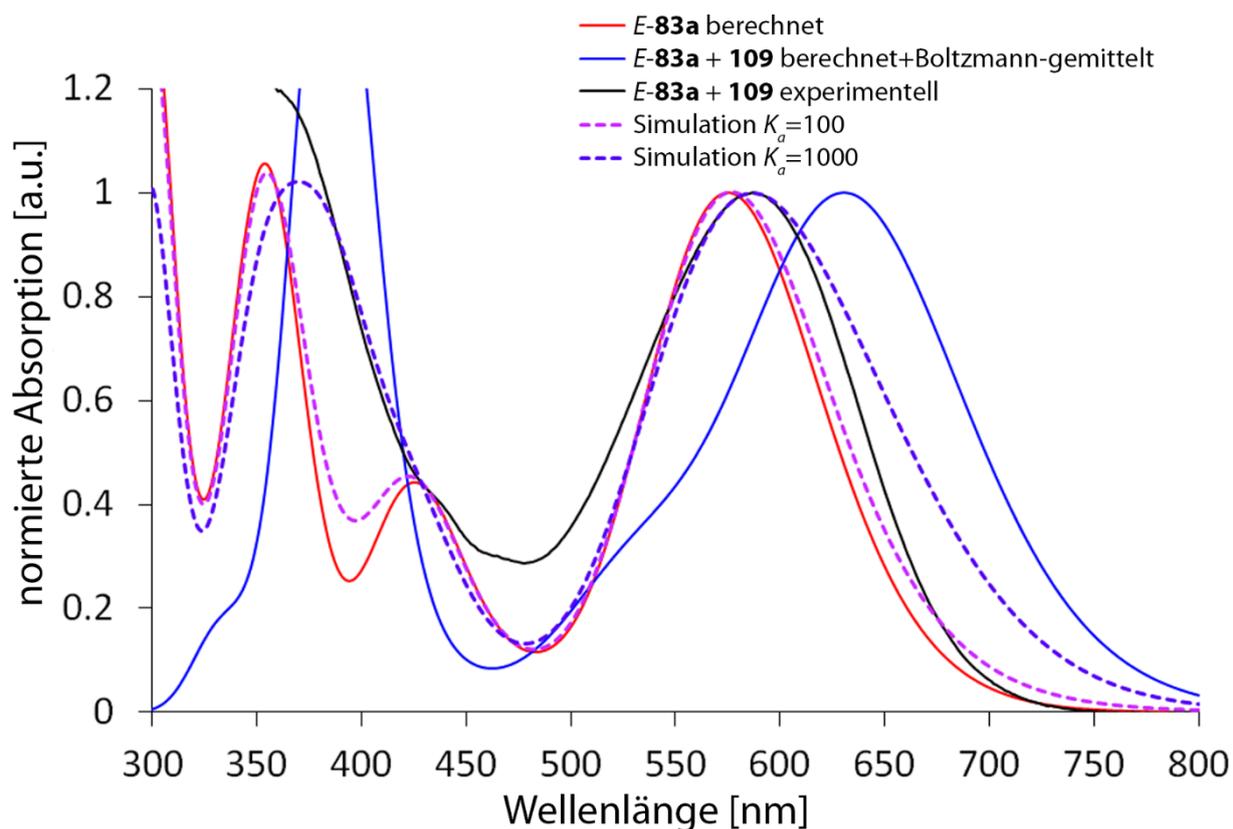


Abbildung 187: UV/Vis Spektren von *E-83a* auf PBE0/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311G(d,p) Niveau (rot) berechneten und *Boltzmann* gemitteltem *E-83a* mit **109** PBE0/6-311+G(d,p)//B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p) (blau) und experimentelles *E-83a* mit **109** (schwarz). Um einen Eindruck von möglichen Spektren von *E-83a* mit **109** unter Berücksichtigung der Bindungskonstante bei einer Konzentration von 1 mmol L<sup>-1</sup> zu erhalten, wurden Spektren für  $K_a = 100$  (pink gestrichelt) und  $K_a = 1000$  (violett gestrichelt) aus den berechneten Spektrenkombinationen (Rot+Blau) simuliert. *Mit Erlaubnis aus S. Thumser, L. Köttner, N. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube,\* J. Am. Chem. Soc. 2021, 18251–18260. All-Red-Light Photoswitching of Indirubin Controlled by Supramolecular Interactions reproduziert und übersetzt. Copyright 2021 American Chemical Society.*

Die in Abbildung 187 dargestellten Ergebnisse zeigen zum einen, dass die Komplexbildung von **83a** mit **109** eine stark bathochrome Verschiebung mit sich bringt, was sich mit experimentellen Beobachtungen deckt. Der gezeigte Fall (Abbildung 187 blaues Spektrum) impliziert jedoch eine 100 %ige Bindung von **83a** und **109** zum Komplex, was durch die Ergebnisse aus Kapitel Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. demontiert werden kann. Um die Ergebnisse in stärkeren Bezug zu realen Gegebenheiten zu setzen, wurden Mischspektren aus den Berechnungsergebnissen für die Absorption von **83a** und **83a** mit **109** simuliert. Diese Gewichtung der Spektren basiert auf den Ergebnissen aus Tabelle 47 unter den Bedingungen, dass eine Lösung mit der Konzentration von 1 mmol L<sup>-1</sup> vorliegt (entspricht einem Verhältnis von freiem **83a** zu komplexiertem **83a** von 62/38). Hier zeigt sich durch den Vergleich der Absorptionsmaxima, dass tendenziell Bindungskonstante im Bereich von  $K_a \sim 1000$  vorliegen könnte. Die starke Verbreiterung des Mischspektrums (Abbildung 187 violett-

gestrichelt) stammt von der stark bathochromen Verschiebung des mittels Boltzmann Mittelung erhaltenen Spektrums der Konformere von *E-83a* mit **109** (Abbildung 187 blau). Zudem ist es möglich, dass das *tailing* der berechneten Spektren ein artifizierlicher Fehler ist, der durch die Simulation der Spektren aus den Anregungsenergien verursacht wurde. Eine nicht konstante Anpassung der Halbwertsbreiten könnte hier zu einer Verbesserung der berechneten Spektren führen. Letztlich kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, dass für Geometrien mit weit rotverschobenen Anregungsenergien, berechnete *Gibbs freie Enthalpie* unterschätzt und entsprechend ihr Boltzmann Gewicht überschätzt ist. Dieses Argument ist mit empirischen Methoden nicht zu beweisen und bedarf sorgfältig geprüfter Methoden (z.B. CCSD(T) Singlepoint, Einkristall-Struktur, etc.) zur Bestätigung.

## 10.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

In diesem Projekt wurde das Indirubin Chromophor genauer untersucht. Schlüsselergebnisse dieser Analysen, wie sie in Abbildung 188 dargestellt sind, ergeben unter anderem, dass, anders als Indigo, Indirubin deutlich schwerer an den Stickstoffen des Grundgerüsts derivatisierbar ist. Während eine zweifache Alkylierung zwar möglich war, konnte mit keiner der angewandten Methoden eine Arylierung durchgeführt werden. Die Acylierung war zwar durchführbar, jedoch nur am Isatin Fragment.

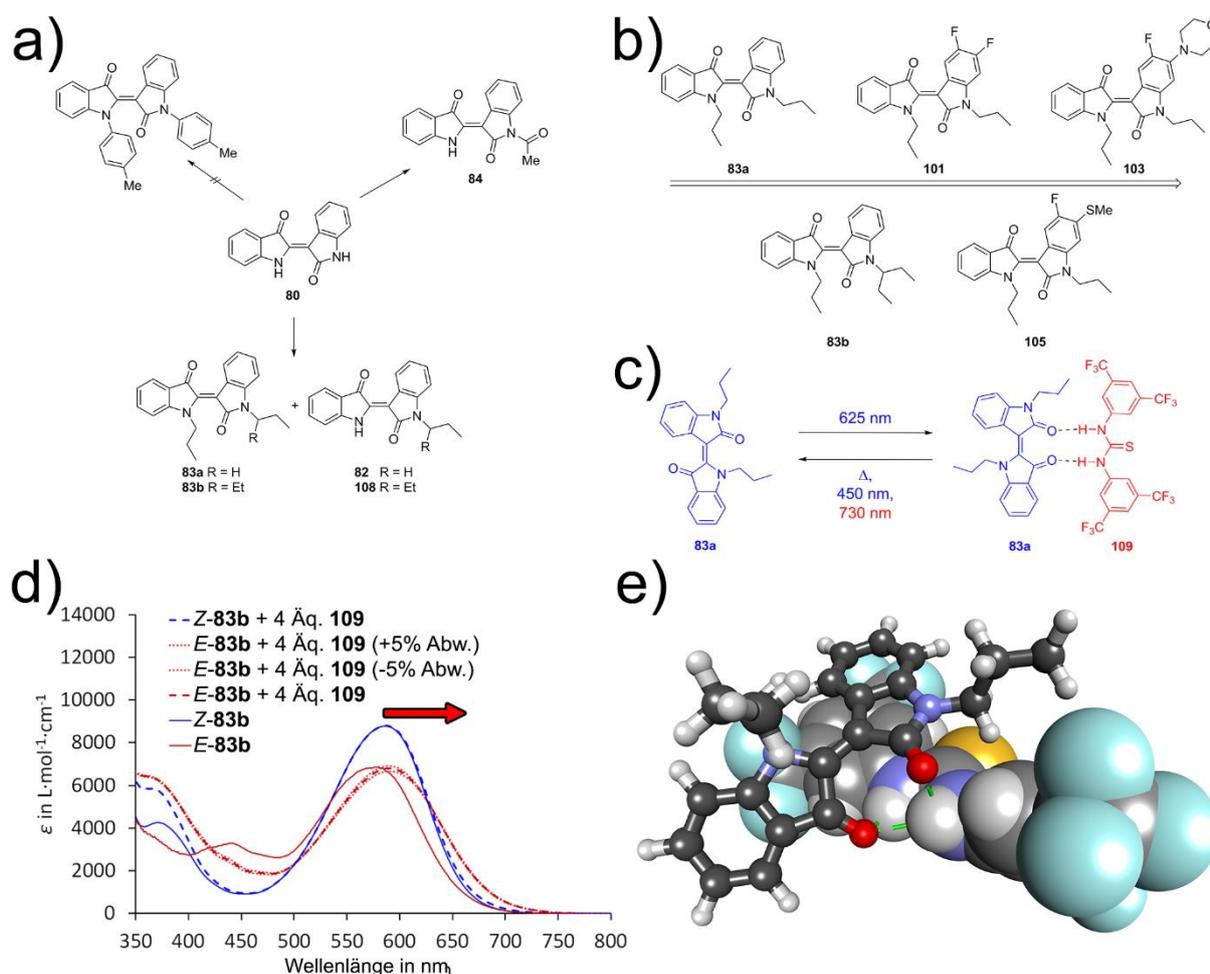


Abbildung 188: Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse von Indirubin. a) Getestete Derivatisierungsmöglichkeiten für das Indirubin Grundchromophor **80**. Die Alkylierung lässt sich regioselektiv einfach beziehungsweise sequentiell-doppelt durchführen. b) Synthetisierte, doppelt alkylierte Indirubin Derivate geordnet nach Aufsteigender Donorstärke der Substituenten. c) Interaktion von Indirubin **80a** mit Thioharnstoff **109**. Die ursprüngliche Schaltbarkeit von reinem Indirubin **80a** (blau) kann effizient in den roten Bereich des elektromagnetischen Spektrums (730 nm, rot) verschoben werden. d) Veränderung der Absorption und Photochromie von **83b** durch Zugabe von **109** in Toluol. e) Berechnete globale Minimum Struktur des **83a-109** Komplexes (B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p)//PCM(Tol)).

Die Alkylierungsmethode ließ eine regioselektive Einfachsubstitution zu, die eine sequenzielle Substitution von Isatin- und Indoxylabschnitt des Indirubins ermöglicht. Die hierdurch erhaltene Verbindung zeigt jedoch keinerlei Photoschalter Eigenschaften, weswegen die Alkylierung der Indoxyleinheit essentiell für weitere Untersuchungen war.

Innerhalb dieses Projekts konnten fünf neue photoschaltbare Verbindungen aus der Klasse der Indirubine synthetisiert werden (Abbildung 188 b). Diese sind an den Stickstoffen des Indirubin Grundgerüsts durch Alkyl-Gruppen substituiert. Sie besitzen jeweils eine ausgeprägte Absorption im sichtbaren langwelligen Bereich des elektromagnetischen Spektrums. Die Adressierung der *Z* zu *E* Isomerisierung funktioniert bis zu einer Wellenlänge von 625 nm mit einer *E* Isomerenausbeute von bis zu 62 % in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und bis zu 46 % in Toluol. Thermisch sind die synthetisierten Moleküle nur wenig stabil, sodass eine maximale Halbwertszeit von 2,7 h gemessen werden konnte. Ebenso zeigen die Photoschalter keine ausgeprägte, beziehungsweise geringfügig negative Photochromie (Abbildung 188 d), weswegen eine gezielte Adressierung der Isomere nur bedingt möglich ist. Dies kann jedoch durch Zugabe eines supramolekular bindenden Moleküls, wie in diesem Fall dem Thioharnstoff **109**, beeinflusst werden (Abbildung 188 b). Durch die Interaktion mit dem *E* Isomer der Indirubine wird gezielt die Photochromie verbessert (von negativer Photochromie ohne Zugabe von **109** zu positiver Photochromie bei Zugabe von **109**, Abbildung 188 d), was die *E/Z* Isomerisierung mit bis zu 730 nm zulässt (Abbildung 188 c). Die thermische Stabilität der *E* Isomere bleibt jedoch weitgehend unberührt. Die experimentell eindeutige Klassifizierung des Bindungsmodus steht noch aus, da das *E* Isomer zwar weitestgehend untersucht werden kann, jedoch aufgrund der kurzen Lebensdauer schwer zu isolieren ist. Dies behindert die Bestimmung der Bindungsstöchiometrie durch *Job Plots* oder Bindungs-Fits. Untersuchungen mit quantenchemischen Methoden geben jedoch bereits Hinweise. Die Übereinstimmung der berechneten UV/Vis Spektren mit den experimentellen Ergebnissen ist klar sichtbar. Zwar kann aufgrund der massiven zeitlichen Barriere eine Berechnung nicht für andere Bindungsstöchiometrien wie 1:2 und 2:1 durchgeführt werden. Die Kombination von Bindungs-Fits und den genannten quantenchemischen Berechnungen ist jedoch indikativ für eine 1:1 Stöchiometrie von Indirubin und Thioharnstoff **109** (Abbildung 188 e).



# 11 Experimental und Methoden Teil

## 11.1 Materialien

**Chemikalien und Lösungsmittel** wurden von *Acros Organics*, *Aldrich*, *Fluka*, *Merck* oder *Sigma*

*Aldrich*, in den Qualitäten *puriss.*, *p.a.* oder *purum* verwendet. Technische Lösungsmittel wurden vor Verwendung durch Destillation an einem Rotationsverdampfer (*Heidolph vacuubrand CVC 3000*) destilliert. Für RP-HPLC wurde doppelt destilliertes Wasser durch eine *Milli-Q® Plus*-Anlage mit einer *QPAK®2* Kartusche der Firma *Merck* erzeugt. Trockene Lösungsmittel wurden von *Fluka* oder *Acros*, mit einem Wassergehalt von weniger als 50 ppm verwendet.

**Säulenchromatographie** wurde mit *Kieselgel Gerduran 60* (Korngröße 0.063–0.200 mm) der Firmen *Merck* und *Macherey-Nagel* durchgeführt.

**<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR Spektren** wurden an *Varian Mercury 200 VX*, *Varian 300*, *Bruker Avance III HD 400*, *Varian 600* und *Bruker Avance III HD 800* sofern nicht anders angegeben bei 23 °C gemessen. Die chemische Verschiebung  $\delta$  wurde in ppm und relativ zu Tetramethylsilan als externen Standard angegeben. Lösungsmittelsignale in <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR Spektren wurden als interner Standard verwendet. Für <sup>1</sup>H NMR: CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5,32 ppm, CDCl<sub>3</sub> = 7,26 ppm, Toluol-*d*<sub>8</sub> = 2,08 ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub> = 2,50 ppm. Für <sup>13</sup>C NMR: CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 53,84 ppm, CDCl<sub>3</sub> = 77,16 ppm, Toluol-*d*<sub>8</sub> = 20,43 ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub> = 39,52 ppm. Die Signalmultiplizitäten wurden als *s* (Singulett), *d* (Duplett), *t* (Triplet), *q* (Quartett), *qt* (Quintett), *m* (Multipllett) und *br* (breites Signal) bezeichnet. Die Kopplungskonstanten *J* wurden in Hz angegeben.

**Elektronenstoßionisations (EI) Massenspektren** wurden an einem *Finnigan MAT95Q* oder *Finnigan MAT90* Massenspektrometern gemessen.

**Elektronensprayionisations (ESI) Massenspektren** wurden an einem *Thermo Finnigan LTQ-FT* gemessen.

**Gaschromatograph Massenspektren** wurden an einem *Shimadzu GCMS-QP2010 SE* mit einer GC-Säule *Rtx-5MS* (30 m Länge, Filmdicke 0,25 µm, Durchmesser 0,25 mm) von *Agilent* gemessen.

**Dünnschichtchromatographie (DC)** wurde auf vorgefertigten Aluminiumplatten, beschichtet mit *Kieselgel 60 F<sub>254</sub>* der Firma *Merck* durchgeführt. Die aufgetragenen Substanzen wurden mit UV-Licht (254 nm oder 366 nm) oder geeigneten Anfärbesubstanzen visualisiert, um die  $R_f$ -Werte zu bestimmen.

**Infrarot-Spektren (IR)** wurden an einem *Perkin Elmer Spectrum BX* FT-IR-Spektrometer mit einer *DuraSamplIR* ATR-Einheit der Firma *Smith* aufgenommen. Die Lage der Banden wurde in Wellenzahlen ( $\tilde{\nu}$  in  $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben und die relativen Signalintensitäten in *vs* (very strong), *s* (strong), *m* (medium) und *w* (weak) unterteilt.

**UV/Vis Spektren** wurden an einem *Varian Cary 5000* Spektrophotometer gemessen. Die Spektren wurden in *Suprasil Quartz (QS)* Küvetten der Firma *Hellma* mit Schichtdicken von 0,1 cm, 0,2 cm, 1,0 cm, 5,0 cm und 10,0 cm gemessen. Spektroskopisch reines Lösemittel wurde von den Firmen *VWR* und *Merck* bezogen. Absorptionswellenlängen  $\lambda$  sind in nm angegeben. Molare Extinktionen  $\epsilon$  wurden  $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  angegeben.

**Normalphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (NP-HPLC)** wurden an einem *Shimadzu HPLC* System mit *LC-20AP* Pumpen, einem Säulenofen *CTO-20A*, einer *SPD-M20A* Photodiodenzeile (PDA, engl.: *photo diode array*) UV-Vis Detektor und *CBM-20A* Steuerungssystem durchgeführt. Eine Silica Säule (VP 250/21 Nucleodur 100-5) der Firma *Macherey-Nagel* wurde für Trennungen verwendet.

**Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (RP-HPLC)** wurde an einer *Merck Hitachi* HPLC (D-7000 Interface, L-7150 Pumpe, L-7350 Säulenofen, L-7420 UV-Vis Detektor, L-7455 PDA Detektor) durchgeführt. Eine präparative Säule der Firma *Macherey-Nagel* (VP 250/21 Nucleodur Sphinx RP, 5  $\mu\text{m}$ ) wurde verwendet.

**Schmelztemperaturen** der Substanzen wurden an einer *Büchi B-540*-Schmelzpunktapparatur in offenen Kapillaren gemessen.

**Isomerisierungsexperimente** wurden in verschiedenen Lösungsmitteln bei verschiedenen Konzentrationen gemessen. Zur Bestrahlung wurden LEDs der Firmen *Thorlabs GmbH*, *Roithner Lasertechnik GmbH*, *Mountain Photonics GmbH* und *Mightex Systems* genutzt (genaue Angaben zu den jeweiligen LEDs Tabelle 50).

Tabelle 50: Für Isomerisierungsexperimente verwendete LEDs mit den jeweiligen Stromquellen

Nominale Wellenlänge	Hersteller Nummer
<i>Normal Power LEDs</i>	
780 nm	M780D3 <sup>a</sup>
730 nm	M730D3 <sup>a</sup>
680 nm	M680D2 <sup>a</sup>
660 nm	M660D2 <sup>a</sup>
625 nm	M625D3 <sup>a</sup>
617 nm	M617D2 <sup>a</sup>
595 nm	M595D3 <sup>a</sup>
565 nm	M565D2 <sup>a</sup>
554 nm	MINTD3 <sup>a</sup>
530 nm	M530D3 <sup>a</sup>
515 nm	H2A1-H515 <sup>b</sup>
505 nm	M505D2 <sup>a</sup>
490 nm	M490D3 <sup>a</sup> / H2A1-H490 <sup>b</sup>
470 nm	M470D3 <sup>a</sup>
450 nm	M450D3 <sup>a</sup>
435 nm	H2A1-H435 <sup>b</sup>
430 nm	M430D2 <sup>a</sup>
420 nm	H2A1-H420 <sup>b</sup>
410 nm	H2A1-H410-r2 <sup>b</sup>
405 nm	M405D2 <sup>a</sup>
395 nm	M395D3 <sup>a</sup>
385 nm	M385D2 <sup>a</sup>
365 nm	M365D2 <sup>a</sup>
340 nm	M340D3 <sup>a</sup>
305 nm	
300 nm	M300D3 <sup>a</sup>
280 nm	UVR280-F412P <sup>b</sup>
270 nm	UVR270-F412P <sup>b</sup>
Stromquelle LED	Multipower15 (350 mA) <sup>b</sup>
<i>High Power LEDs</i>	
625 nm	UHP-T-625-DI <sup>c</sup>
520 nm	UHP-T-520-DI <sup>c</sup>
470 nm	FCF-0470-200 <sup>d</sup>
450 nm	UHP-T-LED-450 <sup>c</sup>
405 nm	FCF-0405-200 <sup>d</sup>
365 nm	UHP-T-365-LA <sup>c</sup>
Faseradapter	PRI FCA-SMA <sup>c</sup>
Stromquelle Mightex	BLS-13000-1 <sup>d</sup>
Stromquelle Prizmatix	UHP-T-LED Controller <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Bezogen von der Firma Thorlabs GmbH<sup>b</sup>Bezogen von der der Firma Roithner Lasertechnik GmbH<sup>c</sup>Bezogen von der der Firma Mountain Photonics GmbH<sup>d</sup>Bezogen von der der Firma Mightex Systems

## 11.2 Quantenchemische Methoden

Quantenchemische Berechnungen der untersuchten Moleküle wurden mit den Programmpaketen Gaussian 09 Rev. A.02,<sup>[275]</sup> Gaussian 16 Rev. A, B und C.01<sup>[276]</sup> durchgeführt. Zur Veranschaulichung und besseren Reproduzierbarkeit sind repräsentative „route sections“ (für das Programm essentielle Befehlszeilen) angegeben. Diese sind in den folgenden Abschnitten mit „#“ eingeleitet. Bedarfsweise verwendet Methoden sind in eckigen Klammern gesetzt, Variablen sind überbegrifflich und Kursiv gesetzt (Bsp. [scrfl=(*Methode*, solvent=*Lösemittel*)] angegeben. Bei der Berechnung wurden (falls nicht anders vermerkt) folgende Standardprotokolle angewandt:

### 11.2.1 Berechnung der Minima

Die mit den Programmpaketen Gaussview 5.0.8<sup>[277]</sup> beziehungsweise Gaussview 6<sup>[278]</sup> erstellte Struktur wurde auf DFT Niveau mit den Konvergenzkriterien „opt=tight“ und einem Integrationsraster „int=ultrafine“ (Raster mit 99 radialen Schichten und 590 angulären Punkten) optimiert. Das verwendete Funktional, der Basissatz, die Verwendung einer Dispersionskorrektur oder Einbezug von Kontinuumslösemittel Effekten unterschieden sich in Abhängigkeit der angestrebten Untersuchungsziele und sind in den jeweiligen Abschnitten explizit angegeben.

```
#P Funktional/Basissatz opt=tight int=ultrafine [empiricaldispersion=gd3bj] [scrfl=(Methode, solvent=Lösemittel)]
```

Nach abgeschlossener Optimierung wurde überprüft ob alle Konvergenzkriterien (*engl.* Maximum Force, RMS Force, Maximum Displacement und RMS Displacement) erfüllt wurden. Um die Lage des erreichten Extremums auf der Hyperpotentialfläche (Minimum oder Maximum) zu bestimmen, wurde eine anschließende Frequenzanalyse durchgeführt. Hierfür wurden die exakt selben Parameter (Funktional, Basissatz, Integrationsraster, Lösemittel und Dispersion) wie für die jeweilige Optimierung gewählt.

```
#P Funktional/Basissatz freq geom=check guess=read int=ultrafine [empiricaldispersion=gd3bj] [scrfl=(Methode, solvent=Lösemittel)]
```

Handelte es sich bei der optimierten Struktur um ein Minimum, so wies die Frequenzanalyse nur positive Schwingungsfrequenzen auf (ausgenommen sind die ersten fünf/sechs niedrigsten Schwingungsfrequenzen). Sollte die Optimierung nicht konvergiert sein, wurde abhängig vom vorliegenden Problem einer der folgenden Methoden angewandt.

**Methode A (Struktur nicht konvergiert oder frühzeitig abgebrochen)**

Sollten entweder Energie oder Gradient alternierend um einen Median springen, wurde die Struktur mit dem kleinsten Gradienten innerhalb des bisherigen Optimierungszyklus gewählt. Diese Struktur diente als neuer Startpunkt für eine erneute Optimierung mit oben genannten Parametern. Im Falle eines frühzeitigen Abbruchs der Optimierung wurde diese mit dem Schlüsselwort „opt=restart“ vom letzten Punkt aus neu gestartet.

```
#P Funktional/Basissatz opt=restart int=ultrafine [empiricaldispersion=gd3bj] [scrf=(Methode, solvent=Lösemittel)]
```

**Methode B (Struktur konvergiert aber gegebenenfalls imaginäre Schwingungen vorhanden)**

Waren eine oder mehrere negative Schwingungsfrequenzen zu verzeichnen, wurde die Struktur entlang des Eigenvektors dieser Schwingung(en) ausgelenkt und nochmals nach obiger Prozedur optimiert. Die nachoptimierte Struktur wurde erneut mittels Frequenzanalyse auf vollständige Konvergenz und Lage auf der Hyperpotentialfläche geprüft.

**11.2.2 Berechnung von Übergangszuständen**

Bei der Berechnung eines Übergangszustandes wurde analog Kapitel 11.2.1 ein Strukturvorschlag mit dem Programmpaket Gaussview 5 beziehungsweise Gaussview 6 erstellt oder falls vorhanden eine bereits optimierte ähnliche Struktur als Grundlage verwendet. Zusätzlich zu den in Kapitel 11.2.1 verwendeten Optimierungsparametern die ÜZ relevanten Parameter „*calcfc*“ (für die *ab initio* Berechnung der Kraftkonstanten) beziehungsweise „*rcfc*“ (für die Verwendung von Kraftkonstanten die bereits aus vorigen Berechnungen hervorgehen), „*noeigen*“ und „*TS*“ hinzugefügt. Entsprechend Kapitel 11.2.1 wurde die Erfüllung aller Konvergenzkriterien überprüft, bevor eine anschließende Frequenzanalyse durchgeführt wurde.

```
#P Funktional/Basissatz opt=(tight, ts, calcfc/rcfc, noeigen) int=ultrafine [empiricaldispersion=gd3bj] [scrf=(Methode, solvent=Lösemittel)]
```

Die Bestimmung der Art des Extremums wurde analog Kapitel 11.2.1 durchgeführt. In diesem speziellen Fall wurde darauf geachtet, dass exakt eine negative Schwingungsfrequenz vorhanden war. Mit dem Programmpaket Gaussview 5, Gaussview 6 oder Molden wurde überprüft, ob der zugehörige Eigenvektor die Schwingungsmode für den Übergang zwischen beiden verknüpften Minima entspricht. War dem nicht der Fall, wurden unterschiedliche Methoden zur Nachoptimierung angewandt.

**Methode A:**

Es wurde manuell eine neue Startgeometrie erstellt und mit dem in Kapitel 11.2.2 verwendeten Berechnungsprotokoll von vorne gestartet.

**Methode B:**

Es wurde ein relaxierter Scan der Geometrie um die reaktive Koordinate durchgeführt. Hierbei wurde bei einem der beiden zu verknüpfenden Minima gestartet und die Koordinate durch Angabe der jeweiligen Atomnummern schrittweise verändert. Diese Operation wurde mit dem Schlüsselwort „*opt=modredundant*“ durchgeführt. Das aus dem Scan resultierende Energiediagramm wurde als Basis für die Wahl einer Startgeometrie für die Optimierung genommen. Hierbei wurde die Geometrie mit der höchsten Energie und (falls mehrere Geometrien ähnliche Energien besaßen) dem niedrigsten Gradienten gewählt. Mit dieser Struktur wurde das in Kapitel 11.2.2 beschriebene Berechnungsprotokoll von vorne gestartet.

```
#P Funktional/Basissatz opt=modredundant int=ultrafine [empiricaldispersion=gd3bj]
[scrf=(Methode, solvent=Lösemittel)]
```

*xyz Koordinaten*

*Geometrischer Bezeichner Atomnummern S Anzahl Schritte Winkel*

**11.2.3 Berechnung von Singlepoint Energien**

Um eine exaktere elektronische Energie von einigen berechneten Verbindungen zu erhalten, wurden Singlepoint (SP) Berechnungen auf Basis konvertierter Minima Strukturen durchgeführt. Hierzu wurde das sechs Parameter Funktional PW6B95 (abhängig von der Optimierungsmethode mit oder ohne D3 Dispersion) verwendet. Um größtmögliche Konsistenz zum Funktional Benchmark und Optimierung der Funktional Parameter zu erhalten, wurde der MG3S Basissatz für Rechnungen mit dem PW6B95(D3) Funktional verwendet. Da dieser Basissatz nicht in Gaussian16 implementiert ist, wurde er von der Seite <https://comp.chem.umn.edu/basissets/basis.cgi> bezogen.<sup>[279–286]</sup> Die Berechnungen wurde, falls ein implizites Lösemittel Modell für die Optimierung verwendet wurde, mit denselben Lösemittel Parametern durchgeführt.

```
#P PW6B95[D3]/Gen sp int=ultrafine [scrf=(Methode, solvent=Lösemittel)]
```

*xyz Koordinaten der konvergiert optimierten Struktur*

*@/standort/des/Basissatz/files/MG3S.gba*

Die neue erhaltene SP-DFT Energie wurde unter der vereinfachten Annahme, dass die thermochemischen Korrekturen Funktional unabhängig sind, als Basis für eine verbesserte *Gibbs freie Bildungsenthalpie* genommen (Gl. 30).

$$G_{SP} = E_{SP} + G_{Opt} - E_{Opt} \quad (\text{Gl. 29})$$

### 11.2.4 Berechnung von UV/Vis und ECD Spektren

Auf Grundlage von erhaltener konvergierter Minima Strukturen erfolgte die Berechnung von UV/Vis beziehungsweise ECD Spektren. Hierzu wurde die *Time-dependent Density Functional Theory* (TDDFT) Methode verwendet. Diese wurde mit dem Schlüsselwort „TD“ im Route Abschnitt aufgerufen. Folgende Parameter wurden zusätzlich innerhalb der „TD“ Methode spezifiziert: „root=1“, „Singlets“ (was den Voreinstellungen entspricht) und „NStates“. Mit dem „NStates“ Schlüsselwort wurde die Anzahl der zu untersuchenden Anregungen spezifiziert, welche sich abhängig von der Fragestellung zwischen 10 und 30 Zuständen bewegte. Eine genaue Angabe ist in den jeweiligen Abschnitten genannt.

```
#P Funktional/Basisatz td=(root=1, Singlets, NStates=Anzahl Zustände) int=ultrafine
geom=check guess=read [empiricaldispersion=gd3bj] [scrf=(Methode, solvent=Lösemittel)]
```

### 11.2.5 Berechnung von <sup>1</sup>H-NMR Spektren

Auf Grundlage konvergierter Minima Strukturen erfolgte die Berechnung von <sup>1</sup>H-NMR Verschiebungen. Hierfür wurde die zweifache Ableitung der Energie in Bezug auf das äußere Magnetfeld **B** und das magnetische Moment des jeweiligen Kerns **I**  $\mu_I$  um den Abschirmtensor des jeweiligen Kerns **I**,  $\sigma_I$  zu erhalten. Zur Umgehung des „Ursprungsproblems“ wurde die GIAO Methode verwendet, was den Voreinstellungen entspricht. Die Berechnung wurde mit dem Schlüsselwort „nmr“ im Route Abschnitt aufgerufen.

```
#P Funktional/Basisatz nmr geom=check guess=read int=ultrafine
[empiricaldispersion=gd3bj] [scrf=(Methode, solvent=Lösemittel)]
```

Um die Werte mit den gemessenen Werten vergleichen zu können musste zusätzlich ein Referenz Standard mit einer analogen Methode berechnet werden. Hierzu wurden für das Standardprotokoll Tetramethylsilan, oder für die Multistandard Methode Benzol und Methanol mit den gleichen Parametern wie die zu untersuchenden Moleküle optimiert. Anschließend wurden für konvergierten Strukturen Abschirmungstensoren mit dem Schlüsselwort „nmr“ berechnet. Im Fall von TMS ergab sich die chemische Verschiebung der Protonen aus der

Differenz der Isotropen Abschirmungstensoren. Die chemischen Verschiebungen  $\delta_{calc}$  wurden nach (Gl. 30) der Differenz der berechneten isotropen Abschirmungstensoren der Referenzsubstanz auf berechnet  $\sigma_{ref}$  und der berechneten isotropen Abschirmungstensoren der zu untersuchenden Substanz  $\sigma_{Mol}$ . Die  $\delta_{ref}$  Werte wurden aus in der Literatur bestimmten Werten bezogen.<sup>[287]</sup> Für die Referenzsubstanz Tetramethylsilan ist  $\delta_{ref} = 0$ .

$$\delta_{Mol} = \sigma_{ref} - \sigma_{Mol} + \delta_{ref} \quad (\text{Gl. 30})$$

Im Fall der MSTD Methode wurden die Verschiebungen Unterteilt in aliphatische und aromatische Verschiebungen. Die aliphatischen Verschiebungen ergaben sich aus der Differenz der gemittelten isotropen Abschirmung von Methanol und dem jeweiligen Proton. Im Fall von chemisch Äquivalenten Protonen, wie denen einer Methyl Gruppe, wurden die Abschirmungen arithmetisch gemittelt. Die aromatischen Verschiebungen ergaben sich aus der Differenz der gemittelten isotropen Abschirmung von Benzol und dem jeweiligen Proton.

### 11.2.6 Konformationsanalyse von Molekülen

Um eine hinreichende Untersuchung von Molekülen mit einer Vielzahl an frei beweglichen Dieder Zentren zu gewährleisten, wurden diese Moleküle einer Konformeranalyse unterzogen. Hierfür wurde das Programm *MacroModel* und dem *Maestro* Interface aus dem *Schroedinger Program Suite* verwendet. Für die Moleküle **4**, **5**, **6** und **7** sowie **83a-109** wurden folgende Methoden angewandt:

#### **Methode A:**

Es wurde ein Moleküldynamik Simulationsschema angewandt. In diesem Zuge wurde mit dem in *Maestro* implementierten Programm *Dynamics* eine Dynamik bei konstanter Temperatur von 293 K und einem konstanten Druck von 1 Bar durchgeführt. Der Zeitschritt wurde hierbei auf 1,5 fs gesetzt. Die Equilibrierungszeit wurde auf 15 ps gesetzt. Um den Konformationsraum hinreichend zu erforschen wurde eine Simulationszeit von 1 ns gewählt. Um den Kontinuumslösemittel Effekt miteinzubeziehen wurde ein statisches Feld mit einer konstanten Dielektrizitätskonstante von 8,9 D (entsprechend der von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )<sup>[276]</sup> gewählt. Während der Simulation wurde alle 10 ps die aktuelle Molekülstruktur gespeichert. Am Ende jeder Simulation wurde eine zufällige Struktur als „Seed“ also als Startstruktur für einen neuen Simulationsdurchlauf gewählt. Dieser Schritt wurde für jedes Isomer vier Mal wiederholt wonach insgesamt in 500 Strukturen pro Isomer erzeugt wurden. Die Anzahl an Isomeren wurde durch den in *Maestro* implementieren *Redundanten Konformerer Eliminierung*

Algorithmus (*engl.: Redundant conformer elimination*) verringert. Die hierfür verwendeten Standardparameter wurden beibehalten. Die zu untersuchende Energie für den Algorithmus war hierbei die MMFFs Energie mit einem Grenzwert von 30 kJ/Mol. Es konnten nach Abschluss der Prozedur 50 bis 70 Startstrukturen für jedes der Isomere erhalten werden.

Die erhaltenen Strukturen wurden mittels B3LYP-D3BJ/6-31G(d) unter Einbezug des polarisierbaren Kontinuummodells (PCM, *engl.: polarizable continuum model*) und den Lösemittelparametern für CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und einem großen Integrationsraster (*int=ultrafine*) voroptimiert. Die optimierten Strukturen wurden auf energetische und geometrische Redundanzen geprüft und anhand dessen reduziert. Alle einmaligen Strukturen wurden mit feineren Parametern nachoptimiert. Hierfür wurde ebenfalls das B3LYP Funktional mit *Grimme D3-Dispersion* und *Becke Johnson Dämpfung*, zusammen mit einem triple  $\zeta$  Pople Basissatz (6-311G(d,p)), dem PCM(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Kontinuummodell, einem großen Integrationsraster (*int=ultrafine*) und einem strengeren Konvergenzkriterium für die Geometrieoptimierung (*opt=tight*) gewählt. Eine anschließende Frequenzanalyse bestätigte, dass es sich bei den ermittelten Strukturen um Minimumsgeometrien handelte.

#### **Methode B:**

Es wurde eine Konformeranalyse mit dem in *MacroModel* (*Schrodinger Software 7*) implementierten *Monte Carlo Multiple Minimum* (MCMM) Algorithmus zusammen mit einem Energiegrenzwert von 8 kJ/Mol durchgeführt. Die erhaltenen Strukturen wurden auf energetische und strukturelle Redundanzen geprüft. Die erhaltenen Strukturen wurden mit dem B3LYP Funktional und dem *Pople 6-311G(d,p)* Basissatz optimiert. Abhängig von der zu untersuchenden Fragestellung wurde die Optimierung entweder mit oder ohne eine Dispersionskorrektur durchgeführt. Die exakten Angaben sind in den jeweiligen Abschnitten vorzufinden.

### 11.2.7 Boltzmann Gewichtung von Konformeren

Um die große Strukturvielfalt, welche aus den Konformeranalysen erhalten wurde in Einklang mit dem Beteiligungsgrad der Freien Enthalpien einzelner Strukturen zu bringen, wurde ein Boltzmann Gewichtungsschema, zur Errechnung des Beitrags einzelner Geometrien, angewendet. Der Boltzmann Faktor  $N_i$  einzelner Konformere  $i$  bei der Temperatur  $T$  lässt sich nach (Gl. 31) berechnen.

$$N_i = e^{-\frac{\Delta G_i}{R \cdot T}} \quad (\text{Gl. 31})$$

$\Delta G_i$  = relative Gibbs freie Enthalpie des Konformers  $i$  [ $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$ ]

$R$  = allgemeine Gaskonstante ( $8,3145 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ )

$T$  = Temperatur [K]

Das eigentliche Boltzmann Gewicht  $\omega_i$  lässt sich nachfolgend aus dem Quotienten eines Boltzmann Faktors  $N_i$  und der Summe alle Boltzmann Faktoren nach (Gl. 32) berechnen.

$$\omega_i = \frac{N_i}{\sum_i N_i} \quad (\text{Gl. 32})$$

Die Gewichte wurden in dieser Arbeit beispielsweise zur Berechnung der spektralen Beteiligung einzelner Konformere zum gesamt UV/Vis Spektrum verwendet.

## 11.3 Experimentelle Methoden

### 11.3.1 Stationäre Absorption

UV-Vis Spektren wurden an einem *Varian Cary 5000* Spektrometer gemessen. Die Spektren wurden in einer Quarz-Küvette ( $d = 1 \text{ cm}$ ;  $0,2 \text{ cm}$ ;  $0,1 \text{ cm}$ ) unter Verwendung von spektroskopisch reinen Lösungsmitteln von *VWR*, *Merck* und *Sigma-Aldrich* aufgenommen. Absorptionswellenlängen ( $\lambda$ ) sind in nm und molare Absorptionen ( $\epsilon$ ) in  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$  angegeben.

### 11.3.2 Bestimmung der molaren Absorption für isolierbare Zustände

Eine mittels einer Ultrafeinwaage der Firma *Sartorius* (Waage: *MSE 2.7S-000-DM*; Ablesegerät: *YACOIMSE*) eingewogene Substanzmenge wurde in einen Maßkolben (1 – 100 mL) überführt und in dem jeweiligen spektroskopisch reinen Lösemittel komplett gelöst. Eine definierte Menge wurde in eine UV-Vis Küvette überführt und die Absorption der Lösung gemessen. Durch Umformung der Lambert-Beer Gleichung ((Gl. 3) und (Gl. 4)) konnte die molare Absorption an jedem Messpunkt bestimmt werden.

### 11.3.3 Bestimmung der molaren Absorption nicht isolierbarer Zustände

Die Beschreibung bezieht sich auf den Sachverhalt, dass ein Zustand eines Photoschalters stabil ist, während der andere kurzlebig ist. Hier soll die Bestimmung der molaren Absorption des flüchtigen Zustands beschrieben werden.

Für die Bestimmung der Extinktion eines nicht isolierbaren Zustands muss zunächst die molare Absorption des isolierbaren Zustands nach Kapitel 11.3.2 erfolgen. Zusätzlich muss die Wellenlänge mindestens eines isosbestischen Punkts bekannt sein.

Es wird eine 1 mM Lösung des stabilen Isomers in einem jeweils deuteriertem Lösemittel hergestellt und in ein NMR Röhrchen überführt. Das Röhrchen wird mit einer geeigneten Wellenlänge bestrahlt bis sich ein Verhältnis von stabilem und metastabilem Zustand einstellt. Dieses Verhältnis wird mittels  $^1\text{H}$  NMR Spektroskopie und Integration geeigneter Signale bestimmt. Das Röhrchen wird bei  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  gelagert, sodass das Verhältnis stabil bleibt. Von der NMR Probe werden, abhängig von der molaren Absorption des stabilen Zustands, 150 bis 300  $\mu\text{L}$  in eine vorher Baseline gemessene Küvette mit dem jeweiligen Lösemittel in dem das  $^1\text{H}$  NMR vermessen wurde überführt, kurz geschüttelt und bei  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  im UV/Vis Spektrophotometer gemessen.

Das gemessene UV/Vis Spektrum entspricht dem Mischspektrum beider Zustände mit bekanntem Verhältnis. Das Spektrum wird auf einen bekannten isosbestischen Punkt der molaren Absorption des stabilen Zustands skaliert. Die Gleichung für diese skalierte Mischabsorption ergibt sich:

$$c_{Stabil} \cdot \varepsilon_{Stabil} + c_{Metastabil} \cdot \varepsilon_{Metastabil} = Abs_{Gemisch} \quad (\text{Gl. 33})$$

Da die Gesamtkonzentration während des Experiments nicht verändert wird, und aus dem stabilen Zustand der metastabile Zustand entsteht gilt:

$$c_{Stabil} + c_{Metastabil} = 1 \quad (\text{Gl. 34})$$

Hieraus ergibt sich durch Einsetzen:

$$c_{Stabil} \cdot \varepsilon_{Stabil} + (1 - c_{Stabil}) \cdot \varepsilon_{Metastabil} = \varepsilon_{Gemisch} \quad (\text{Gl. 35})$$

Durch Umformung nach  $\varepsilon_{Metastabil}$  ergibt sich:

$$\varepsilon_{Metastabil} = \frac{\varepsilon_{Gemisch} - c_{Stabil} \cdot \varepsilon_{Stabil}}{1 - c_{Stabil}} \quad (\text{Gl. 36})$$

Somit liefert (Gl. 36) die Formel zur Berechnung der molaren Absorption (Extinktion) des nicht isolierbaren/metastabilen Zustands.

### 11.3.4 Isomerenverhältnis im photostationären Zustand

Der photostationäre Zustand (PSS, *engl.: photostationary state*) beschreibt einen Gleichgewichtszustand zwischen den, mittels Licht, ineinander überführbaren Isomeren bei konstanter Bestrahlung. Je nach verwendeter Wellenlänge, Photoisomerisationsquantenausbeuten und thermische Stabilität ergeben sich unterschiedliche prozentuale Verhältnisse der Isomere. Die Isomeren Verhältnisse im PSS Werte wurden über  $^1\text{H-NMR}$  Spektroskopie oder einer Kombination aus  $^1\text{H-NMR}$  Spektroskopie und UV-Vis Spektroskopie bestimmt. Hierzu wurde jeweils eine 1 mM Lösung der Reinsubstanz in dem jeweiligen deuteriertem Lösemittel hergestellt und ein  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum gemessen. Die Probe wurde mit einer geeigneten LED bestrahlt, bis das Isomeren Verhältnis stabil blieb. Das Verhältnis dieser Isomere konnte mittels Integration bestimmter Signale des  $^1\text{H-NMR}$  Spektrums für die jeweilige Wellenlänge bestimmt werden. Für Verbindungen, die nur eine begrenzte thermische Stabilität bei Standardbedingungen aufwiesen, oder deren Extinktion für die Bestrahlung mit LEDs des vorhandenen Sortiments zu hoch waren, wurde eine ähnliche Methode angewendet.

### **11.3.5 Messmethodik zur Bestimmung des PSS mittels $^1\text{H}$ NMR Spektroskopie**

Eine mittels einer Ultrafeinwaage der Firma *Sartorius* (Waage: *MSE 2.7S-000-DM*; Ablesegerät: *YACOIMSE*) eingewogene Menge der zu untersuchenden Substanz in einem jeweiligen deuteriertem Lösemittel gelöst, sodass sich eine 1 mM Lösung der Substanz ergab. Es wurden 0,8 mL der Lösung in ein NMR Röhrchen überführt.

#### **11.3.5.1 *In situ* Bestrahlung der Probe**

In das Probenröhrchen wurde eine Glasfaser wenige Zentimeter eingetaucht. Die Glasfaser wurde mit einer *Ultra High Power LED* (Tabelle 50) verknüpft. Das mit der Glasfaser verknüpfte NMR Röhrchen wurde in das NMR Spektrometer eingeführt und die LED eingeschaltet und somit die Photoisomerisierung induziert. In regelmäßigen Abständen wurde ein  $^1\text{H}$  NMR Spektrum gemessen, bis sich die Integrale der jeweiligen Ur-Spezies und der photochemisch erhaltenen Spezies nicht weiter veränderten. Dieser Punkt wurde als PSS deklariert. Das Verhältnis der Spezies wurde aus den Verhältnissen der Integrale gleicher Protonen erhalten.

#### **11.3.5.2 Bestrahlung der Probe außerhalb des Spektrometers**

In einigen Fällen reichte die Lichtenergie, die durch die Glasfaser in das NMR Röhrchen eingestrahlt werden konnte nicht aus, um einem thermischen Isomerisationsprozess, welcher entgegen des photochemischen Isomerisationsprozesses verläuft, entgegen zu wirken. Merkmale hiervon waren niedrigere Verhältnisse der neuen Spezies im PSS. Hierzu wurde eine Bestrahlung ohne Glasfaser durchgeführt um die gesamte Lichtleistung der *Ultra High Power LED* auszunutzen.

In diesem Fall wurde die LED in wenigen Zentimetern Abstand zum NMR Röhrchen platziert und aktiviert. Um der Wärmeleistung der LED entgegenzuwirken wurde das NMR Röhrchen auf 20 °C gekühlt. Von der bestrahlten Probe wurde in regelmäßigen ein  $^1\text{H}$  NMR Spektrum gemessen. Analog Kapitel 11.3.5.1 wurde der PSS festgelegt, sobald keine Veränderung der Integrale mehr auftrat. Das Verhältnis der Spezies wurde aus den Verhältnissen der Integrale gleicher Protonen erhalten.

### 11.3.5.3 Messmethodik zur Bestimmung des PSS mittels UV/Vis Spektroskopie

Eine mittels einer Ultrafeinwaage der Firma *Sartorius* (Waage: *MSE 2.7S-000-DM*; Ablesegerät: *YACOIMSE*) eingewogene Substanzmenge wurde in einen Maßkolben (1 – 100 mL) überführt und in dem jeweiligen spektroskopisch reinen Lösemittel komplett gelöst. Eine definierte Menge wurde in eine UV-Vis Küvette überführt und die Absorption der Lösung gemessen. Die Lösung wurde mit LEDs verschiedener Wellenlängen (Tabelle 50) im UV/Vis Spektrometer für eine definierte Zeit bestrahlt und anschließend ein UV/Vis Spektrum gemessen. Um eine homogene Durchmischung zu gewährleisten, wurde die Probengefüllte Küvette in regelmäßigen Abständen geschüttelt. Die Prozedur wurde wiederholt, bis sich das UV/Vis Spektrum nicht mehr unterschied.

Zur Berechnung der Isomeren-Verhältnisse im PSS mussten die molaren Absorptionen der reinen Isomere in dem jeweils vermessenen Lösemittel bekannt sein. Diese konnten durch chromatographische Trennung der Isomere und Bestimmung der Extinktionen nach Kapitel 11.3.2 erhalten werden. Für Verbindungen, deren metastabile Spezies bei Standardbedingungen nicht isoliert werden konnte, musste die Bestimmung der Extinktion nach Kapitel 11.3.3 durchgeführt werden.

Für die weitere Prozedur wurden zunächst die gemessenen Absorptionen der Mischspektren  $Ab_{SAB}$  an die isosbestischen Punkte der Extinktionsmessung mit dem Faktor  $F$  gefittet:

$$F \cdot Ab_{SAB} = \varepsilon_{AB} \quad (\text{Gl. 37})$$

Die Gleichung (Gl. 36) zur Bestimmung der molaren Absorption der metastabilen Spezies  $B$  kann anders umformuliert werden um, bei bekannten Extinktionen beider Spezies die Konzentration einer Spezies im Mischspektrum zu ermitteln:

$$c_A = \frac{\varepsilon_{AB} - \varepsilon_B}{\varepsilon_A - \varepsilon_B} \quad (\text{Gl. 38})$$

Der Faktor  $F$  für die Anpassung der Mischextinktion  $\varepsilon_{AB}$  muss für jedes PSS Spektrum separat bestimmt werden.

### 11.3.6 Thermische Stabilität und Kinetik 1. Ordnung

Die Bestimmung der thermischen Stabilität der Photoschalter Isomere kann auf verschiedene Arten durchgeführt werden. Entscheidend sind hierfür einige bekannte Grundvoraussetzungen. Die Energiediagramme in Abbildung 189 zeigen hierzu vier mögliche Beispiele anhand derer die Versuchsdurchführung genauer erklärt wird.

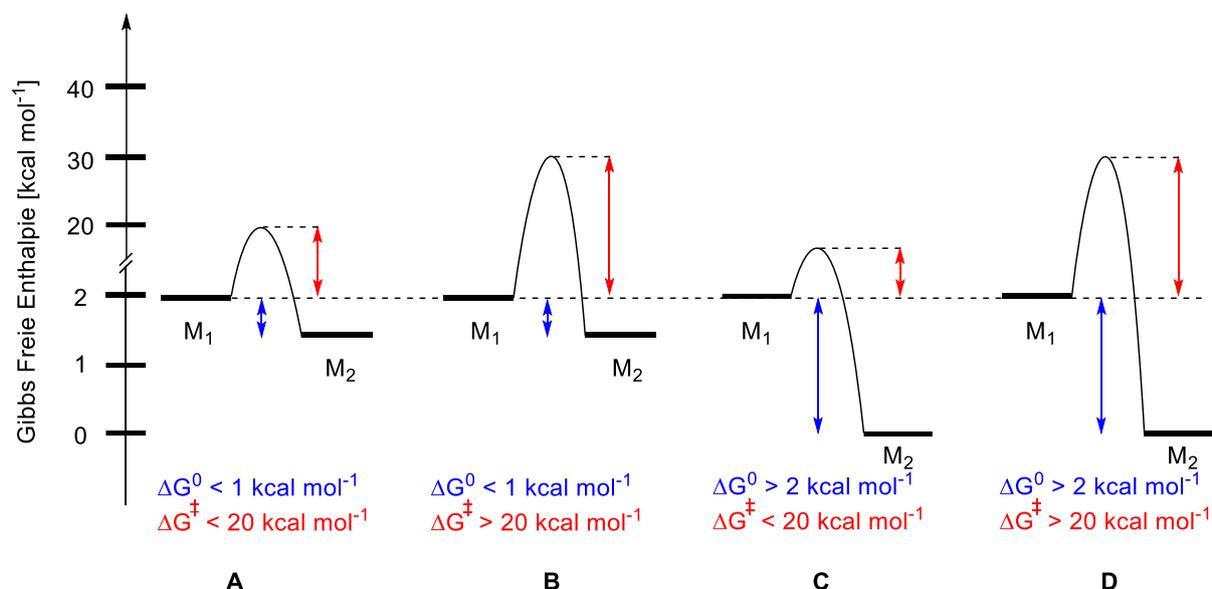


Abbildung 189: Energetische Möglichkeiten für die Kinetik und Thermodynamik zweier ineinander überführbare Isomere. Die angegebenen Energien stellen nur Richtwerte dar und können von Verbindung zu Verbindung abweichen.

In Energiediagramm **A** (Abbildung 189) findet die Reaktion von  $M_1$  nach  $M_2$  bei Standardbedingungen schnell statt und läuft in ein energetisches Gleichgewicht beider Zustände. Dieser Fall trat in den untersuchten Molekülen nicht auf und wird deswegen nicht weiter berücksichtigt. Ein ähnlicher Fall ist in Energiediagramm **B** (Abbildung 189) zu sehen. Hierbei findet bei Standardbedingungen die Reaktion nur sehr langsam statt und läuft in ein Gleichgewicht beider Zustände. Häufig muss die Bestimmung der energetischen Größen unter erhöhter Temperatur durchgeführt werden, um die Reaktion in einem annehmbaren Zeitmaßstab durchführen zu können. Auch dieser Fall trat bei den untersuchten Verbindungen nie auf und wird aufgrund dessen nicht weiter diskutiert. Ein, bei den analysierten Systemen häufiger auftretender Fall, zeigt Energiediagramm **C** (Abbildung 189). Hierbei findet eine bei Standardbedingungen schnelle Isomerisation des Zustandes  $M_1$  nach  $M_2$  statt, der jedoch nicht in ein Gleichgewicht der Zustände läuft, sondern nach Reaktionsende zu 100 % nach  $M_2$  reagiert hat. Für diesen Fall wurden sowohl  $^1\text{H}$  NMR, sowie UV/Vis spektroskopische Analysen durchgeführt. Hierfür wurde eine Lösung des stabilen Isomers in spektroskopisch reinem Lösemittel (20 – 40  $\mu\text{M}$ ) oder deuteriertem Lösemittel (1 – 2 mM) hergestellt. Die

Lösung wurde mit einer LED bis zum jeweiligen PSS bestrahlt und in regelmäßigen/konstanten Zeitabständen bei konstanter Temperatur je ein UV/Vis oder  $^1\text{H}$  NMR Spektrum gemessen bis eine Konstanz der des UV/Vis Spektrums erreicht war oder Isomer  $\text{M}_1$  im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum nicht mehr detektiert werden konnte. Aufgrund des monomolekularen Prozesses der thermischen Doppelbindungsisomerisierung folgt, dass es sich hierbei um eine Reaktion 1. Ordnung handeln muss. Diese folgt dem entsprechend Geschwindigkeitsgesetz:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k \cdot [A] \quad (\text{Gl. 39})$$

$[A]$  = Konzentration der Verbindung A in  $\text{mol l}^{-1}$

$k$  = Geschwindigkeitskonstante in  $\text{s}^{-1}$

$t$  = Zeit in s

Durch Umformung des Geschwindigkeitsgesetzes für Reaktionen erster Ordnung erhält man das integrierte Zeitgesetz:

$$[A]_t = [A]_0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad (\text{Gl. 40})$$

$[A]_t$  = Konzentration von Verbindung A zum Zeitpunkt  $t$

$[A]_0$  = Konzentration von Verbindung A zum Zeitpunkt  $t = 0$

Die Umformung von (Gl. 40) liefert die Grundlage zu Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante  $k$ :

$$\ln\left(\frac{[A]_t}{[A]_0}\right) = -k \cdot t \rightarrow \ln\left(\frac{[A]_0}{[A]_t}\right) = k \cdot t \quad (\text{Gl. 41})$$

Um diese zu bestimmen, bedarf es einer Auftragung des Logarithmen Quotienten von  $[A]_t$  und  $[A]_0$  gegen die Zeit  $t$ .

Die erhaltene Geschwindigkeitskonstante  $k$  liefert die Grundlage zur Bestimmung von sowohl der Halbwertszeit der Reaktion ( $t_{1/2}$ ) als auch der freien Aktivierungsenthalpie  $\Delta G^\ddagger$ .

Ersteres ergibt sich aus der Relation, dass  $[A]_t = 0,5 [A]_0$ :

$$\frac{\ln(2)}{k} = t_{1/2} \quad (\text{Gl. 42})$$

Zu Berechnung der freien Aktivierungsenthalpie wird eine Kombination *Eyring Gleichung* und der *van 't-Hoff'schen Reaktionsisobaren* verwendet.

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (\text{Gl. 43})$$

$k_B$  = Boltzmann Konstante in  $1,380649 \cdot 10^{-23} \text{J K}^{-1}$

T = Temperatur in K

h = Planck'sches Wirkungsquantum  $6,62607015 \cdot 10^{-34}$  J s

R = allgemeine Gaskonstante  $8,31446261815324$  J mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>

Diese Gleichung lässt sich nach der freien Reaktionsenthalpie umformen und ergibt:

$$\Delta G^\ddagger = R \cdot T \cdot \ln\left(\frac{k_B \cdot T}{k \cdot h}\right) \quad (\text{Gl. 44})$$

Da es sich bei **C** und **D** (Abbildung 189) um eine Reaktion mit einem 100 % Gleichgewicht auf der Seite von M<sub>2</sub> handelt, muss dieses nicht in der Berechnung der Geschwindigkeitskonstante berücksichtigt werden. Reaktion **D** (Abbildung 189) unterscheidet sich von **C** nur insofern, dass sie bei Standardbedingungen langsamer oder gar nicht abläuft und eine Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante bei erhöhten Temperaturen durchgeführt werden muss. Bei diesen Bedingungen besteht die Möglichkeit für einige Verbindungen, dass sich ein Gleichgewicht zwischen den Isomeren ungleich 100 % einstellt, welches für die Berechnung der Geschwindigkeitskonstante berücksichtigt werden muss.

#### **11.3.6.1 Thermische Stabilität von HTI Derivat 16**

Das bei der Bestrahlung von Z<sub>S</sub>-**16** gebildete metastabile E<sub>M</sub> Isomer ist bei -80 °C im NMR beobachtbar (Kapitel 8.4). Für die Bestimmung der Barriere der zu erwarteten thermischen Helix Inversion zum stabilen E<sub>S</sub> Isomer, wurde das stabile Z-**16** Isomer mit 405 nm im NMR zum PSS bestrahlt. Anschließend wurde bei ausgeschalteter Lichtquelle alle 32,5 s ein <sup>1</sup>H-NMR Spektrum gemessen. Zur Auswertung wurden die Integralverhältnisse des E<sub>M</sub> Isomers zu denen des langsam akkumulierten E<sub>S</sub> Isomers zu jedem Zeitpunkt *t* berechnet. Durch Auftragung der erhaltenen Werte in einem linearisierten Kinetik Plot ( $\ln\left(\frac{[A]_0}{[A]_t}\right)$  gegen die Zeit *t*) konnte mittels Regression der Punkte die Geschwindigkeitskonstante *k* anhand der Steigung der Ausgleichsgeraden bestimmt werden. Durch Einsetzen von *k* und der Temperatur *T* in (Gl. 44) konnte die Barriere der thermischen Helix Inversion bestimmt werden. Der Versuch wurde analog mit einer Bestrahlungswellenlänge von 470 nm durchgeführt und ausgewertet.

#### **11.3.6.2 Thermische Stabilität von Indirubin Derivaten**

Die Besonderheit der untersuchten Indirubin Derivate besteht darin, dass sie thermisch zu 100 % zum thermodynamisch stabilen Z Isomer isomerisieren (vgl. Abbildung 189 **C** und **D**). Gleichzeitig weisen sie eine äußerst geringe Aktivierungsenthalpie für die thermische Doppelbindungsisomerisierung auf, was eine Isolation des metastabilen E Isomers im Rahmen dieser Arbeit unmöglich realisierbar war (vgl. Abbildung 189 **C**). Für die kinetischen

Untersuchungen wurde deshalb eine von *Huber et al.* publizierte Methode verwendet, die die Kenntnis absoluter Isomerenverhältnisse für die Auswertung der Kinetik nicht benötigt.<sup>[51]</sup> Die Versuchsdurchführung wird im Folgenden an einem Beispiel exerziert. Zunächst wurde eine Lösung des thermodynamisch stabilen *Z* Isomers in einer Küvette mit 625 nm in den PSS bestrahlt. Darauffolgend wurde eine Messreihe im UV/Vis mit diskreten Zeitabständen durchgeführt und in regelmäßigen Abständen ein UV/Vis Spektrum gemessen. Da die Isomerenverhältnisse im PSS sowie der Verlauf der der Isomerenverhältnisse während der Kinetik Messung unbekannt ist, wurde die relative Veränderung der spektralen Merkmale beobachtet. Diese Änderung kann als Funktion der zeitabhängigen Konzentration des *E* Isomers ausgedrückt werden

$$\Delta_{rel}Abs = \frac{Abs_{t_x} - Abs_{t_0}}{Abs_{t_{ende}} - Abs_{t_0}} \quad (\text{Gl. 45})$$

$t_0$  = Zeitpunkt zum Start der Messung

$t_{ende}$  = Zeitpunkt zum Ende der Messung

$t_x$  = beliebiger Zeitpunkt während der Messung

Der beliebig festgesetzte Anteil an *E* Isomer ergibt sich demnach durch

$$\%E \text{ Isomer} = (1 - \Delta_{rel}Abs) \cdot 100 \quad (\text{Gl. 46})$$

Durch Einsetzen der Beziehung in (Gl. 41) kann die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung berechnet werden.

$$\ln\left(\frac{\%E \text{ Isomer}_{t_0}}{\%E \text{ Isomer}_{t_x}}\right) = k \cdot t \quad (\text{Gl. 47})$$

Die Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante  $k$  erfolgte grafisch über einen linearisierten Plot durch die Auftragung von  $\ln\left(\frac{\%E \text{ Isomer}_{t_0}}{\%E \text{ Isomer}_{t_x}}\right)$  gegen die Zeit  $t$ .

Für bestimmte Konstellationen konnte die Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante nicht um UV/Vis Spektrometer durchgeführt werden. In diesem Fall wurde das Konzept von Kapitel 11.3.6.1 verwendet und die Bestimmung mittels  $^1\text{H}$  NMR Spektren ermittelt.

### **11.3.7 Titrationen von Verbindungen**

#### **11.3.7.1 Titration von Indirubin 83b mit Thioharnstoff 109 zur Untersuchung von Bindungseffekten auf das UV/Vis Anregungsspektrum**

Eine, mittels einer Ultrafeinwaage der Firma *Sartorius* (Waage: *MSE 2.7S-000-DM*; Ablesegerät: *YACOIMSE*), eingewogene Menge von **83b** wurde in einen Maßkolben überführt

und in dem jeweiligen spektroskopisch reinen Lösemittel vollständig gelöst, sodass eine 0,1 mM (in Toluol) beziehungsweise eine 0,057 mM (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Lösung der Verbindung erhalten wurde. Diese Lösung wird im Folgenden als Lösung **A** bezeichnet. Zusätzlich wurden 10,669(5) mg (für Toluol) beziehungsweise 10,705(2) mg (für CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Thioharnstoff **109** eingewogen und in jeweils einen 10 mL Maßkolben überführt. Thioharnstoff **109** wurde in 10 mL von Lösung **A** vollständig gelöst um während der Titration eine Konstante Konzentration von Indirubin **83b** zu gewährleisten. Diese Lösung wird fortan als Lösung **B** bezeichnet und enthielt Thioharnstoff **109** im 21,3-fachen Überschuss zu Indirubin **83b**. Von Lösung **A** wurden 2,5 mL in eine Küvette (1 cm Schichtdicke) überführt und ein UV/Vis Spektrum gemessen. Die Lösung wurde mithilfe einer 625 nm LED in den PSS geschaltet und von diesem ein UV/Vis Spektrum gemessen. Anschließend wurden eine definierte Menge an Thioharnstoff **109** aus Lösung **B** in die Messküvette titriert (Tabelle 51 und Tabelle 52), jeweils bis in den PSS geschaltet und das jeweilige Spektrum gemessen.

Um ein größeres Effektspektrum zu erhalten, wurde zusätzlich eine Rücktitration durchgeführt. Hierzu wurden 3,0 mL von Lösung **B** in eine Küvette überführt und ein UV/Vis Spektrum gemessen. Anschließend wurde die Lösung mithilfe einer 625 nm LED in den PSS bestrahlt und dessen Spektrum vermessen. Im Anschluss wurde ein definiertes Volumen aus der Küvette entnommen und ein definiertes Volumen der Lösung **A** in die Küvette gegeben (Tabelle 51 und Tabelle 52).

Tabelle 51: Mengenangaben für die UV/Vis Titration von Indirubin **83b** mit Thioharnstoff **109** in Toluol nach der Methodik aus Kapitel 11.3.7.1.

Messung (#)	Abnahmevolumen Küvette [ $\mu\text{L}$ ]	Zugabevolumen Lösung A [ $\mu\text{L}$ ]	Zugabevolumen Lösung B [ $\mu\text{L}$ ]	Äquivalente Thioharnstoff <b>109</b>
1	--	--	11,7	0,1
2	--	--	11,7	0,2
3	--	--	11,7	0,3
4	--	--	11,7	0,4
5	--	--	11,7	0,5
6	--	--	11,7	0,6
7	--	--	11,7	0,7
8	--	--	11,7	0,8
9	--	--	11,7	0,9
10	--	--	11,7	1,0
11	--	--	58,6	1,4
12	--	--	58,6	1,8
13	--	--	58,6	2,2
14	--	--	293	4,1
15	--	--	293	5,5
16	--	--	--	21,3
17	250	336	--	19
18	250	158	--	18
19	250	161	--	17
20	250	166	--	18
21	250	171	--	15
22	250	499	--	12,5
23	500	623	--	10
24	800	771	--	7,5

Tabelle 52: Mengenangaben für die UV/Vis Titration von Indirubin **83b** mit Thioharnstoff **109** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nach der Methodik aus Kapitel 11.3.7.1.

Messung (#)	Abnahmevolumen Küvette [μL]	Zugabevolumen Lösung A [μL]	Zugabevolumen Lösung B [μL]	Äquivalente Thioharnstoff <b>109</b>
1	--	--	6,74	0,1
2	--	--	6,74	0,2
3	--	--	6,74	0,3
4	--	--	6,74	0,4
5	--	--	6,74	0,5
6	--	--	6,74	0,6
7	--	--	6,74	0,7
8	--	--	6,74	0,8
9	--	--	6,74	0,9
10	--	--	6,74	1,0
11	--	--	33,7	1,4
12	--	--	33,7	1,9
13	--	--	33,7	2,3
14	--	--	168	4,4
15	--	--	168	6,2
16	--	--	--	37,1
17	500	150	--	35
18	200	400	--	30
19	400	500	--	25
20	550	600	--	20
21	1200	600	--	15
22	150	450	--	12,5
23	300	600	--	10
24	1200	600	--	7,5

### 11.3.7.2 Phototitration von Indirubin 83a mit Thioharnstoff 109 zur Untersuchung von Bindungseffekten auf die $^1\text{H}$ NMR Verschiebungen

Um das Gleichgewicht zwischen freiem **83a** und **109**, und deren Komplex quantifizieren zu können, bedarf es einer Methode zur Bestimmung dieser Gleichgewichtskonstante (Kapitel 3.4.3: ((Gl. 17) und (Gl. 18)). Die Gleichgewichtskonstante beziehungsweise die jeweilige Konzentration des Wirt-Gast Komplexes [WG] lassen sich nicht direkt bestimmen aber mit den Startkonzentrationen des Wirtest  $[W]_0$  und des Gastes  $[G]_0$  zurückführen. Hierfür kann man sich Titrationsmethoden wie einem *Job Plot*<sup>[288]</sup> oder einer nach *Hibbert* und *Thordarson* entwickelten Fit Methode<sup>[289]</sup> bedienen.

Üblicherweise wird bei jeder der beiden Methoden die Konzentration des Wirt-Gast Komplexes nur indirekt über UV/Vis Spektroskopie oder NMR Spektroskopie gemessen, welche durch spezifische Verschiebungen zum Ursprungsspektrum, Aufschluss über [WG] geben. Hierzu wird ein vorgelegter Wirt oder Gast jeweils mit einer Lösung aus dessen Pendant titriert und die spektrale Veränderung ( $\Delta Y$ ) gemessen welche proportional zu [WG] ist.

Im Fall der NMR Spektroskopie ist diese spektrale Veränderung definiert als

$$\Delta Y = \Delta\delta = \delta_{\Delta WG} \left( \frac{[WG]}{[W]_0} \right)$$

$\Delta Y$  = Spektrale Veränderung (Gl. 48)

$\Delta\delta$  = Änderung der chemischen Verschiebung [ppm]

$\delta_{\Delta WG}$  = Änderung der chemischen Verschiebung von  $(\delta_{WG} - \delta_W)$

Für sowohl die Anwendung des *Job Plot* als auch der Fit Methode nach *Hibbert und Thordarson* werden zur Bestimmung der Gleichgewichtskonstante Reinsubstanzen der Isomere benötigt. Da die *E* Isomere der Indirubine in keinem Fall isoliert werden können verkompliziert sich die Anwendung beider Methoden. Für den generellen Fall kann jedoch eine Vereinfachung angewendet werden. Interagiert eine Spezies in einem System mit keinem der zu messenden Wirt oder Gast Systeme, kann dessen Anwesenheit vernachlässigt werden. Nach diesem Konzept wurde von *Bartelmann et al.* eine Methode publiziert, die es ermöglicht eine Bindungskonstante für ein photoschaltbares System zu bestimmen, sofern nur eines der Isomere oder vorwiegend ein Isomer mit einem Gast System interagiert, indem die Konzentration des photoschaltbaren Wirts durch Bestrahlung verändert wird.<sup>[274]</sup> So kann das photoschaltbare System zwischen den Zuständen hin und her geschaltet werden, um somit die Verhältnisse des bindungsaktiven Wirt Systems zu dem Gast System zu modulieren, ohne dass das Hinzufügen

von Substanz nötig ist. Dieser Sachverhalt kann Näherungsweise auf Indirubin übertragen werden und wurde wie folgt umgesetzt.

Es wurde eine 2 mmol L<sup>-1</sup> Lösung von Indirubin **83a-Z** und Thioharnstoff **109** in Toluol-*d*<sub>8</sub> hergestellt. Die Lösung wurde mit 625nm in den PSS bestrahlt und bei 25 °C im NMR alle acht Minuten je ein <sup>1</sup>H NMR Spektrum aufgenommen. Hierdurch sollte die Konzentration an vorher akkumuliertem **83a-E** durch thermische *E/Z* Isomerisierung nach und nach reduziert werden. Dies hat zur Folge, dass sich relevante Verschiebungen im <sup>1</sup>H NMR Spektrum in Abhängigkeit des Verhältnisses von **83a-E** zu **109** verändern. Für jeden Punkt wurden [E] und [Z] sowie die Verschiebung für die Interaktion relevanter Verschiebungen gemessen. Die Analyse der Ergebnisse erfolgte mit dem Web-Tool *Bind-Fit* von *Pall Thordarson*.<sup>[289,290]</sup>

### 11.3.8 Messung von Photoisomerisationsquantenausbeuten

#### 11.3.8.1 Theoretischer Hintergrund

Die Quantenausbeute ( $\phi$ ) photochemischer Prozesse lässt sich allgemein als Quotient aus Anzahl der Moleküle, die einen Photon induzierten Prozess durchlaufen durch die Anzahl eingestrahelter Photonen formulieren (Gl. 49). Da in diesem Kontext von einer Photoisomerisierung ausgegangen wird, entspricht der Zähler der Anzahl an isomerisierten Molekülen:

$$\phi = \frac{N(\text{isomerisierte Moleküle})}{N(\text{eingestrahelte Photonen})} \quad (\text{Gl. 49})$$

Die Anzahl eingestrahelter Photonen lässt sich nach (Gl. 50) aus messbaren Größen bestimmen:

$$N(\text{eingestrahelte Photonen}) = \frac{P \cdot \lambda_{Ex} \cdot t}{c \cdot h} \quad (\text{Gl. 50})$$

P = Von der Substanz absorbierte Leistung

$\lambda_{Ex}$  = Anregungswellenlänge

t = Bestrahlungsdauer

c = Lichtgeschwindigkeit: 2,99792·10<sup>8</sup> m·s<sup>-1</sup>

h = Planck Konstante: 6,62607·10<sup>-34</sup> J·s

Die von der Substanz absorbierten Lichtleistung *P* ist in der Praxis die einzige Größe, die aktiv gemessen werden muss. Sie stellt hierbei die Differenz von absorbierter Lichtleistung des Lösemittels in der Küvette (*P*<sub>0</sub>) und der gelösten Substanz in dem jeweiligen Lösemittel in derselben Küvette (*P*<sub>Substanz</sub>):

$$P = P_{\text{Substanz}} - P_0 \quad (\text{Gl. 51})$$

Die allgemeine Formel für die Rate des Übergangs von beispielsweise  $Z$  zum  $E$  Isomer ist

$$r_{Z \rightarrow E} = \phi_{Z \rightarrow E} \cdot I_0 \cdot \varepsilon_Z \cdot d \cdot [Z] \frac{1 - e^{-\sum_i Abs_i}}{\sum_i Abs_i} \quad (\text{Gl. 52})$$

$\phi_{Z \rightarrow E}$ : Photoisomerisationsquantenausbeute von  $Z$  nach  $E$

$I_0$ : Photonflux [Einstein  $L^{-1}s^{-1}$ ]

$\varepsilon_Z$ : molare Absorption der Verbindung  $Z$  an der eingestrahlten Wellenlänge

$d$ : Schichtdicke der bestrahlten Küvette

$[Z]$ : Konzentration von  $Z$

$Abs_i$ : Absorption der aller Komponenten außer  $Z$

Wie in (Gl. 52) gezeigt ist, besteht die Übergangsrate  $r_{Z \rightarrow E}$  aus einem Teil, der ausschließlich von der Bestrahlten Substanz abhängig ist (Abschnitt links vor dem Bruch) und einem zweiten Teil, der die Absorption anderer Substanzen in dem Ensemble berücksichtigt. Dieser ist Abhängig von den Komponenten, die ebenfalls anteilig die eingestrahlte Wellenlänge absorbieren und setzen sich nach (Gl. 53) zusammen:

$$\sum_i Abs_i = \sum_i \varepsilon_i \cdot [i] \cdot d \quad (\text{Gl. 53})$$

Da im Fall von Indirubin nur ein zwei Komponenten System vorliegt, kann im Fall von  $Z \rightarrow E$   $i$  auf  $E$  und im Fall von  $E \rightarrow Z$   $i$  auf  $Z$  reduziert werden.

Die Matrix aller Übergangsraten lässt sich entsprechend formulieren als:

$$M = \begin{pmatrix} r_{Z \rightarrow Z} & r_{Z \rightarrow E} \\ r_{E \rightarrow Z} & r_{E \rightarrow E} \end{pmatrix} \quad (\text{Gl. 54})$$

Wobei jedes Element einer nichtlinearen Gleichung mit Abhängigkeit der Einzelemente voneinander ist, weshalb eine analytische Lösung nicht möglich ist.

Mittels numerischer Auswertung der Matrix  $M$  lässt sich die Quantenausbeuten-Messung jedoch simulieren. Hierzu werden die inkrementellen Unterschiede der Konzentration der Isomere wie folgt ausgewertet:

$$\begin{aligned} [Z]_{t+\Delta t} &= [Z]_t - r_{Z \rightarrow E} \cdot \Delta t + r_{E \rightarrow Z} \cdot \Delta t \\ [E]_{t+\Delta t} &= [E]_t - r_{E \rightarrow Z} \cdot \Delta t + r_{Z \rightarrow E} \cdot \Delta t \end{aligned} \quad (\text{Gl. 55})$$

Die Konzentrationen der Isomere an den jeweiligen Zeitpunkten  $t$  können gemessen/bestimmt werden, während von der Isomerisationsrate  $r$  nur die Quantenausbeute unbekannt ist.

### 11.3.8.2 Messmethode für Indirubin 83a mit und ohne Zugabe von Thioharnstoff 109

Zur Bestimmung der Photoisomerisationsquantenausbeute von **83a** wurde eine Lösung des Farbstoffs in Toluol mit der Konzentration  $0,685 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  hergestellt. In einem 10 mL Maßkolben wurden vorher eingewogene  $342,9(7) \mu\text{g}$  Thioharnstoff **109** eingewogen und dieser mit der hergestellten Lösung von Indirubin **83a** aufgefüllt. Dies entsprach einer Lösung von Indirubin **83a** mit vier Äquivalenten **109**.

Im jeweiligen Experiment wurden je 3 mL der jeweiligen Lösungen in eine Küvette mit Rührfisch überführt und ein Ausgangs UV/Vis Spektrum aufgenommen. Die Küvetten wurden in bestimmten Zeitabständen (Tabelle 35 und Tabelle 48) mit einem Glasfaser fokussiertem Lichtstrahl einer 625 nm high power LED der *Mountain Photonics GmbH*, innerhalb des instrumentalen Aufbaus der Gruppe von *E. Riedle* bestrahlt.<sup>[291]</sup>

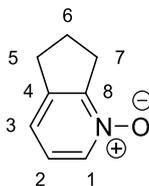
Nach den diskreten Zeitabständen wurde jeweils UV/Vis Spektren der aktuellen Zustände gemessen um hieraus die Konzentration der Isomere im PSS zu berechnen.

Tabelle 53: Parameter für die Bestimmung Photoisomerisationsquantenausbeute von **83a** ohne und mit vier Äquivalenten **109**

	<b>83a ohne 109</b>	<b>83a mit 4 Äq. 109</b>
Konzentration [ $\text{mol L}^{-1}$ ]	$6,85533\cdot 10^{-5}$	$6,85533\cdot 10^{-5}$
Wellenlänge [nm]	625	625
P [mW]	16,05	15,79
$\epsilon(Z_{625})$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]	4481	4515
$\epsilon(E_{625})$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]	2813	4145
$\phi_{Z\rightarrow E}$	0,72 %	0,8 %
$\phi_{E\rightarrow Z}$	0,34 %	1,75 %

## 11.4 Synthesen

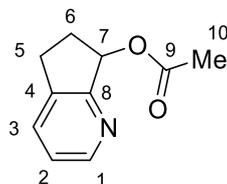
### 11.4.1 6,7-Dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin 1-oxid (11)



6,7-Dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin (4,08 g, 34,2 mmol, 1 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) gelöst und langsam mit *m*CPBA (7,66 g, 44,4 mmol, 1,3 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde 1 h bei 24 °C gerührt. Das Lösemittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$  EtOAc 100 %  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1). Man erhielt Pyridinoxid **11** als grauen Feststoff (4,41 g, 32,6 mmol, 95%).

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[229,230,292]</sup>

$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1) = 0,5;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  = 7,96 (dq,  $J$  = 6,1, 0,9 Hz, 1H, H-C(1)), 7,13 – 7,01 (m, 2H, H-C(2, 3)), 3,08 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 2H, H-C(7)), 3,00 (ddt,  $J$  = 7,8, 6,9, 0,8 Hz, 2H, H-C(9)), 2,20 – 2,08 (m, 2H, H-C(8)) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  = 153,5 (C(8)), 142,9 (C(4)), 137,6 (C(1)), 124,4 (C(2)), 122,5 (C(3)), 32,1 (C(5)), 30,1 (C(7)), 22,5 (C(6)) ppm; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ), [ $\text{M}^+$ ]:  $m/z$  ber.: 135,0679 für  $[\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}^+]$ , gef. 135,0676.

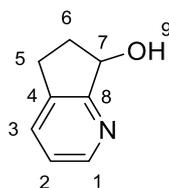
**11.4.2 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-yl acetate (12)**

Pyridinoxid **11** (4,41 g, 32,6 mmol, 1 Äq.) wurde in Essigsäureanhydrid (43,2 g, 40 mL, 423 mmol, 13 Äq.) gelöst. Die Lösung wurde für 1,5 h bei 100 °C gerührt. Überschüssiges Essigsäureanhydrid wurde *in vacuo* entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereingt (SiO<sub>2</sub> EtOAc 100 %). Pyridin **12** wurde als rotbraunes Öl erhalten (5,09 g, 28,7 mmol, 88 %).

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[229,230,292]</sup>

**R<sub>f</sub>** (EtOAc 100%) = 0,48; **<sup>1</sup>H NMR** (599 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  = 8,45 (ddt,  $J$  = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H, H-C(1)), 7,61 (ddt,  $J$  = 7,6, 1,6, 1,0 Hz, 1H, H-C(3)), 7,19 (ddd,  $J$  = 7,6, 4,8, 1,0 Hz, 1H, H-C(2)), 6,10 (dd,  $J$  = 7,4, 4,8 Hz, 1H, H-C(7)), 3,06 (ddd,  $J$  = 15,1, 8,9, 5,6 Hz, 1H, H-C(5)), 2,92 – 2,84 (m, 1H, H-C(5)), 2,63 – 2,53 (m, 1H, H-C(6)), 2,08 (s, 2H, H-C(10)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  = 171,0 (C(9)), 161,2 (C(8)), 149,2 (C(1)), 138,1 (C(4)), 133,5 (C(3)), 123,8 (C(2)), 77,6 (C(7)), 31,2 (C(6)), 28,3 (C(5)), 21,5 (C(10)) ppm; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M – Ac<sup>+</sup>]:  $m/z$  ber.: 134,0600 für [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>] gef. 134,0599.

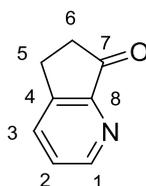
### 11.4.3 6,7-Dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-ol (13)



Pyridin **12** (5,07 g, 28,6 mmol, 1 Äq.) wurde in Ethanol (10 mL) gelöst. In einem weiteren Gefäß wurde Kaliumhydroxid (1,61 g, 28,6 mmol, 1 Äq.) in Ethanol (30 mL) gelöst. Die ethanolische Kaliumhydroxid Lösung wurde langsam zur Pyridin **12** Lösung getropft und das Reaktionsgemisch bei 24 °C für 4 h gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und das Lösemittel über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub> EtOAc 100 %). Pyridin **13** wurde als bräunliches Pulver erhalten (2,83 g, 20,9 mmol, 73 %).

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[229,230,292]</sup>

**R<sub>f</sub>** (EtOAc 100%) = 0,17; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 8,40 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, H-C(1)), 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-C(3)), 7,15 (dd, *J* = 7,6, 5,0 Hz, 1H, H-C(2)), 5,19 – 5,11 (m, 1H, H-C(7)), 3,74 (s, 1H, OH(9)), 3,01 (ddd, *J* = 16,2, 8,9, 3,9 Hz, 1H, H-C(5')), 2,82 (dt, *J* = 16,2, 7,9 Hz, 1H, H-C(9)), 2,52 (dddd, *J* = 13,2, 8,3, 7,4, 3,9 Hz, 1H, H-C(6')), 2,04 – 1,90 (m, 1H, H-C(6)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 165,5 (C(8)), 148,5 (C(1)), 136,9 (C(4)), 133,6 (C(3)), 123,2 (C(2)), 75,2 (C(7)), 33,6 (C(6)), 27,9 (C(5)) ppm; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 133,0522 für [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sup>+</sup>] gef. 133,0518.

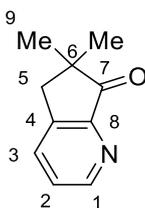
**11.4.4 5,6-Dihydro-7H-cyclopenta[*b*]pyridin-7-on (14)**

Unter Argon Atmosphäre wurde Pyridin **13** (1,75 g, 12,9 mmol, 1 Äq.) und Triethylamin (5,23 g, 7,16 mL, 51,7 mmol, 4 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) gelöst (R1). Oxalylchlorid (1,64 g, 1,11 mL, 12,9 mmol, 1 Äq.) wurde unter Argon Atmosphäre bei –78 °C in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) gelöst (R2). Der Inhalt von R2 wurde unter Argon Atmosphäre bei –78 °C zu einer Lösung aus DMSO (2,02 g, 1,84 mL, 25,8 mmol, 2 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mL) getropft (R3). Die Lösung R1 wurde anschließend langsam bei –78 °C zu R3 getropft und für 18 h bei –78 °C bis 24 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub> Lösung (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub> EtOAc 100 %). Man erhielt Pyridin **14** (758 mg, 5,69 mmol, 44 %) als dunkelgrünen Feststoff.

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[229,230,292]</sup>

**R<sub>f</sub>** (EtOAc 100%) = 0,27; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 8,73 (ddt, *J* = 4,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H, H-C(1)), 7,89 (ddt, *J* = 7,8, 1,5, 0,9 Hz, 1H, H-C(3)), 7,44 (dd, *J* = 7,9, 4,5 Hz, 1H, H-C(2)), 3,18 – 3,10 (m, 2H, H-C(5)), 2,74 – 2,67 (m, 2H, H-C(6)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 205,8 (C(7)), 154,8 (C(8)), 151,1 (C(1)), 150,4 (C(4)), 135,9 (C(3)), 127,7 (C(2)), 35,6 (C(6)), 24,0 (C(5)) ppm; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [*M*<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 134,0600 für [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sup>+</sup>] gef. 134,0604.

### 11.4.5 6,6-Dimethyl-5,6-dihydro-7H-cyclopenta[*b*]pyridin-7-one (9)

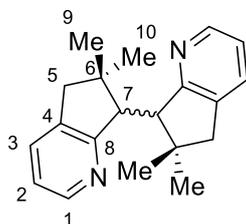


Pyridin **14** (350 mg, 2,63 mmol, 1 Äq.) wurde unter Argon Atmosphäre in 1,2-Dimethoxyethan (7 mL) gelöst. Es wurde langsam Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 232 mg, 5,78 mmol, 2,2 Äq.) zugegeben und die Suspension 1 h bei 24 °C gerührt. Es wurde Methyljodid (821 mg, 360 µL, 5,78 mmol, 2,2 Äq.) bei 0 °C zugegeben und die Reaktionsmischung für 16 h bei 24 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl Lösung (50 mL) und H<sub>2</sub>O (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub> *i*Hex/EtOAc 1:1 + 2 % Triethylamin). Man erhielt Pyridin **9** (240 mg, 1,49 mmol, 57 %) als oranges Öl.

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[230]</sup>

**R<sub>f</sub>** (*i*Hex/EtOAc 1:1) = 0,23; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 8,74 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, H-C(1)), 7,84 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H, H-C(3)), 7,45 (dd, *J* = 7,8, 4,5 Hz, 1H, H-C(2)), 2,99 (s, 2H, H-C(5)), 1,24 (s, 6H, H-C(9)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 210,7 (C(7)), 153,5 (C(8)), 151,4 (C(1)), 147,9 (C(4)), 135,8 (C(3)), 128,1 (C(2)), 44,8 (C(6)), 41,0 (C(5)), 25,5 (C(9)) ppm; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 161,0835 für [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sup>+</sup>] gef. 161,0837.

### 11.4.6 6,6,6',6'-Tetramethyl-6,6',7,7'-tetrahydro-5H,5'H-7,7'-bi(cyclopenta[*b*]pyridin) (15)

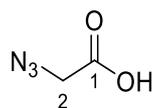


Unter Argon Atmosphäre wurde Zink-Pulver (493 mg, 7,54 mmol, 10 Äq.) in THF (12 mL) suspendiert. Zur Suspension wurde bei 0 °C langsam Titantetrachlorid (1,26 g, 413 µL, 3,77 mmol, 5 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde auf 24 °C erwärmen lassen und für 5 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde für weitere 2,5 h bei 70 °C unter Rückfluss gerührt. Die Suspension wurde erneut auf 0 °C abgekühlt und langsam Pyridin (149 mg, 152 µL, 1,89 mmol, 2,5 Äq.) zugetropft. Die Suspension wurde für 10 Min gerührt und anschließend mit in THF (4 mL) gelöstem Pyridin **9** (122 mg, 754 µmol, 1 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h unter Rückfluss und weitere 24 h bei 45 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger Natronlauge (3 mL) und H<sub>2</sub>O (15 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl Lösung (50 mL) und H<sub>2</sub>O (50 mL) gewaschen, das Lösemittel über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub> iHex/EtOAc 1:1) aufgereinigt und aus *n*-Heptan umkristallisiert. Man erhielt Pyridin **15** als weiße Nadeln (28,2 mg, 97,1 µmol, 13 %).

**R<sub>f</sub>** (iHex/EtOAc, 1:4) = 0,86; **<sup>1</sup>H NMR** (599 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 8,01 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-C(3)), 7,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-C(1)), 6,78 (dd, *J* = 7,5, 4,8 Hz, 1H, H-C(2)), 3,14 (s, 1H, H-C(7)), 3,13 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H, H-C(5)), 2,44 (d, *J* = 15,4 Hz, 2H, H'-C(5)), 1,47 (s, 6H, H-C(9)), 1,11 (s, 6H, H-C(10)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 166,4 (C(8)), 146,5 (C(3)), 137,5 (C(4)), 131,9 (C(1)), 121,1 (C(2)), 56,9 (C(7)), 44,9 (C(5)), 42,1 (C(6)), 31,4 (C(9)), 25,3 (C(10)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3058(w), 3046(w), 3036(w), 2999(w), 2983(w), 2961(w), 2950(m), 2942(m), 2923(m), 2886(w), 2854(w), 2837(w), 1739(w), 1716(w), 1592(w), 1571(w), 1460(m), 1430(w), 1417(s), 1387(w), 1370(m), 1345(w), 1296(w), 1282(w), 1259(m), 1225(w), 1193(w), 1171(w), 1157(w), 1142(w), 1111(m), 1105(m), 1094(m), 1087(m), 1060(m), 1018(m), 990(w), 977(w), 971(w), 941(w), 922(w), 869(w), 866(w), 864(w), 862(w), 848(w), 832(m), 806(s), 800(s), 785(s), 777(vs), 755(w), 744(w), 742(w), 728(w), 724(w),

714(w), 707(w), 704(w), 701(w), 698(w), 692(w), 689(w), 672(m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ),  $[\text{M}^{++}]$ :  
 $m/z$  ber.: 292,1934 für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2^{++}]$  gef. 292,1932

### 11.4.7 2-Azidoessigsäure (25)

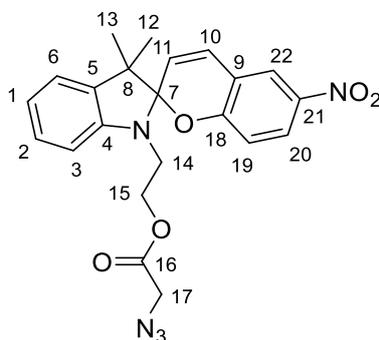


Natriumazid (958 mg, 14,7 mmol) wurde in H<sub>2</sub>O (8 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde Bromessigsäure (1,02 g, 7,37 mmol) langsam zugegeben. Man ließ die Reaktionslösung langsam auf 24 °C aufwärmen und 16 h bei dieser Temperatur rühren. Die Reaktion wurde durch Zugabe von verd. wässr. HCl beendet und der pH mit selbiger auf 1 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Man erhielt **25** als farblose Flüssigkeit (677 mg, 6,70 mmol, 91 %).

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[232,293]</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3,97 (s, 2H; H-C(2)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173,7 (C(1)), 50,1 (C(2)) ppm; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 101,0220 für [C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>] gef. 101,0211.

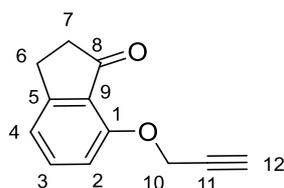
### 11.4.8 2-(3',3'-Dimethyl-6-nitrospiro[chromen-2,2'-indolin]-1'-yl)ethyl 2-azidoacetat (19)



2-(3',3'-Dimethyl-6-nitrospiro[chromen-2,2'-indolin]-1'-yl)ethan-1-ol (151 mg, 1,49 mmol, 1,5 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL) gelöst und unter Rückfluss gerührt, bis die Lösung nur noch eine leichte Violett Färbung zeigte. Man ließ die Lösung auf 24 °C abkühlen und gab **25** (351 mg, 1,00 mmol, 1 Äq.), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (271 mg, 1,31 mmol, 1,3 Äq) und DMAP (305 mg, 2,50 mmol, 2,5 Äq) hinzu. Die Reaktion wurde nach 16 h durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL) und Ethylacetat (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *i*Hex/EtOAc 7:3). Spiropyran **19** wurde als farbloser Feststoff erhalten (338 mg, 0,781 mmol, 78 %).

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[232]</sup>

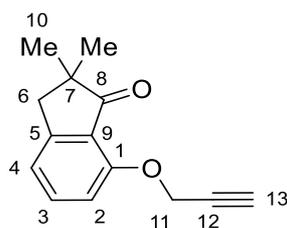
**R<sub>f</sub>** (*i*Hex/EtOAc 7:3) = 0,67; **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,05 – 7,99 (m, 2H, H-(C(20), H-(C(22))), 7,21 (td, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H, H-(C(2))), 7,10 (ddd, *J* = 7,3, 1,3, 0,5 Hz, 1H, H-(C(6))), 6,95 – 6,89 (m, 2H, H-(C(1), H-(C(10))), 6,76 (dt, *J* = 8,9, 0,5 Hz, 1H, H-(C(19))), 6,66 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H, H-(C(3))), 5,90 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-(C(11))), 4,40 (dt, *J* = 11,1, 6,4 Hz, 1H, H-(C(15))), 4,32 (dt, *J* = 11,1, 6,2 Hz, 1H, H-(C(15′))), 3,85 – 3,75 (m, 2H, H-(C(17))), 3,55 (dt, *J* = 15,3, 6,3 Hz, 1H, H-(C(14))), 3,45 (dt, *J* = 15,3, 6,2 Hz, 1H, H-(C(14′))), 1,28 (s, 3H, H-(C(13/12))), 1,17 (s, 3H, H-(C(12/13))) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168,3 (C(17)), 159,4 (C(18)), 146,6 (C(4)), 141,3 (C(21)), 135,9 (C(5)), 128,6 (C(10)), 128,0 (C(2)), 126,2 (C(20)), 123,0 (C(22)), 122,1 (C(6)), 121,8 (C(11)), 120,3 (C(1)), 118,5 (C(9)), 115,7 (C(19)), 106,7 (C(3)), 106,6 (C(7)), 63,9 (C(15)), 53,0 (C(8)), 50,5 (C(17)), 42,4 (C(14)), 26,0 (C(12/13)), 20,0 (C(12/13)) ppm; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 435,1537 für [C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>] gef. 435,1530.

**11.4.9 7-(Prop-2-in-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (23)**

7-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (377 mg, 2,54 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF (16 mL) gelöst und mit  $K_2CO_3$  (1,41 g, 10,2 mmol, 4 Äq.) versetzt. 3-Bromoprop-1-in (393 mg, 2,64 mmol, 1 Äq.) wurde langsam zur Suspension getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei 24 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2 M wässriger HCl beendet und der pH auf 7 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Indanon **23** wurde als beiger Feststoff gewonnen (473 mg, 2,54 mmol, quant.).

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[231]</sup>

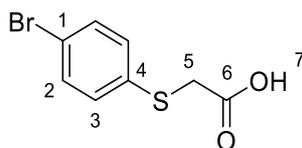
**Rf** (*i*Hex/EtOAc 3:2) = 0,16;  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7,57 – 7,49 (m, 1H, H-C(3)), 7,10 – 7,04 (m, 1H, H-C(4)), 6,96 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H, H-C(2)), 4,88 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 2H, H-C(10)), 3,13 – 3,05 (m, 2H, H-C(7)), 2,71 – 2,64 (m, 2H, H-C(6)), 2,52 (t,  $J$  = 2,4 Hz, 1H, H-C(12)) ppm;  **$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 204,6 (C(8)), 158,1 (C(5)), 155,9 (C(1)), 136,2 (C(3)), 126,0 (C(9)), 119,6 (C(4)), 111,1 (C(2)), 78,1 (C(11)), 76,5 (C(12)), 56,4 (C(10)), 36,9 (C(6)), 25,7 (C(7)) ppm; **HRMS** ( $EI^+$ ),  $[M^{+}]$ :  $m/z$  ber.: 185,0597 für  $[C_{12}H_9O_2^+]$  gef. 185,0595.

**11.4.10 2,2-Dimethyl-7-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (18)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurde NaH (60 % Dispersion in Mineralöl, 237 mg, 5,91 mmol, 2,2 Äq.) in trockenem THF (10 mL) suspendiert. Bei 0 °C wurde langsam Indanon **23** (500 mg, 2,69 mmol, 1 Äq.) zugegeben und 20 min gerührt. Es wurde Methyljodid (844 mg, 370 µL, 5,91 mmol, 2,2 Äq.) bei 0 °C zugetropft und die Suspension für weitere 30 min gerührt. Man ließ das Reaktionsgemisch langsam auf 24 °C erwärmen und rührte für weitere 50 min. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl Lösung (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub> *i*Hex/EtOAc 4:1). Man erhielt Indanon **18** als beigen Feststoff (560 mg, 2,61 mmol, 97 %).

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[231]</sup>

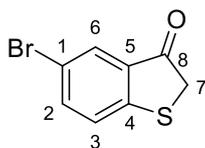
**R<sub>f</sub>** (*i*Hex/EtOAc 4:1) = 0,53; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,57 – 7,49 (m, 1H, H-C(3)), 7,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-C(4)), 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-C(2)), 4,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H, H-C(11)), 2,95 (s, 2H, H-C(6)), 2,53 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, H-C(13)), 1,22 (s, 6H, H-C(10)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 208,9 (C(8)), 156,3 (C(1)), 155,0 (C(5)), 136,2 (C(3)), 124,1 (C(9)), 119,6 (C(4)), 111,2 (C(2)), 78,2 (C(12)), 76,5 (C(13)), 56,5 (C(11)), 45,8 (C(7)), 42,7 (C(6)), 25,6 (C(10)) ppm; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 214,0988 für [C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>] gef. 214,0984.

**11.4.11 2-((4-Bromophenyl)thio)essigsäure (21)**

4-Brombenzothiophenol (2,01 g, 10,6 mmol; 1 Äq.) wurde in H<sub>2</sub>O (20 mL) suspendiert und langsam mit NaOH (2,26 g, 56,5 mmol, 5,3 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde bei 24 °C für 1 h gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde 2-Bromoessigsäure (2,36 g, 17,0 mmol, 1,6 Äq.) dazugegeben. Das Gemisch wurde für 16 h bei 24 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger HCl (2 M) beendet und der pH auf 6 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit H<sub>2</sub>O (150 mL) und *iso*Hexan (100 mL) gewaschen. Man erhielt die Säure **21** als farblosen Feststoff (2,41 g, 9,75 mmol, 92 %).

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[231]</sup>

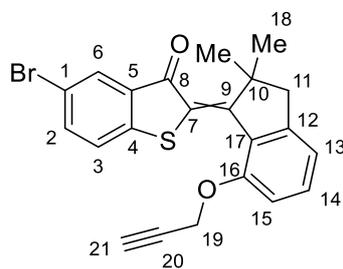
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  = 10,19 (s, 1H, H-O(7)), 7,49 – 7,41 (m, 1H, H-C(2)), 7,34 – 7,26 (m, 1H, H-C(3)), 3,68 (s, 1H, H-C(5)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  = 174,5 (C(6)), 134,5 (C(4)), 132,8 (C(2)), 132,1 (C(3)), 121,7 (C(1)), 36,8 (C(5)) ppm; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 245,9345 für [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>S<sup>+</sup>] gef. 245,9344.

**11.4.12 5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3(2*H*)-on (17)**

2-((4-Bromophenyl)thio)essigsäure (**21**) (500 mg, 2,02 mmol, 1 Äq.) wurde in Thionylchlorid (2,18 g, 1,33 mL, 18,3 mmol, 9 Äq.) gelöst und für 2 h bei 80 °C refluxiert. Nicht reagiertes Thionylchlorid wurde bei 40 °C *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in 1,2-Dichlorethan (6 mL) gelöst und bei 0 °C portionsweise mit AlCl<sub>3</sub> (800 mg, 6,00 mmol, 3 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde unter Lichtausschluss erst 10 min bei 0 °C und für weitere 1,5 h bei 24 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ein Eis/HCl (2 M) Gemisch geschüttet. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Man erhielt Benzothiophenon **17** als dunkelgrauen Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet wurde (445 mg, 1,94 mmol, 96 %).

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[231]</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  = 7,86 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H, H-C(6)), 7,65 (dd,  $J$  = 8,4, 2,1 Hz, 1H, H-C(2)), 7,35 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H, H-C(3)), 3,84 (s, 2H, H-C(7)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  = 198,9 (C(8)), 153,6 (C(4)), 138,7 (C(2)), 133,4 (C(5)), 129,6 (C(6)), 126,6 (C(3)), 118,8 (C(1)), 40,5 (C(7)) ppm; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]:  $m/z$  ber.: 227,9239 für [C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrOS<sup>+</sup>] gef. 227,9220.

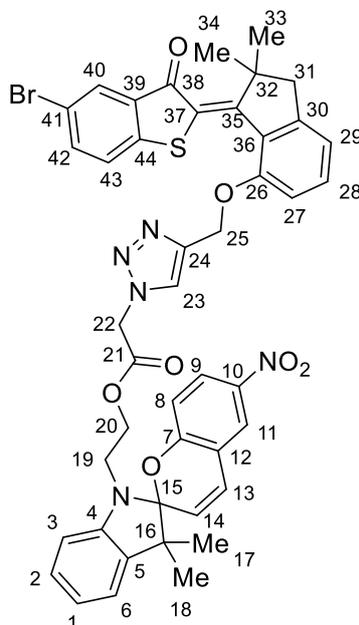
**11.4.13 5-Bromo-2-(2,2-dimethyl-7-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)benzo[*b*]thiophen-3(2H)-on (27)**

Die Synthese entspricht einer publiziert angepassten Variante.<sup>[231]</sup>

In zwei Gefäßen wurde einmal Indanon **18** (520 mg, 2,43 mmol, 1 Äq.) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) (**R1**) und Benzothiophenon **17** (834 mg, 3,64 mmol, 1,5 Äq.) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) (**R2**) jeweils unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Zu **R2** wurde bei 0 °C langsam BCl<sub>3</sub> (2,45 mL, 2,45 mmol, 1 M Lsg. in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 Äq.) zugetropft. Der Inhalt von **R2** wurde bei 0 °C zügig zu **R1** getropft und für 10 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub> *i*Hex/EtOAc 14:1). Man erhielt HTI **27** als orangeroten Feststoff (Rohprodukt 914 mg, 2,15 mmol, 88 %). Aufgrund der schlechten Trennung der Isomere wurde HTI **27** bis auf eine Massenspektrometrie nicht weiter analysiert und ohne weitere Aufreinigung für **28** weiterverwendet.

**HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M-H<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 424,0133 für [C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>32</sup>S<sup>+</sup>] gef. 424,0127.

**11.4.14 2-(3',3'-dimethyl-6-nitrospiro[chromene-2,2'-indolin]-1'-yl)ethyl(Z)-2-(4-(((3-(5-bromo-3-oxobenzo[b]thiophen-2(3H)-ylidene)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetate (28)**



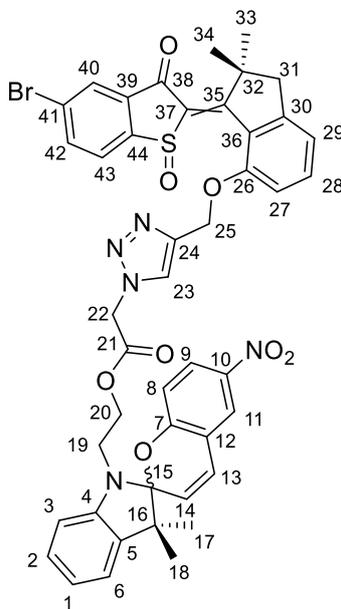
HTI **27** (66 mg, 0,16 mmol, 1 Äq), Spiropyran **19** (67 mg, 0,15 mmol, 1 Äq),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  (1,6 mg, 6,4  $\mu\text{mol}$ , 2 mol%) und Natrium Ascorbat (6,2 mg, 31  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) wurden in DMF (1,5 mL) gelöst und bei 26 °C für 4,5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden so oft mit  $\text{H}_2\text{O}$  und einer gesättigten wässrigen NaCl Lösung gewaschen, bis die organische Phase von DMF befreit wurde und keine Schlieren in der wässrigen Phase mehr zu sehen waren. Das Rohprodukt wurde Säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$  *i*Hex/EtOAc 9:1 → 2:1 → 1:1). Man erhielt HTI **28** als gelben Feststoff (69 mg, 80  $\mu\text{mol}$ , 52 %).

Analytik der überwiegenden Spezies (*Z* Isomer):

**R<sub>f</sub>** (*i*Hex/EtOAc 3:2) 0,39; **<sup>1</sup>H NMR** (599 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,01 (dd,  $J$  = 9,0, 2,7 Hz, 1H, H-C(9)), 7,96 (dd,  $J$  = 13,4, 2,2 Hz, 2H, H-C(11)), 7,74 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 1H, H-C(23)), 7,72 (s, 1H, H-C(40)), 7,55 (dd,  $J$  = 8,3, 2,0 Hz, 1H, H-C(42)), 7,32 (t,  $J$  = 9,3 Hz, 1H, H-C(28)), 7,31 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H, H-C(43)), 7,23 – 7,14 (m, 1H, H-C(2)), 7,10 – 7,05 (m, 1H, H-C(6)), 6,92 – 6,87 (m, 1H, H-C(29)), 6,94 – 6,86 (m, 2H, H-C(1,13)), 6,87 – 6,83 (m, 1H, H-C(27)), 6,73 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H, H-C(8)), 6,64 – 6,55 (m, 1H, H-C(3)), 5,81 – 5,76 (m, 1H, H-C(14)), 5,33 (d,  $J$  =

12,1 Hz, 1H, H-C(25)), 5,24 (d,  $J = 12,5$  Hz, 1H, H-C(25')), 5,09 – 5,01 (m, 2H, H-C(22)), 5,01 – 4,87 (m, 1H, H-C(22')), 4,44 – 4,18 (m, 2H, H-C(20)), 3,55 – 3,44 (m, 1H, H-C(19)), 3,44 – 3,34 (m, 1H, H-C(19')), 3,17 (dd,  $J = 15,2, 8,3$  Hz, 1H, H-C(31)), 2,77 (dd,  $J = 15,2, 2,8$  Hz, 1H, H-C(31')), 1,67 (d,  $J = 4,2$  Hz, 3H, H-C(33)), 1,25 (d,  $J = 5,1$  Hz, 3H, H-C(34)), 1,21 (d,  $J = 3,1$  Hz, 3H, H-C(17)), 1,12 (s, 3H, H-C(18)) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 187,7$  (C(38)), 185,3 (C(37)), 166,1 (C(21)), 159,3 (C(7)), 158,9 (C(35)), 157,2 (C(26)), 150,0 (C(30)), 146,6 (C(4)), 144,7 (C(24)), 143,0 (C(44)), 141,3 (C(10)), 136,3 (C(42)), 135,9 (C(5)), 133,9 (C(41)), 132,8 (C(28)), 128,7 (C(13)), 128,5 (C(40)), 128,2 (C(36)), 128,0 (C(2)), 126,2 (C(9)), 125,3, 125,0 (C(43)), 124,9 (C(23)), 123,0 (C(11)), 122,2 (C(6)), 121,7 (C(14)), 120,4 (C(1)), 118,5, 118,1 (C(39)), 117,5 (C(29)), 115,7 (C(8)), 110,2 (C(27)), 106,7 (C(3)), 106,5 (C(15)), 64,3 (C(20)), 62,3 (C(25)), 53,0 (C(16)), 51,3 (C(32)), 50,8 (C(22)), 49,5 (C(31)), 42,2 (C(19)), 26,7 (C(33)), 26,3 (C(34)), 26,0 (C(18)), 20,0 (C(3))16 ppm; HRMS (ESI<sup>+</sup>), [M-H<sup>+</sup>]:  $m/z$  ber.: 860,1748 für [C<sub>44</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S<sup>+</sup>] gef. 860,1749.

**11.4.15 2-(3',3'-Dimethyl-6-nitrospiro[chromen-2,2'-indolin]-1'-yl)ethyl-(E/Z)-2-(4-(((3-(5-bromo-1-oxido-3-oxobenzo[*b*]thiophen-2(3*H*)-yliden)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)acetat (16)**



HTI **28** (92 mg, 0,11 mmol, 1 Äq) wurde in Essigsäure (6,5 mL) gelöst. Natriumperborat tetra Hydrat (66 mg, 0,43 mmol, 4 Äq) wurde portionsweise hinzugegeben. Die Reaktion wurde nach 4 h durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub> Lösung beendet und der pH auf 7 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub> *i*Hex/EtOAc 1:1 → 1:2 → 100% EtOAc). HTI **16** wurde als gelber Feststoff erhalten (66 mg, 0,075 mmol, 68 %).

**Z** (F3):

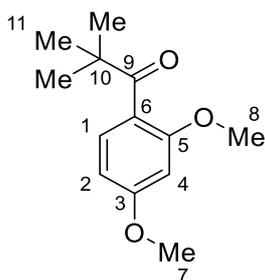
*R<sub>f</sub>* (*i*Hex/EtOAc 3:7) = 0,83; <sup>1</sup>H NMR (599 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,00 (dt, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H, H-C(9)), 7,97 (dd, *J* = 5,9, 2,7 Hz, 1H, H-C(11)), 7,90 (dd, *J* = 8,3, 4,3 Hz, 1H, H-C(43)), 7,87 (dd, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 1H, H-C(42)), 7,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-C(40)), 7,61 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H-C(23)), 7,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-C(28)), 7,19 (td, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H, H-C(2)), 7,09 – 7,06 (m, 1H, H-C(6)), 6,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-C(29)), 6,91 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H-C(13)), 6,90 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H, H-C(27)), 6,90 (tdd, *J* = 7,9, 3,5, 0,9 Hz, 1H, H-C(1)), 6,73 (dd, *J* = 8,9, 3,0 Hz, 1H, H-C(8)), 6,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-C(3)), 5,79 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-C(14)), 5,32 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H, H-C(25)), 5,22 (dd, *J* = 12,6, 5,5 Hz, 1H, H-C(25')), 5,07 (dd, *J* = 22,0, 17,5 Hz, 1H, H-C(22)), 4,79 (dd, *J* = 26,2, 17,6 Hz, 1H, H-C(22')), 4,41 – 4,22 (m, 2H, H-C(20,20')),

3,49 (dq,  $J = 15,2, 6,4$  Hz, 1H, H-C(19)), 3,39 (dq,  $J = 15,2, 5,9$  Hz, 1H, H-C(19')), 3,25 (dd,  $J = 15,1, 6,6$  Hz, 1H, H-C(31)), 2,83 (dd,  $J = 15,2, 2,8$  Hz, 1H, H-C(31')), 1,94 (d,  $J = 3,8$  Hz, 3H, H-C(34)), 1,38 (d,  $J = 7,5$  Hz, 3H, H-C(33)), 1,26 (s, 3H, H-C(17)), 1,12 (d,  $J = 3,6$  Hz, 3H, H-C(18)) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 181,4$  (C(38)), 171,6 (C(35)), 166,1 (C(21)), 159,3 (C(7)), 157,9 (C(26)), 151,1 (C(30)), 147,3 (C(44)), 146,5 (C(4)), 144,4 (C(24)), 141,3 (C(10)), 138,8 (C(37)), 137,6 (C(42)), 137,1 (C(41)), 135,9 (C(5)), 135,0 (C(28)), 128,7 (C(1)), 128,5 (C(43)), 128,1 (C(40)), 128,1 (C(36)), 128,0 (C(2)), 127,3 (C(39)), 126,2 (C(9)), 124,7 (C(23)), 123,0 (C(11)), 122,2 (C(6)), 121,6 (C(14)), 120,4 (C(27)), 118,5 (C(12)), 118,0 (C(29)), 115,7 (C(8)), 111,1 (C(13)), 106,6 (C(3)), 106,5 (C(15)), 64,2 (C(20)), 63,0 (C(25)), 53,2 (C(32)), 52,9 (C(16)), 50,7 (C(22)), 50,0 (C(31)), 42,2 (C(19)), 28,6 (C(33)), 26,3 (C(34)), 26,0 (C(17)), 20,0 (C(18)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu} = 2963(\text{w}), 2960(\text{w}), 2945(\text{w}), 2937(\text{w}), 2932(\text{w}), 2926(\text{w}), 2919(\text{w}), 2863(\text{w}), 1754(\text{m}), 1670(\text{s}), 1607(\text{w}), 1599(\text{w}), 1583(\text{m}), 1566(\text{w}), 1564(\text{w}), 1546(\text{m}), 1520(\text{m}), 1493(\text{m}), 1475(\text{s}), 1459(\text{m}), 1456(\text{m}), 1447(\text{w}), 1404(\text{w}), 1395(\text{w}), 1387(\text{w}), 1375(\text{w}), 1364(\text{m}), 1337(\text{s}), 1303(\text{w}), 1299(\text{w}), 1277(\text{s}), 1268(\text{vs}), 1257(\text{m}), 1235(\text{w}), 1233(\text{w}), 1220(\text{m}), 1193(\text{vs}), 1169(\text{m}), 1141(\text{w}), 1125(\text{w}), 1089(\text{m}), 1079(\text{m}), 1062(\text{m}), 1051(\text{vs}), 1039(\text{m}), 1023(\text{m}), 1014(\text{m}), 1001(\text{m}), 985(\text{w}), 956(\text{m}), 934(\text{w}), 928(\text{w}), 911(\text{w}), 902(\text{w}), 886(\text{w}), 884(\text{w}), 848(\text{w}), 840(\text{w}), 837(\text{w}), 833(\text{w}), 823(\text{m}), 817(\text{m}), 812(\text{m}), 779(\text{m}), 776(\text{m}), 753(\text{s}), 748(\text{vs}), 734(\text{w}), 724(\text{m}), 718(\text{w}), 715(\text{w}), 704(\text{w}), 694(\text{w}), 681(\text{w}), 656(\text{w}) \text{ cm}^{-1}$ ; **HRMS** (EI<sup>+</sup>),  $[\text{M}^+]$ :  $m/z$  ber.: 860,1384 für  $[\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{BrN}_5\text{O}_8\text{S}^+]$  gef. 860,1336.

**E** (F2):

**R<sub>f</sub>** (iHex/EtOAc 3:7) = 0,56;  $^1\text{H NMR}$  (599 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8,09$  (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H, H-C(40)), 8,07 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H, H-C(23)), 8,01 (dt,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H, H-C(9)), 7,99 (dd,  $J = 7,9, 2,6$  Hz, 1H, H-C(11)), 7,86 (dd,  $J = 7,2, 1,8$  Hz, 1H, H-C(42)), 7,83 (dd,  $J = 12,7, 7,9$  Hz, 1H, H-C(43)), 7,38 (ddd,  $J = 8,3, 7,5, 2,2$  Hz, 1H, H-C(28)), 7,19 (td,  $J = 7,7, 1,2$  Hz, 1H, H-C(2)), 7,11 – 7,07 (m, 1H, H-C(6)), 6,94 – 6,89 (m, 3H, H-C(1,13,29)), 6,87 (dd,  $J = 8,4, 4,4$  Hz, 1H, H-C(27)), 6,73 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H, H-C(8)), 6,59 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-C(3)), 5,80 (dd,  $J = 22,4, 10,3$  Hz, 1H, H-C(14)), 5,60 (d,  $J = 2,6$  Hz, 2H, H-C(25)), 5,14 – 4,97 (m, 2H, H-C(22)), 4,37 – 4,23 (m, 2H, H-C(20)), 3,54 – 3,45 (m, 1H, H-C(19)), 3,43 – 3,35 (m, 1H, H-C(19')), 3,16 (dd,  $J = 15,9, 8,3$  Hz, 1H, H-C(31)), 2,84 (dd,  $J = 15,9, 3,9$  Hz, 1H, H-C(12')), 1,53 (d,  $J = 4,3$  Hz, 3H, H-C(33)), 1,52 (d,  $J = 4,5$  Hz, 3H, H-C(34)), 1,26 (d,  $J = 2,2$  Hz, 3H, H-C(17)), 1,13 (d,  $J = 5,0$  Hz, 3H, H-C(18)) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 183,3$  (C(38)), 172,3 (C(35)), 166,2 (C(21)), 159,3 (C(7)), 155,9 (C(26)), 152,3 (C(30)), 148,6 (C(44)), 146,5 (C(4)), 144,1 (C(24)), 142,0 (C(37)), 141,3 (C(10)), 138,0 (C(42)), 137,4 (C(41)), 135,9 (C(5)), 135,7 (C(28)), 128,7 (C(13)), 128,1 (C(43)), 128,0 (C(2)), 127,8 (C(40)), 126,9 (C(39)), 126,2 (C(9)),

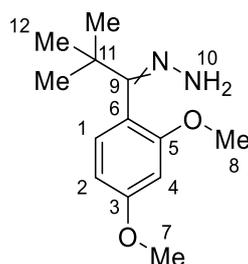
125,4 (C(36)), 125,4 (C(23)), 123,0 (C(11)), 122,2 (C(6)), 121,6 (C(14)), 120,4 (C(1)), 118,5 (C(12)), 118,2 (C(29)), 115,7 (C(8)), 110,7 (C(27)), 106,6 (C(3)), 106,5 (C(15)), 64,3 (C(20)), 62,4 (C(25)), 53,0 (C(16)), 52,9 (C(32)), 50,9 (C(22)), 50,8 (C(31)), 42,2 (C(19)), 28,4 (C(33)), 26,0 (C(18)), 25,4 (C(34)), 20,0 (C(17)) ppm; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 860,1384 für [C<sub>44</sub>H<sub>38</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S<sup>+</sup>] gef. 860,1386.

**11.4.16 1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2,2-dimethylpropan-1-on (30)**

1-Bromo-2,4-dimethoxybenzol (**29**) (452 mg, 0,3 mL, 2,08 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF (5 mL) unter Stickstoff Atmosphäre gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der Lösung wurde langsam *n*-Buthyllithium (1,1 mL, 2,3 mmol, 2,04 M, 1,1 Äq.) getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 10 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Es wurde eine frisch hergestellte  $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$  Lösung in THF (2,3 mL, 2,3 mmol, 1 M, 1,1 Äq) zugegeben und für weitere 15 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Es wurde Pivaloylchlorid (376 mg, 0,38 mL, 3,12 mmol, 1,5 Äq) zugegeben. Man ließ die Reaktionslösung für 20 h rühren und dabei auf  $24\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmen. Die Reaktion wurde nach Zugabe einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung (20 mL) für weitere 30 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$  *i*Hex/EtOAc 9:1). Keton **30** wurde als farbloses Öl erhalten (425 mg, 1,91 mmol, 92 %).

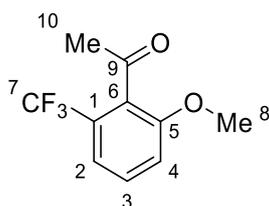
Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[294]</sup>

$R_f$  (*i*Hex/EtOAc 9:1) = 0,24;  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,00 – 6,96 (m, 1H, H-C(1)), 6,48 – 6,44 (m, 2H, H-C(2,4)), 3,82 (s, 3H, H-C(8)), 3,78 (s, 3H, H-C(7)), 1,20 (s, 9H, H-C(11)) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 213,6 (C(9)), 161,5 (C(5)), 157,0 (C(3)), 127,6 (C(1)), 124,3 (C(6)), 104,1 (C(2)), 98,8 (C(4)), 55,6 (C(8)), 55,5 (C(7)), 45,1 (C(10)), 27,0 (C(11)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2965(w), 2936(w), 2906(w), 2869(w), 2838(w), 1736(w), 1690(m), 1605(s), 1581(m), 1502(m), 1478(m), 1456(m), 1438(m), 1414(m), 1391(w), 1362(w), 1306(s), 1272(s), 1208(vs), 1157(vs), 1128(s), 1112(s), 1044(m), 1029(s), 962(vs), 938(m), 928(m), 911(w), 834(m), 824(m), 799(m), 768(w), 739(w), 724(w), 719(w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ),  $[\text{M}^+]$ :  $m/z$  ber.: 222,1250 für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3]^+$  gef. 222,1249.

**11.4.17 (1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2,2-dimethylpropyliden)hydrazin (33)**

Keton **30** (100 mg, 0,450 mmol, 1 Äq.) wurde in Ethanol (2 mL) gelöst. Es wurde langsam  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (5,50 mg, 11,2  $\mu\text{mol}$ , 2,5 mol%) und Hydrazin monohydrat (0,480 mg, 465  $\mu\text{L}$ , 9,59 mmol, 21 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch 72 h bei 75 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine (20 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  96:4). Hydrazon **33** wurde als gelber Feststoff erhalten (45,4 mg, 0,192 mmol, 43 %).

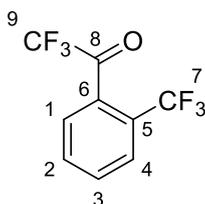
$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  96:4) 0,38;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  = 6,84 (dd,  $J$  = 7,5, 1,0 Hz, 1H, H-C(1)), 6,60 – 6,52 (m, 1H, H-C(2)), 6,55 (s, 1H, H-C(4)), 4,39 (bs, 2H, - $\text{NH}_2$ ), 3,82 (s, 3H, H-C(7/8)), 3,75 (s, 3H, H-C(7/8)), 1,07 (s, 9H, H-C(12)) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  161,7 (C(3)), 158,0 (C(5)), 157,1 (C(9)), 130,7 (C(1)), 115,4 (C(6)), 105,4 (C(2)), 99,3 (C(4)), 55,9 (C(7/8)), 55,8 (C(7/8)), 38,5 (C(11)), 28,8 (C(12)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3393(w), 3377(w), 3362(w), 3354(w), 2962(m), 2952(m), 2929(w), 2902(w), 2864(w), 2835(w), 1607(s), 1575(m), 1502(s), 1477(m), 1461(m), 1455(m), 1438(m), 1412(m), 1389(w), 1359(w), 1301(s), 1271(m), 1255(m), 1207(vs), 1184(w), 1156(vs), 1130(s), 1114(m), 1044(m), 1030(s), 994(s), 955(w), 932(w), 916(w), 834(m), 823(m), 795(m), 755(w), 750(w), 728(w), 708(w), 681(w), 662(w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (EI<sup>+</sup>),  $[\text{M} - \text{H}^+]$ :  $m/z$  ber.: 235,1441 für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_2^+]$  gef. 235,1441;

**11.4.18 1-(2-Methoxy-6-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-on (36)**

1-Methoxy-3-(trifluoromethyl)benzol (615 mg, 0,50 mL, 3,49 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF (8 mL) unter Stickstoff Atmosphäre gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der Lösung wurde langsam *n*-Buthyllithium (1,1 mL, 2,3 mmol, 2,04 M, 1,1 Äq.) und Diisopropylamin (19,4 mg, 30,0  $\mu\text{L}$ , 0,192 mmol, 5 mol%) getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 20 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Es wurde eine frisch hergestellte  $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$  Lösung in THF (4,2 mL, 4,2 mmol, 1 M, 1,2 Äq) zugegeben und für weitere 15 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Es wurde Acetylchlorid (547 mg, 0,50 mL, 6,98 mmol, 2 Äq.) zugegeben. Man ließ die Reaktionslösung für 20 h rühren und dabei auf  $24\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmen. Die Reaktion wurde nach Zugabe einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung (20 mL) für weitere 30 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$  *i*Hex/EtOAc 85:15). Keton **36** wurde als farbloses Öl erhalten (529 mg, 2,42 mmol, 69 %).

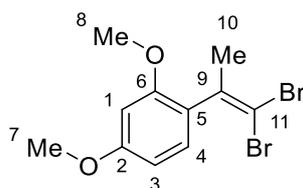
$R_f$  (*i*Hex/EtOAc 9:1) = 0,5;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  = 7,52 – 7,43 (m, 1H, H-C(3)), 7,25 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H, H-C(2)), 7,16 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, H-C(4)), 3,87 (s, 3H, H-C(8)), 2,49 (s, 3H, H-C(10)) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  = 202,4 (C(9)), 156,6 (C(9)), 130,8 (C(3)), 127,64 (q,  $J$  = 32,1 Hz, C(1)), 124,15 (q,  $J$  = 274,0 Hz, C(7)), 118,46 (q,  $J$  = 4,8 Hz, C(2)), 115,2 (C(4)), 56,7 (C(8)), 32,2 (C(10)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3010(w), 2974(w), 2946(w), 2915(w), 2846(w), 1709(m), 1601(w), 1588(w), 1476(w), 1463(m), 1439(w), 1423(w), 1356(w), 1319(vs), 1300(w), 1269(m), 1241(m), 1198(w), 1170(m), 1129(s), 1098(w), 1079(w), 1055(w), 1039(s), 1011(w), 968(w), 866(w), 800(m), 766(w), 747(w), 712(w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ),  $[\text{M}^+]$ :  $m/z$  ber.: 218,0549 für  $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2]^+$  gef. 218,0549;

Ein  $^{13}\text{C}$ -NMR Signal für Kohlenstoff 6 konnte nicht identifiziert werden.

**11.4.19 2,2,2-Trifluoro-1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-on (39)**

1-Bromo-2-(trifluoromethyl)benzol (**38**) (826 mg, 0,5 mL, 3,67 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF (6 mL) unter Stickstoff Atmosphäre gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der Lösung wurde langsam *n*-Buthyllithium (1,7 mL, 4,34 mmol, 2,55 M, 1,2 Äq.) getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 10 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Es wurde eine frisch hergestellte  $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$  Lösung in THF (4,4 mL, 4,40 mmol, 1 M, 1,2 Äq) zugegeben und für weitere 15 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Es wurde Trifluoressigsäureanhydrid (1,49 g, 1,00 mL, 7,09 mmol, 1,9 Äq) zugegeben. Man ließ die Reaktionslösung für 20 h rühren und dabei auf  $24\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmen. Die Reaktion wurde nach Zugabe einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung (20 mL) für weitere 30 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$  *i*Hex/EtOAc 95:5). Keton **39** wurde als farbloses Öl erhalten (282 mg, 1,16 mmol, 32 %).

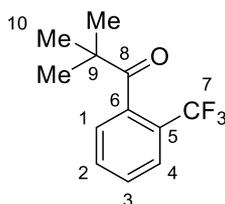
$R_f$  (*i*Hex/EtOAc 9:1) = 0,7;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,88 – 7,81 (m, 1H, H-C(4)), 7,79 – 7,66 (m, 3H, H-C(1, 2, 3)) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 183,89 (q,  $J$  = 36,8, 36,3 Hz, C(8)), 132,7 (C(2)), 132,0 (C(3)), 131,31 (q,  $J$  = 1,9 Hz, C(6)), 128,11 (q,  $J$  = 2,2 Hz, C(1)), 127,72 (q,  $J$  = 4,8 Hz, C(4)), 123,03 (q,  $J$  = 273,7 Hz, C(7)), 115,70 (q,  $J$  = 291,2 Hz, C(9)) ppm;  $^{19}\text{F NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -58,67 (q,  $J$  = 2,2 Hz, F-C(7/9)), -74,44 (dt,  $J$  = 3,0, 1,5 Hz, F-C(9/7)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2958(w), 2926(w), 2854(w), 1740(w), 1700(w), 1457(w), 1314(w), 1173(m), 1135(w), 1037(w), 772(w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ),  $[\text{M}^+]$ :  $m/z$  ber.: 174,0287 für  $[\text{C}_8\text{H}_5\text{OF}_3^+]$  gef. 174,0239

**11.4.20 1-(1,1-Dibromoprop-1-en-2-yl)-2,4-dimethoxybenzol (42)**

Die Reaktion wurde nach einer angepassten publizierten Synthesevorschrift durchgeführt.<sup>[295]</sup>

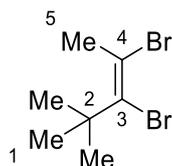
Magnesium (108 mg, 4,44 mmol, 8 Äq.) wurde unter Stickstoff Atmosphäre in einer  $\text{TiCl}_4$  Lösung (1,70 mL, 1,66 mmol, 1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3 Äq.) suspendiert und 10 Min bei 24 °C gerührt. Bei 0 °C wurde eine Lösung aus 1-(2,4-Dimethoxyphenyl)ethan-1-on (**41**) (100 mg, 0,555 mmol, 1 Äq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,55 mL) und Bromoform (0,17 mL, 1,44 mmol, 2,6 Äq.) in Dimethoxyethan (0,66 mL) langsam zur Suspension getropft. Man ließ die Suspension über 3 h unter Rühren auf 24 °C erwärmen. Die Reaktionsmischung wurde auf eine eisgekühlte gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$  Lösung gegeben. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$  iHex/EtOAc 9:1). Man erhielt Olefin **42** als gelbliches Öl (69,4 mg, 0,207 mmol, 38 %).

$R_f$  (iHex/EtOAc 9:1) = 0,58;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,05 – 6,96 (m, 1H, H-C(4)), 6,51 – 6,39 (m, 2H H-C(1/3)), 3,84 – 3,76 (m, 6H, H-C(7/8)), 2,10 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 3H, H-C(10)) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 160,8 (C(2)), 156,8 (C(6)), 141,1 (C(9)), 129,8 (C(4)), 123,8 (C(5)), 104,4 (C(3)), 99,1 (C(1)), 88,4 (C(11)), 55,7 (C(7/8)), 55,5 (C(7/8)), 24,9 (C(10)) ppm; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ),  $[\text{M}^+]$ :  $m/z$  ber.: 336,9199 für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2]^+$  gef. 336,9206

**11.4.21 2,2-Dimethyl-1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-on (46)**

1-Bromo-2-(trifluoromethyl)benzol (**38**) (826 mg, 0,5 mL, 3,67 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF (6 mL) unter Stickstoff Atmosphäre gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der Lösung wurde langsam *n*-Buthyllithium (1,7 mL, 4,34 mmol, 2,55 M, 1,2 Äq.) getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 10 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Es wurde eine frisch hergestellte  $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$  Lösung in THF (4,4 mL, 4,40 mmol, 1 M, 1,2 Äq) zugegeben und für weitere 15 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Es wurde Pivaloylchlorid (529 mg, 0,54 mL, 4,39 mmol, 1,2 Äq) zugegeben. Man ließ die Reaktionslösung für 20 h rühren und dabei auf  $24\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmen. Die Reaktion wurde nach Zugabe einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung (20 mL) für weitere 30 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$  *i*Hex/EtOAc 9:1). Keton **46** wurde als farbloses Öl erhalten.

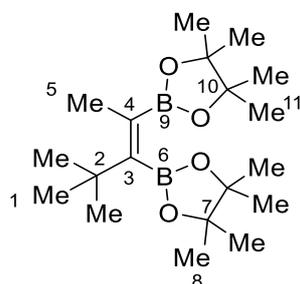
**R<sub>f</sub>** (*i*Hex/EtOAc 9:1) = 0,77; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,68 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, H-C(4)), 7,57 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 1H, H-C(2)), 7,56 – 7,47 (m, 1H, H-C(3)), 7,28 (d,  $J$  = 14,3 Hz, 1H, H-C(1)), 1,26 (s, 9H, H-C(10)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 212,4 (C(8)), 139,74 (q,  $J$  = 2,3 Hz, C(6)), 131,4 (C(2)), 129,0 (C(3)), 127,05 (q,  $J$  = 4,4 Hz, C(4)), 126,85 (d,  $J$  = 32,2 Hz, (C(5))), 123,70 (q,  $J$  = 273,7 Hz, (C(7))), 125,5 (C(1)), 45,0 (C(9)), 27,8 (C(10)) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -58,0 ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2973(w), 2961(w), 2938(w), 2910(w), 2874(w), 2360(w), 2332(w), 1765(w), 1697(s), 1604(w), 1580(w), 1480(w), 1464(w), 1446(w), 1396(w), 1367(w), 1362(w), 1313(vs), 1263(m), 1229(w), 1190(m), 1164(s), 1126(vs), 1112(s), 1064(s), 1035(s), 966(m), 951(s), 940(w), 878(w), 820(w), 785(w), 768(s), 689(s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ),  $[\text{M}^+]$ :  $m/z$  ber.: 230,0913 für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{OF}_3]^+$  gef. 230,0912

**11.4.22 (Z)-2,3-dibromo-4,4-dimethylpent-2-en (49)**

4,4-Dimethylpent-2-in (**48**) (1,03 g, 10,7 mmol, 1 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) gelöst. Unter Lichtausschluss wurde  $\text{Br}_2$  (0,6 mL, 11,8 mmol, 1,1 Äq.) zu der Lösung getropft und 4 h bei 24 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet. Man erhielt Olefin **49** als gelbliches Öl (2,73 g).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,54 (s, 2H, H-C(5)), 1,44 (s, 9H, H-C(1)) ppm;  **$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 132,2 (C(3)), 112,2 (C(4)), 40,7 (C(2)), 34,3 (C(5)), 31,3 (C(1)) ppm; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ), [ $\text{M}^+$ ]:  $m/z$  ber.: 253,9300 für [ $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{Br}_2^+$ ] gef. 253,9299

### 11.4.23 (Z)-2,2'-(4,4-Dimethylpent-2-en-2,3-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan) (59)



Die Reaktion wurde nach einer angepassten publizierten Synthesevorschrift durchgeführt.<sup>[264]</sup>

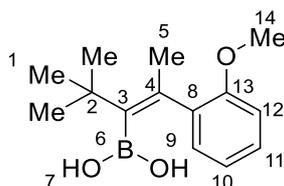
Da die Synthese von Olefin **59** nicht skalierbar ist, wurde die Synthese parallel in je in 2 mL Mikrovials durchgeführt. In 24 Ansätzen à 500 µmol wurden folgende Syntheseschritte durchgeführt:

Zu Herstellung der katalytisch aktiven Kupfer Spezies wurde eine methanolische Kupfer-(II)-Acetat Lösung (383 µL, 9,58 µmol, 0,025 M) und Tricyclohexylphosphine (54,2 µL, 33,6 µmol, 0,62 M) unter Argon Atmosphäre für 30 min refluxiert. Das Lösemittel wurde bei 40 °C *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in Toluol (100 µL) aufgenommen und zu einer Lösung aus Bis(pinacolato)diboron (208 mg, 0,817 mmol, x Äq.) und 4,4-Dimethylpent-2-en (50,0 mg, 70,4 µL, 0,520 mmol, 1 Äq.) in Dioxan (200 µL) gegeben. Das Gemisch wurde 16 h bei 85 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 24 °C abgekühlt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> filtriert und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine kurze Säule zügig aufgereinigt (SiO<sub>2</sub> *i*Hex/EtOAc 95:5). Man erhielt Olefin **59** als farblosen Feststoff (402 mg, 1,15 mmol, 77 %).

Aufgrund der schnellen Relaxation der Bor verknüpften <sup>13</sup>C Kerne, konnten diese nur über 2D-NMR Spektroskopie identifiziert werden. Aufgrund der ungenauen Peak Lage wurden diese jedoch nicht angegeben.

**R<sub>f</sub>** (*i*Hex/EtOAc 96:4) = 0,37; Smp: 79 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,91 (s, 3H, H-C(5)), 1,36 (s, 12H, H-C(8)), 1,26 (s, 12H, H-C(11)), 1,23 (s, 9H, H-C(1)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 83,6 (C(10)), 83,6 (C(7)), 36,7 (C(3)), 30,7 (C(1)), 26,2 (C(8)), 24,9 (C(11)), 19,3 (C(5)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2992(w), 2975(w), 2950(w), 2931(w), 2878(w), 2866(w), 2360(w), 2333(w), 1590(w), 1481(w), 1464(w), 1456(w), 1440(w), 1418(w), 1388(m), 1376(m), 1370(m), 1349(s), 1336(s), 1320(s), 1297(vs), 1273(m), 1261(w), 1226(w), 1206(w), 1161(m),

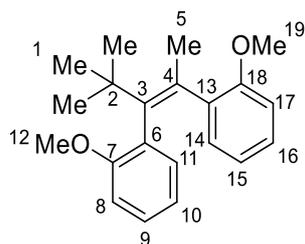
1145(s), 1108(s), 1036(w), 985(m), 965(m), 948(w), 926(w), 877(w), 856(m), 846(m), 831(w), 814(w), 762(w), 756(w), 708(w), 689(m), 663(m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ),  $[\text{M}-\text{Me}^+]$ :  $m/z$  ber.: 335,2559 für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{B}_2^+]$  gef. 335,2556.

**11.4.24 (E)-(2-(2-Methoxyphenyl)-4,4-dimethylpent-2-en-3-yl)borsäure (60)**

Die Reaktion wurde nach einer angepassten publizierten Synthesevorschrift durchgeführt.<sup>[296]</sup>

Olefin **59** (100 mg, 0,286 mmol, 1 Äq.) und 2-Iodanisol (200 mg, 112 µL, 0,857 mmol, 3 Äq.) wurden in einem 2 mL Mikrovial in 1,2-Dimethoxyethan (0,4 mL) gelöst. Es wurde eine wässrige KOH Lösung (0,2 mL, 3 M) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 20 Minuten mit Argon durchströmt. Es wurde Pd(Amphos)Cl<sub>2</sub> (6,02 mg, 8,50 µmol, 10 mol%) hinzugegeben und das Gemisch bei 80 °C für 16 h gerührt. Durch Zugabe einer wässrigen gesättigten NH<sub>4</sub>Cl Lösung (5 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde aus *n*-Heptan umkristallisiert. Man erhielt Borsäure **60** als farblose Kristalle (49,8 mg, 0,200 mmol, 70 %).

**Smp:** 170 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,28 – 7,16 (m, 1H, H-C(11)), 7,08 (dd, *J* = 7,4, 1,8 Hz, 1H, H-C(9)), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H, H-C(10)), 6,85 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H, H-C(12)), 4,17 (s, 2H, HO(7)), 3,81 (s, 3H, H-C(14)), 2,02 (s, 3H, H-C(5)), 1,29 (s, 9H, H-C(1)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 156,1 (C(13)), 138,4 (C(4)), 136,6 (C(8)), 130,6 (C(9)), 128,3 (C(10)), 121,1 (C(10)), 111,2 (C(12)), 55,8 (C(14)), 34,0 (C(2)), 31,3 (C(1)), 22,4 (C(5)) ppm; **IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3464(w), 3354(w), 3349(w), 2962(w), 2949(w), 2922(w), 2900(w), 2866(w), 2856(w), 2842(w), 1612(w), 1595(w), 1577(w), 1486(m), 1477(w), 1464(m), 1451(w), 1437(m), 1418(w), 1394(w), 1379(w), 1368(m), 1362(m), 1331(s), 1309(s), 1293(s), 1240(m), 1226(s), 1203(w), 1185(m), 1161(m), 1130(s), 1112(m), 1068(m), 1039(m), 1016(s), 967(w), 945(m), 936(w), 846(w), 805(m), 786(m), 753(vs), 741(vs), 685(m), 673(s), 667(s) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 248,1578 für [C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub><sup>11</sup>B<sup>+</sup>] gef. 248,1593.

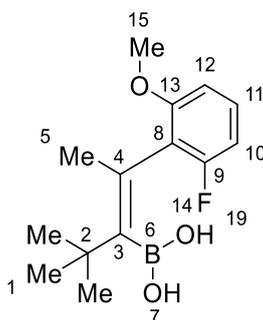
**11.4.25 (Z)-2,2'-(4,4-Dimethylpent-2-en-2,3-diyl)bis(methoxybenzol) (52)**

Die Reaktion wurde nach einer angepassten publizierten Synthesevorschrift durchgeführt.<sup>[296]</sup>

Olefin **59** (600 mg, 1,71 mmol, 1 Äq.) und 2-Bromanisol (960 mg, 640  $\mu$ L, 5,13 mmol, 3 Äq.) wurden in 1,2-Dimethoxyethan (11,3 mL) gelöst. Es wurde eine wässrige KOH Lösung (5,7 mL, 3 M) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 40 Minuten mit Argon durchströmt. Es wurde Pd(Amphos)Cl<sub>2</sub> (60,7 mg, 85,7  $\mu$ mol, 5 mol%) hinzugegeben und das Gemisch bei 80 °C für 16 h gerührt. Durch Zugabe einer wässrigen gesättigten NH<sub>4</sub>Cl Lösung (20 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde zunächst säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub> iHex/EtOAc 9:1). Man erhielt Olefin **52** als farbloses Öl. Eine Ausbeute wurde nicht bestimmt.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Toluol-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  = 7,06 (dd,  $J$  = 7,4, 1,7 Hz, 1H, H-C(14)), 6,95 (dd,  $J$  = 7,4, 1,7 Hz, 1H, H-C(11)), 6,80 (ddd,  $J$  = 7,5, 3,5, 1,6 Hz, 1H, H-C(9)), 6,79 (ddd,  $J$  = 8,7, 3,3, 1,5 Hz, 1H, H-C(16)), 6,57 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 1H, H-C(15)), 6,55 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 1H, H-C(10)), 6,36 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H, H-C(17)), 6,34 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H, H-C(8)), 3,41 (s, 3H, H-C(12)), 3,40 (s, 3H, H-C(19)), 2,28 (s, 3H, H-C(5)), 1,38 (s, 9H, H-C(1)) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Toluol-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  = 156,7 (C(7)), 156,0 (C(18)), 143,3 (C(3)), 136,8 (C(13)), 134,8 (C(6)), 132,8 (C(4)), 129,6 (C(11)), 128,7 (C(14)), 127,2 (C(9/16)), 127,2 (C(9/16)), 120,1 (C(15)), 119,9 (C(10)), 110,1 (C(17)), 109,4 (C(8)), 54,6 (C(19)), 54,3 (C(12)), 35,4 (C(2)), 31,1 (C(1)), 22,0 (C(5)) ppm; HRMS (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]:  $m/z$  ber.: 310,1927 für [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>] gef. 310,1925.

### 11.4.26 (E)-(2-(2-Fluoro-6-methoxyphenyl)-4,4-dimethylpent-2-en-3-yl)borsäure (**65**)

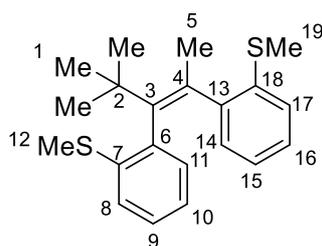


Die Reaktion wurde nach einer angepassten publizierten Synthesevorschrift durchgeführt.<sup>[296]</sup>

Olefin **59** (200 mg, 0,571 mmol, 1 Äq.) und 2-Bromo-1-fluoro-3-methoxybenzol (234 mg, 1,14 mmol, 2 Äq.) wurden in einem 2 mL Mikrovial in 1,2-Dimethoxyethan (0,4 mL) gelöst. Es wurde eine wässrige KOH Lösung (0,2 mL, 3 M) hinzugegeben und für das Reaktionsgemisch für 20 Minuten mit Argon durchströmt. Es wurde Pd(Amphos)Cl<sub>2</sub> (40 mg, 56,5 μmol, 10 mol%) hinzugegeben und das Gemisch bei 80 °C für 16 h gerührt. Durch Zugabe einer wässrigen gesättigten NH<sub>4</sub>Cl Lösung (5 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde aus zunächst säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub> iHex/EtOAc 9:1 → 7:3) und anschließend aus *n*-Heptan umkristallisiert. Man erhielt Borsäure **65** als blass gelbe Kristalle (82,0 mg, 0,308 mmol, 54 %).

**Smp**: 135 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,16 (td, *J* = 8,3, 6,7 Hz, 1H, H-C(11)), 6,68 (td, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H, H-C(10)), 6,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-C(12)), 4,20 (s, 2H, H-O(7)), 3,82 (s, 3H, H-C(15)), 1,99 (s, 3H, H-C(5)), 1,29 (s, 9H, H-C(1)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 160,38 (d, *J* = 241,2 Hz, C(9)), 157,73 (d, *J* = 7,7 Hz, C(13)), 130,6 (C(4)); 128,55 (d, *J* = 10,6 Hz, C(11)), 123,67 (d, *J* = 21,2 Hz, C(8)), 108,55 (d, *J* = 23,5 Hz, C(10)), 106,99 (d, *J* = 2,8 Hz, C(12)), 56,4 (C(15)), 34,1 (C(2)), 31,3 (C(1)), 21,5 (C(5)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3472(w), 3410(w), 3405(w), 3400(w), 3397(w), 3340(w), 3325(w), 3021(w), 2993(w), 2986(w), 2961(w), 2948(w), 2926(w), 2905(w), 2867(w), 2843(w), 2359(w), 2336(w), 1617(w), 1606(m), 1576(w), 1558(w), 1465(s), 1456(w), 1439(m), 1419(w), 1404(w), 1396(w), 1368(m), 1363(m), 1346(m), 1327(m), 1306(s), 1296(s), 1269(m), 1252(m), 1238(s), 1203(w), 1189(w), 1179(w), 1153(w), 1113(s), 1074(vs), 1059(s), 1039(m), 1021(w), 1013(m), 948(w),

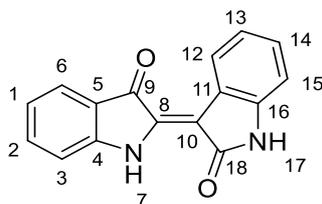
928(m), 847(w), 792(w), 779(s), 737(m), 729(vs), 710(s), 682(s), 668(s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ),  $[\text{M}^+]$ :  $m/z$  ber.: 226,1484 für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{BF}^{++}]$  gef. 226,1483.

**11.4.27 (Z)-2,2'-(4,4-Dimethylpent-2-en-2,3-diyl)bis(methoxybenzol) (74)**

Die Reaktion wurde nach einer angepassten publizierten Synthesevorschrift durchgeführt.<sup>[296]</sup>

Olefin **59** (200 mg, 0,571 mmol, 1 Äq.) und 2-Bromthioanisol (174 mg, 115  $\mu$ L, 0,857 mmol, 1,5 Äq.) wurden in 1,2-Dimethoxyethan (3,8 mL) gelöst. Es wurde eine wässrige KOH Lösung (1,9 mL, 3 M) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 40 Minuten mit Argon durchströmt. Es wurde Pd(Amphos)Cl<sub>2</sub> (60,7 mg, 85,7  $\mu$ mol, 15 mol%) hinzugegeben und das Gemisch bei 80 °C für 18 h gerührt. Durch Zugabe einer wässrigen gesättigten NH<sub>4</sub>Cl Lösung (5 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde zunächst säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub> *i*Hex 100 %). Man erhielt Olefin **74** als farblosen Feststoff. (72,4 mg, 0,211 mmol, 37 %).

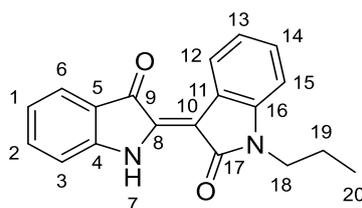
**R<sub>f</sub>** (*i*Hex/EtOAc 9:1) = 0,72; **Smp**: 149 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  = 7,32 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H, H-C(14)), 7,17 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H, H-C(11)), 6,95 (ddd, *J* = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 2H, H-C(9, 16)), 6,91 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H, H-C(17)), 6,88 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H, H-C(8)), 6,79 (td, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 1H, H-C(15)), 6,76 (td, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H, H-C(10)), 2,42 (s, 3H, H-C(12)), 2,41 (s, 3H, H-C(19)), 2,21 (s, 3H, H-C(5)), 1,30 (s, 9H, H-C(1)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 145,3 (C(3)), 144,9 (C(14)), 143,0 (C(6)), 137,5 (C(7)), 135,9 (C(18)), 134,8 (C(4)), 127,4 (C(11)), 126,6 (C(16)), 126,5 (C(9)), 126,5 (C(14)), 123,9 (C(15/17)), 123,5 (C(10)), 123,4 (C(8)), 35,8 (C(2)), 31,0 (C(1)), 21,9 (C(5)), 15,5 (C(12)), 15,4 (C(19)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3081(w), 3051(w), 2954(m), 2950(m), 2920(vs), 2868(m), 2853(m), 2362(w), 2337(w), 1733(w), 1582(w), 1562(w), 1463(m), 1456(s), 1433(s), 1394(w), 1374(w), 1370(w), 1362(w), 1317(w), 1293(w), 1268(w), 1255(w), 1234(w), 1195(w), 1162(w), 1129(w), 1091(w), 1071(m), 1051(m), 1040(m), 1020(m), 1003(m), 965(w), 953(w), 935(w), 748(vs), 736(s), 691(w), 681(w), 668(w) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 342,1470 für [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub><sup>32</sup>S<sub>2</sub><sup>+</sup>] gef. 342,1472.

**11.4.28 (E)-[2,3'-Biindolinylden]-2',3-dion (Indirubin) (80)**

Methanol (300 mL) wurde für 1 h mit Argon durchströmt. Es wurde 1*H*-Indol-3-yl acetat (2,01 g, 11,4 mmol, 1 Äq.) und Indolin-2,3-dion (Isatin; 1,68 g, 11,4 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und für weitere zehn Minuten Argon durch die Lösung geleitet. Es wurde Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,66 g, 25,1 mmol, 2,2 Äq.) zur Lösung gegeben, die in kurzer Zeit einen Farbumschlag von Orange nach Violett aufwies. Die entstandene Suspension wurde 2 h bei 24 °C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit H<sub>2</sub>O (100 mL) gewaschen, bis ein Indikatorpapier keinen basischen pH mehr anzeigte. Man erhielt Indirubin **80** als tief violetten Feststoff (3,02 g, 11,4 mmol, quant.).

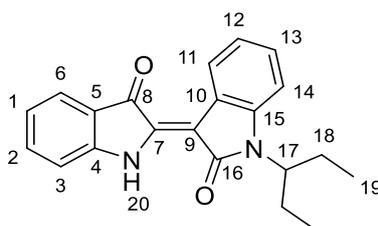
Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[297]</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 11,02 (s, 1H, H-N(17)), 10,89 (s, 1H, H-N(7)), 8,77 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H, H-C(12)), 7,65 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H, H-C(6)), 7,58 (ddd,  $J$  = 8,4, 7,4, 1,2 Hz, 1H, H-C(2)), 7,42 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H, H-C(3)), 7,25 (td,  $J$  = 7,6, 1,1 Hz, 1H, H-C(14)), 7,02 (m, 2H, H-C(1,13)), 6,90 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H, H-C(15)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 188,7 (C(9)), 171,0 (C(18)), 152,5 (C(4)), 140,9 (C(16)), 138,4 (C(8)), 137,1 (C(2)), 129,3 (C(14)), 124,7 (C(12)), 124,4 (C(6)), 121,5 (C(11)), 121,3 (C(1,13)), 119,0 (C(5)), 113,5 (C(3)), 109,6 (C(15)), 106,6 (C(10)) ppm; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]:  $m/z$  ber.: 262,0737 für [C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>] gef. 262,0738.

**11.4.29 (Z)-1'-Propyl-[2,3'-biindolinylden]-2',3-dion (82a)**

Indirubin (**80**) (100 mg, 0,381 mmol, 1 Äq.) und Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 34,1 mg, 0,853 mmol, 2,2 Äq.) wurden bei 24 °C in DMF (3 mL) suspendiert und für 15 min gerührt. Es wurde Iodpropan (145 mg, 83,2 µL, 0,853 mmol, 2,2 Äq) langsam zur Suspension getropft und für weitere 1,5 h bei 24 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl Lösung (2 mL) beendet. Der entstandene Feststoff wurde filtriert und mit H<sub>2</sub>O (20 mL) gewaschen. Man erhielt Indirubin **82** als violetten Feststoff (106 mg, 0,348 mmol, 91 %).

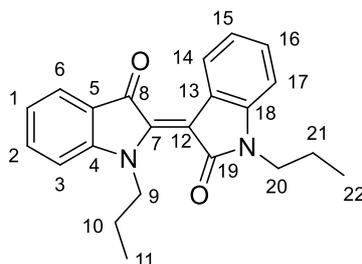
**R<sub>f</sub>** (SiO<sub>2</sub>, *i*Hex/EtOAc 9:1) = 0,21; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 10,61 (s, 1H, H-N(7)), 8,86 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-C(12)), 7,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-C(6)), 7,57 – 7,48 (m, 1H, H-C(2)), 7,36 – 7,27 (m, 1H, H-C(14)), 7,11 (td, *J* = 7,7, 1,0 Hz, 1H, H-C(13)), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-C(3)), 7,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H-C(1)), 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-C(15)), 3,83 – 3,75 (m, 2H, H-C(18)), 1,75 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-C(19)), 0,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, H-C(20)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 189,0 (C(9)), 171,1 (C(17)), 152,4 (C(4)), 142,3 (C(16)), 139,8 (C(8)), 137,4 (C(2)), 129,7 (C(14)), 125,8 (C(12)), 125,5 (C(6)), 122,7 (C(13)), 122,0 (C(1)), 121,8 (C(11)), 120,6 (C(5)), 112,6 (C(3)), 108,8 (C(15)), 107,1 (C(10)), 42,0 (C(18)), 21,7 (C(19)), 11,8 (C(20)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3309(w), 3058(w), 2963(w), 2932(w), 2874(w), 1704(m), 1662(s), 1651(s), 1626(m), 1607(vs), 1481(s), 1465(vs), 1382(m), 1360(s), 1321(s), 1295(m), 1265(w), 1212(m), 1192(m), 1178(m), 1158(w), 1145(m), 1134(s), 1102(s), 1095(s), 1082(m), 1031(m), 990(w), 971(w), 937(w), 915(w), 889(w), 872(w), 855(w), 802(w), 794(w), 780(w), 746(s), 711(m), 693(w), 664(w) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 304,1206 für [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>] gef. 304,1205

**11.4.30 (Z)-1'-(pentan-3-yl)-[2,3'-biindolinyliden]-2',3-dion (82b)**

Indirubin (**80**) (300 mg, 1,14 mmol, 1 Äq.) und Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 201 mg, 5,03 mmol, 4,4 Äq.) wurden bei 24 °C in DMF (4 mL) suspendiert und für 15 min gerührt. Es wurde 3-Bromopentan (760 mg, 625  $\mu$ L, 5,03 mmol, 4,4 Äq) langsam zur Suspension getropft und für 16 h bei 90 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung (2 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , iHex/EtOAc 9:1  $\rightarrow$  4:1) aufgereinigt. Man erhielt Indirubin **108** als roten Feststoff (170 mg, 0,519 mmol, 45 %).

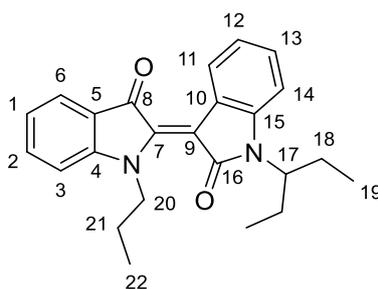
**R<sub>f</sub>** ( $\text{SiO}_2$ , iHex/EtOAc 9:1) = 0,33; **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10,69 (s, 1H, H-N(20)), 8,96 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, H-C(11)), 7,74 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, H-C(6)), 7,49 (td,  $J$  = 8,0, 1,2 Hz, 1H, H-C(2)), 7,30 – 7,24 (m, 1H, H-C(13)), 7,12 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, H-C(12)), 7,02 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H, H-C(14)), 7,03 – 6,98 (m, 1H, H-C(1)), 6,95 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H, H-C(3)), 4,30 (bs, 0H, H-C(17)), 2,09 (s, 2H, H-C(18)), 1,85 (dq,  $J$  = 14,7, 7,5, 5,9 Hz, 2H, H-C(18')), 0,88 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 6H, H-C(19)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 188,6 (C(8)), 171,5 (C(16)), 151,8 (C(4)), 139,4 (C(7)), 137,0 (C(2)), 129,1 (C(13)), 125,7 (C(11)), 125,4 (C(6)), 122,3 (C(12)), 121,6 (C(1)), 121,5 (C(10)), 120,2 (C(5)), 112,0 (C(3)), 110,1 (C(9)), 106,9 (C(15)), 25,4 (C(18)), 11,4 (C(19)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3342(w), 3277(w), 3183(w), 3047(w), 2960(m), 2924(m), 2865(m), 2853(m), 1734(w), 1698(m), 1656(s), 1624(m), 1598(s), 1589(s), 1519(w), 1480(m), 1457(s), 1377(m), 1365(m), 1310(s), 1292(s), 1259(m), 1206(s), 1188(s), 1177(s), 1162(m), 1151(m), 1141(s), 1128(s), 1109(m), 1104(m), 1094(s), 1061(m), 1029(m), 1020(m), 1002(m), 980(m), 962(m), 940(w), 929(w), 907(m), 857(w), 837(w), 817(w), 802(w), 783(w), 748(vs), 715(m), 709(m), 692(m), 681(m), 670(w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ), [ $\text{M}^+$ ]:  $m/z$  ber.: 332.1519 für [ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2^+$ ], gef. 332.1521.

Kohlenstoff 14 und 17 konnten in den jeweiligen NMR Spektren keinem Signal zugeordnet werden, da diese bei 293 °C durch die Stickstoff Inversion koaleszieren und entsprechend verbreitert sind.

**11.4.31 (Z)-1,1'-Dipropyl-[2,3'-biindolinylyden]-2',3-dion (83a)**

Indirubin (**80**) (523 mg, 1,99 mmol, 1 Äq.) und Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 204 mg, 5,10 mmol, 2,6 Äq.) wurden bei 24 °C in DMF (8 mL) suspendiert und für 15 min gerührt. Es wurde Iodpropan (867 mg, 497 µL, 5,10 mmol, 2,6 Äq) langsam zur Suspension getropft und für 16 h bei 70 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde zuerst säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>; *i*Hex/EtOAc 9:1 → 2:1) und anschließend über umkehrphasen HPLC (Machery-Nagel VP 250/21 NUCLEODUR Sphinx RP 5 µm column; Acetonitril/Wasser 65:35 v/v, 13-15 mL/min, 30 °C Säulenofen Temperatur) aufgereinigt. Man erhielt Indirubin **83** als erstarrtes Öl (131 mg, 0,378 mmol, 19 %).

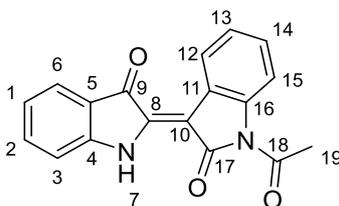
**R<sub>f</sub>** (SiO<sub>2</sub>, *i*Hex/EtOAc 9:1) = 0,21; **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, Toluol-*d*<sub>8</sub>) δ = 9,07 (dd, *J* = 7,9, 0,6 Hz, 1H, H-C(14)), 7,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H, H-C(6)), 7,04 (td, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H, H-C(16)), 7,00 – 6,93 (m, 2H, H-C(2, 15)), 6,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-C(1)), 6,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-C(3)), 6,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-C(17)), 4,12 – 4,06 (m, 2H, H-C(9)), 3,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-C(20)), 1,57 – 1,45 (m, 4H, H-C(10, 21)), 0,77 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-C(22)), 0,67 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-C(11)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, Toluol-*d*<sub>8</sub>) δ = 188,2 (C(8)), 166,7 (C(19)), 154,2 (C(4)), 142,5 (C(18)), 141,9 (C(7)), 135,7 (C(2)), 129,4 (C(16)), 126,3 (C(14)), 123,0 (C(13)), 122,0 (C(5)), 121,8 (C(1)), 121,5 (C(15)), 111,5 (C(3)), 110,9 (C(12)), 107,7 (C(17)), 50,4 (C(9)), 41,4 (C(20)), 21,4 (C(21)), 20,8 (C(10)), 11,4 (C(22)), 11,4 (C(11)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3054(w), 3029(w), 2963(m), 2932(w), 2874(w), 1777(w), 1737(m), 1699(m), 1667(s), 1602(vs), 1550(m), 1465(vs), 1379(m), 1346(s), 1323(s), 1300(s), 1265(m), 1236(w), 1190(s), 1158(m), 1129(s), 1090(vs), 1079(vs), 1057(m), 1030(s), 1015(s), 993(m), 964(s), 916(m), 889(m), 879(m), 855(m), 817(m), 796(m), 789(m), 775(m), 744(vs), 709(s), 700(m), 684(m), 674(m), 664(m), 652(m) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 346,1676 für [C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>] gef. 346,1678;

**11.4.32 (Z)-1'-(pentan-3-yl)-1-propyl-[2,3'-biindolinylden]-2',3-dion (83b)**

Indirubin **108** (151 mg, 0,455 mmol, 1 Äq.) und Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 80,0 mg, 2,00 mmol, 4,4 Äq.) wurden bei 24 °C in DMF (2 mL) suspendiert und für 15 min gerührt. Es wurde 1-Iodopropan (340 mg, 280 µL, 2,00 mmol, 4,4 Äq) langsam zur Suspension getropft und für 16 h bei 90 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl Lösung (2 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde zunächst Säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>; *i*Hex/EtOAc 9:1 → 2:1) und anschließend über umkehrphasen HPLC (Machery-Nagel VP 250/21 NUCLEODUR Sphinx RP 5 µm column; Acetonitril/Wasser 65:35 v/v, 13-15 mL/min, 30 °C Säulenofen Temperatur) aufgereinigt. Man erhielt Indirubin **110** als blaues erstarrtes Öl (25,6 mg, 68,4 µmol, 15 %).

**R<sub>f</sub>** (SiO<sub>2</sub>, *i*Hex/EtOAc 9:1) = 0,33; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 8,61 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H, H-C(11)), 7,69 (ddd, *J* = 7,5, 1,3, 0,6 Hz, 1H, H-C(6)), 7,57 (ddd, *J* = 8,2, 7,4, 1,4 Hz, 1H, H-C(2)), 7,22 (td, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H, H-C(13)), 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-C(3)), 7,07 (td, *J* = 7,4, 0,7 Hz, 1H, H-C(1)), 7,02 – 6,93 (m, 2H, H-C(12/14)), 4,29 – 4,21 (m, 2H, H-C(20)), 2,13 – 1,99 (m, 1H, H-C(18)), 1,81 (dq, *J* = 14,8, 7,4, 5,4 Hz, 2H, H-C(18')), 1,63 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-C(21)), 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H, H-C(19)), 0,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-C(22)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 189,1 (C(8)), 167,6 (C(16)), 154,6 (C(4)), 142,3 (C(7)), 136,9 (C(2)), 129,7 (C(13)), 125,6 (C(11)), 125,2 (C(6)), 122,9 (C(10)), 122,6 (C(1)), 122,2 (C(5)), 121,3 (C(12/14)), 112,4 (C(3)), 111,2 (C(15)), 109,8 (C(9)), 50,4 (C(20)), 25,6 (C(18)), 20,7 (C(21)), 11,7 (C(22)), 11,6 (C(19)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3053(w), 2963(m), 2930(w), 2892(w), 2873(w), 1728(w), 1698(w), 1669(vs), 1612(m), 1600(s), 1550(m), 1464(vs), 1398(w), 1378(w), 1349(m), 1311(s), 1265(w), 1236(w), 1189(vs), 1161(m), 1131(m), 1094(vs), 1069(m), 1051(w), 1035(w), 1014(m), 1000(w), 982(w), 967(m), 929(w), 908(w), 879(w), 875(w), 855(w), 825(w), 821(w), 804(w), 794(w), 778(w), 745(s), 708(w), 693(w), 674(w), 669(w), 658(w) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 374.1989 für [C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>], gef. 374.1995.

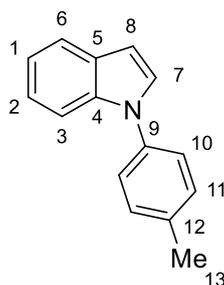
Proton und Kohlenstoff 17 konnten in den jeweiligen NMR Spektren keinem Signal zugeordnet werden, da diese bei 293 °C durch die Stickstoff Inversion koaleszieren und entsprechend verbreitert sind.

**11.4.33 (Z)-1'-Acetyl-[2,3'-biindolinylden]-2',3-dion (84)**

Die Reaktion wurde nach einer angepassten publizierten Synthesevorschrift durchgeführt.<sup>[298]</sup>

Indirubin (**80**) (200 mg, 0,764 mmol, 1 Äq.) wurde in Essigsäureanhydrid (3 mL) suspendiert und mit Acetylchlorid (150 mg, 0,14 mL, 1,91 mmol, 2,5 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde 20 h refluxiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub> Lösung beendet und der pH auf 7 eingestellt. Der Feststoff wurde filtriert und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Man erhielt Indirubin **84** als roten Feststoff. Eine Ausbeute wurde nicht bestimmt.

**R<sub>f</sub>** (*i*Hex/EtOAc 9:1) = 0,3; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  = 10,56 (s, 1H, H-N(7)), 8,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-C(12)), 8,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-C(15)), 7,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, H-C(6)), 7,55 (td, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H, H-C(2)), 7,35 (td, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H, H-C(14)), 7,27 (td, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H, H-C(13)), 7,07 (td, *J* = 7,5, 0,7 Hz, 1H, H-C(1)), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-C(3)), 2,74 (s, 3H, H-C(19)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  = 188,4 (C(9)), 172,0 (C(17)), 170,9 (C(18)), 151,7 (C(4)), 140,8 (C(8)), 138,6 (C(16)), 137,7 (C(2)), 129,9 (C(14)), 125,8 (C(13)), 125,5 (C(6)), 125,0 (C(12)), 122,9 (C(1)), 122,7 (C(11)), 120,4 (C(5)), 116,3 (C(15)), 112,7 (C(3)), 105,8 (C(10)), 27,4 (C(22)) ppm; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 304,0842 für [C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>] gef. 304,0838;

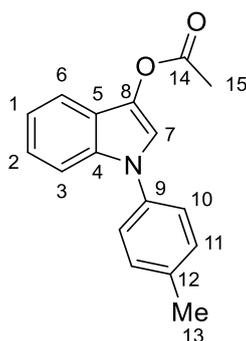
**11.4.34 1-(*p*-Tolyl)-1*H*-indol (91)**

Die Reaktion wurde nach einer angepassten publizierten Synthesevorschrift durchgeführt.<sup>[299]</sup>

Indol (200 mg, 1,71 mmol, 1 Äq.), Kupfer(I)-Iodid (19,8 mg, 0,104 mmol, 6 mol%) und  $K_3PO_4$  (776 mg, 3,66 mmol, 2,1 Äq.) wurden unter Stickstoff Atmosphäre vorgelegt. Der Kolben wurde dreimal evakuiert und anschließend mit Stickstoff geflutet. Es wurde 4-Bromtoluol (303 mg, 1,77 mmol, 1 Äq.), 1,2-Diaminocyclohexan (43,2 mg, 41,0  $\mu$ L, 0,2 Äq.) und Toluol (1,5 mL) hinzugegeben und die Suspension bei 100 °C für 22 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen  $NH_4Cl$  Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $SiO_2$  *i*Hex/EtOAc 95:5). Man erhielt Indol **91** als gelbliches Öl (298 mg, 1,44 mmol, 84 %).

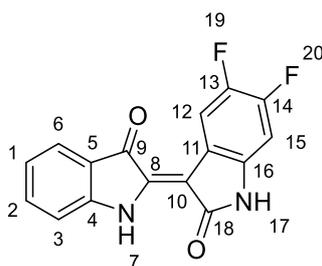
Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[300,301]</sup>

$R_f$  (*i*Hex/EtOAc 98:2) = 0,62;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$  = 7,66 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, H-C(3)), 7,52 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H, H-C(6)), 7,40 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, H-C(10)), 7,37 – 7,31 (m, 3H, H-C(7,11)), 7,19 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 1H, H-C(1)), 7,13 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H, H-C(2)), 6,66 (d,  $J$  = 3,2 Hz, 1H, H-C(8)), 2,43 (s, 3H, H-C(13)) ppm;  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$  = 137,8 (C(9)), 137,1 (C(12)), 136,6 (C(5)), 130,7 (C(11)), 129,9 (C(4)), 128,6 (C(7)), 124,7 (C(10)), 122,7 (C(1)), 121,5 (C(3)), 120,7 (C(2)), 111,0 (C(6)), 103,6 (C(8)), 21,3 (C(13)) ppm; HRMS (EI<sup>+</sup>),  $[M^+]$ :  $m/z$  ber.: 207,1043 für  $[C_{15}H_{13}N^+]$  gef. 207,1043

**11.4.35 1-(*p*-Tolyl)-1*H*-indol-3-yl acetat (**92**)**

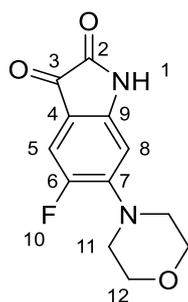
Indol **91** (203 mg, 0,979 mmol, 1 Äq.),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (631 mg, 1,96 mmol, 2 Äq.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (15,7 mg, 69,9  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%) und Kaliumacetat (97,5 mg, 0,993 mmol, 1 Äq.) wurden in einen Schlenk Kolben überführt und drei Mal evakuiert in anschließend mit Stickstoff geflutet. Zu den Feststoffen wurde Acetonitril (2 mL) hinzugegeben und die Suspension 72 h bei 70 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung (5 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 x 10 mL), die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$  *i*Hex/EtOAc 97:3). Man erhielt Indol **92** als gelbliches Öl (127 mg, 0,480 mmol, 50 %).

$R_f$  (*i*Hex/EtOAc 9:1) = 0,45;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,57 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-C(6)), 7,54 – 7,47 (m, 1H, H-C(3)), 7,50 (s, 1H, H-C(7)), 7,39 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H, H-C(10)), 7,33 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, H-C(11)), 7,23 (ddd,  $J = 8,3, 7,0, 1,3$  Hz, 1H, H-C(2)), 7,16 (ddd,  $J = 7,9, 7,1, 1,0$  Hz, 1H, H-C(1)), 2,42 (s, 3H, H-C(13)), 2,36 (s, 3H, H-C(15)) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  (ppm) = 169,1 (C(14)), 137,3 (C(9)), 137,1 (C(12)), 133,5 (C(4)), 131,7 (C(8)), 130,7 (C(12)), 124,7 (C(10)), 123,5 (C(2)), 121,7 (C(5)), 120,7 (C(1)), 118,2 (C(6)), 117,7 (C(7)), 111,1 (C(3)), 21,3 (C(13, 15)), 21,3 (C(13, 15)) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu} = 3054(\text{w}), 3034(\text{w}), 2919(\text{w}), 2863(\text{w}), 2854(\text{w}), 1782(\text{m}), 1746(\text{w}), 1628(\text{w}), 1613(\text{w}), 1600(\text{w}), 1516(\text{vs}), 1457(\text{s}), 1384(\text{w}), 1364(\text{m}), 1320(\text{w}), 1302(\text{w}), 1240(\text{w}), 1218(\text{m}), 1210(\text{m}), 1182(\text{s}), 1130(\text{w}), 1107(\text{w}), 1063(\text{w}), 1044(\text{w}), 1011(\text{w}), 934(\text{w}), 855(\text{w}), 823(\text{w}), 807(\text{w}), 744(\text{m}), 738(\text{m}) \text{ cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ),  $[\text{M}^+]$ :  $m/z$  ber.: 265,1097 für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_3^+]$  gef. 265,1096.

**11.4.36 (E)-[2,3'-Biindolinylden]-2',3-dion (Indirubin) (94)**

Methanol (90 mL) wurde für 1 h mit Argon durchströmt. Es wurde 1*H*-Indol-3-yl acetat (478 mg, 2,73 mmol, 1 Äq.) und 5,6-Difluoroindolin-2,3-dion (5,6-Difluorisatin; 500 mg, 2,73 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und für weitere 10 Minuten Argon durch die Lösung geleitet. Es wurde Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (638 mg, 6,02 mmol, 2,2 Äq.) zur Lösung gegeben, die in kurzer Zeit einen Farbumschlag von Orange nach Violett aufwies. Die entstandene Suspension wurde 2 h bei 24 °C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit H<sub>2</sub>O (100 mL) gewaschen, bis ein Indikatorpapier keinen basischen pH mehr anzeigte. Man erhielt Indirubin **94** als tief violetten Feststoff (738 mg, 2,47 mmol, 91 %).

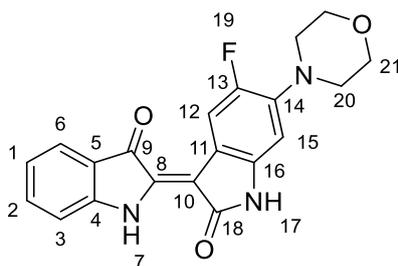
**Smp.:** 202 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (800 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8,71 – 8,66 (m, 1H, H-C(15)), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-C(6)), 7,56 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-C(2)), 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-C(3)), 7,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-C(1)), 6,89 – 6,85 (m, 1H, H-C(12)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (201 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 189,0 (C(9)), 171,8 (C(18)), 152,8 (C(4)), 149,70 (dd, *J* = 247,1, 14,2 Hz C(13/14)), 144,17 (dd, *J* = 234,5, 13,1 Hz, C(13/14)), 139,36 (d, *J* = 4,5 Hz, C(10)), 138,4 (C(8)), 137,2 (C(2)), 124,4 (C(6)), 121,4 (C(1)), 119,0 (C(5)), 117,71 (d, *J* = 7,8 Hz, C(16)), 113,6 (C(3)), 112,94 (d, *J* = 22,4 Hz, C(15)), 105,7 (C(11)), 99,08 (d, *J* = 22,3 Hz, C(12)) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = -135,79, -148,53 (dq, *J* = 18,9, 10,4, 9,1 Hz) ppm; **IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3333(w), 3167(w), 3103(w), 3053(w), 2999(w), 2958(w), 2949(w), 2893(w), 2879(w), 2817(w), 2765(w), 2699(w), 2358(w), 1713(w), 1676(s), 1623(m), 1615(m), 1598(s), 1550(w), 1503(m), 1480(m), 1465(vs), 1411(w), 1392(w), 1358(w), 1334(m), 1308(s), 1295(s), 1239(s), 1210(m), 1184(s), 1164(s), 1150(m), 1114(s), 1096(m), 1078(w), 1018(m), 1015(m), 1006(s), 961(w), 952(w), 948(w), 888(m), 860(w), 834(s), 820(s), 799(w), 795(w), 776(s), 754(s), 746(vs), 709(s), 686(s), 656(w) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 298.0548 für [C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>] gef. 298.0552.

**11.4.37 5-Fluoro-6-morpholinoindolin-2,3-dion (96)**

5,6-Difluoroindolin-2,3-dion (5,6-Difluorisatin; 500 mg, 2,73 mmol, 1 Äq.) und Morhpolin (300 mg; 300  $\mu$ L, 1,3 Äq.) wurden in Ethanol (5 mL) suspendiert. Die Lösung wurde bei 80 °C für 1 h refluxiert. Man ließ die entstandene Suspension abkühlen und filtrierte den Feststoff ab. Das Filtrat wurde mehrmals mit *iso*-Hexan und kaltem Ethylacetat gewaschen. Man erhielt Isatin **96** als orangen Feststoff (641 mg, 2,56 mmol, 94 %).

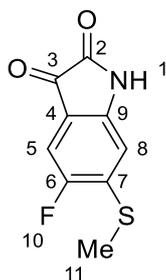
Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.<sup>[302]</sup>

**Smp.:** 251 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 10,82 (s, 1H, H-C(1)), 7,29 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, H-C(5)), 6,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, H-C(8)), 3,77 – 3,70 (m, 4H, H-C(12)), 3,33 – 3,26 (m, 4H, H-C(11z)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 180,8 (d, *J* = 2,4 Hz, C(3)), 161,0 (d, *J* = 1,5 Hz, C(2)), 149,5 (C(9)) 149,4 (d, *J* = 240,3 Hz, C(6)), 148,2 (d, *J* = 8,7 Hz, C(7)), 112,4 (d, *J* = 23,5 Hz, C(5)), 108,4 (d, *J* = 7,7 Hz, C(4)), 100,5 (d, *J* = 2,4 Hz, C(8)), 65,8 (C(12)), 49,5 (d, *J* = 5,8 Hz, C(11)) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = -129,77 (dd, *J* = 12,4, 6,8 Hz, F(10)) ppm; **IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3336(w), 3244(w), 3164(w), 3138(w), 3109(w), 3083(w), 3049(w), 3029(w), 3008(w), 2994(w), 2976(w), 2952(w), 2923(w), 2897(w), 2879(w), 2867(w), 2858(w), 2806(w), 2752(w), 2692(w), 1704(w), 1663(vs), 1621(s), 1593(m), 1480(s), 1463(s), 1448(m), 1399(m), 1382(m), 1359(m), 1334(w), 1299(s), 1266(s), 1237(s), 1228(m), 1216(s), 1193(m), 1173(s), 1167(s), 1143(m), 1126(m), 1114(vs), 1094(s), 1076(m), 1067(s), 1043(m), 1016(s), 1006(vs), 972(m), 954(w), 927(w), 919(w), 900(m), 890(m), 882(m), 868(m), 856(m), 848(m), 844(m), 824(s), 803(m), 793(m), 780(m), 746(s), 711(vs), 698(s), 673(m) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 250.0748 für [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>], gef. 250.0744.

**11.4.38 (Z)-[2,3'-Biindolinylyden]-2',3-dion (Indirubin) (97)**

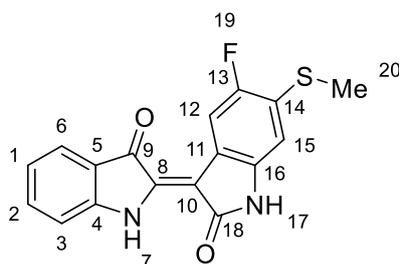
Methanol (45 mL) wurde für 1 h mittels Durchströmen von Argon entgast. Es wurde 1*H*-Indol-3-yl acetat (236 mg, 1,34 mmol, 1 Äq.) und Isatin **96** (337 mg, 1,34 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und für weitere zehn Minuten Argon durch die Lösung geleitet. Es wurde Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (314 mg, 2,96 mmol, 2,2 Äq.) zur Lösung gegeben, die in kurzer Zeit einen Farbumschlag von Orange nach Violett aufwies. Die entstandene Suspension wurde 2 h bei 24 °C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit H<sub>2</sub>O (100 mL) gewaschen, bis ein Indikatorpapier keinen basischen pH mehr anzeigte. Man erhielt Indirubin **97** als tief violetten Feststoff (372 mg, 1,02 mmol, 76 %).

**Smp.:** 286 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (800 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8,55 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H, H-C(12)), 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-C(6)), 7,56 (ddd, *J* = 8,3, 7,3, 1,2 Hz, 1H, H-C(2)), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-C(3)), 7,04 – 6,98 (m, 1H, H-C(1)), 6,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-C(15)), 3,77 – 3,73 (m, 4H, H-C(21)), 3,10 – 3,07 (m, 4H, H-C(20)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (201 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 188,5 (C(9)), 171,4 (C(18)), 152,5 (C(4)) 149,35 (d, *J* = 234,4 Hz, C(13)), 140,97 (d, *J* = 10,2 Hz, C(14)), 138,8 (C(16)), 136,9 (C(2)), 136,6 (8), 124,2 (C(6)), 121,0 (C(1)), 119,0 (C(5)), 114,19 (d, *J* = 10,7 Hz, C(11)), 113,5 (C(3)), 112,53 (d, *J* = 26,9 Hz, C(12)), 107,2 (C(10)), 99,74 (d, *J* = 2,4 Hz, C(15)), 66,1 (C(21)), 50,2 (C(20)) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -130.92 (dd, *J* = 14.6, 7.5 Hz) ppm; **IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3334(w), 3243(w), 3163(w), 3131(w), 3109(w), 3079(w), 3026(w), 3006(w), 2992(w), 2974(w), 2951(w), 2920(w), 2894(w), 2857(w), 2805(w), 1731(w), 1703(w), 1663(s), 1621(s), 1592(m), 1480(s), 1463(s), 1447(m), 1397(m), 1380(m), 1359(m), 1334(m), 1298(s), 1273(m), 1265(s), 1236(s), 1228(m), 1216(s), 1193(m), 1174(s), 1166(s), 1143(s), 1128(m), 1113(vs), 1094(s), 1077(m), 1066(s), 1043(m), 1031(m), 1017(vs), 1006(vs), 972(s), 953(m), 926(m), 919(m), 901(m), 890(s), 882(m), 868(m), 855(m), 849(s), 843(s), 823(s), 803(m), 793(m), 780(m), 746(s), 710(s), 698(s), 672(s), 654(s) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 365.1170 für [C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>], gef. 365.1188.

**11.4.39 5-fluoro-6-(methylthio)indolin-2,3-dion (98)**

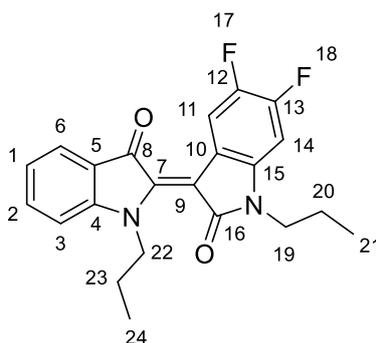
Kommerziell erhältliches 5,6-difluorindolin-2,3-dion (5,6-difluoroisatin; 1,00 g, 5,46 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF (10 mL) gelöst und unter Rühren mit Natriumthiomethanolat (21 % in H<sub>2</sub>O, 2 mL, 6,60 mmol, 1,2 Äq.) versetzt. Aus der Lösung setzt sich nach wenigen Sekunden ein braunrötlicher Feststoff ab. Nach weiteren 10 minutes Rühren bei 24 °C wurde der Feststoff abfiltriert und mit H<sub>2</sub>O solange gewaschen, bis ein Indikatorpapier mit dem Filtrat keinen basischen pH mehr anzeigte. Isatin **98** konnte als orangeroter Feststoff erhalten werden (0,964 g, 4,56 mmol 84 %).

**Smp.:** Zersetzung ab 299°C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 11,00 (s, 1H, H-N(1)), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H-C(5)), 6,71 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-C(8)), 2,58 (s, 3H, H-C(11)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 182,53 (d, *J* = 2,2 Hz, C(3)), 160,15 (d, *J* = 1,6 Hz, C(2)), 153,97 (d, *J* = 237,6 Hz, C(6)), 147,97 (d, *J* = 1,2 Hz, C(9)), 140,05 (d, *J* = 18,5 Hz, C(7)), 113,65 (d, *J* = 7,0 Hz, C(4)), 110,02 (d, *J* = 23,4 Hz, C(5)), 108,05 (d, *J* = 1,6 Hz, C(8)), 13,22 (d, *J* = 1,7 Hz, C(11)) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = -122,06 (dd, *J* = 8,7, 6,0 Hz, F(10)) ppm; **IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3286(m), 3223(w), 3210(w), 3118(w), 2927(w), 2361(w), 2337(w), 1825(w), 1760(s), 1736(s), 1714(s), 1692(m), 1675(w), 1608(vs), 1526(w), 1511(w), 1464(s), 1427(m), 1416(m), 1347(m), 1299(m), 1289(m), 1271(m), 1227(m), 1220(m), 1184(m), 1172(m), 1131(m), 1104(w), 1070(w), 1035(s), 973(w), 949(w), 940(w), 924(w), 882(s), 865(m), 808(w), 792(s), 761(w), 738(m), 724(m), 714(m), 692(m), 676(s) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 211.0098 für [C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>FNO<sub>2</sub>S<sup>+</sup>], gef. 211.0097.

**11.4.40 (Z)-5'-fluoro-6'-(methylthio)-[2,3'-biindolinylden]-2',3-dion (99)**

Methanol (45 mL) wurde für 1 h mit Argon durchströmt. Es wurde 1*H*-Indol-3-yl acetat (249 mg, 1,42 mmol, 1 Äq.) und Isatin **98** (300 mg, 1,42 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und für weitere zehn Minuten Argon durch die Lösung geleitet. Es wurde Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (331 mg, 3,12 mmol, 2,2 Äq.) zur Lösung gegeben, die in kurzer Zeit einen Farbumschlag von Orange nach Violett aufwies. Die entstandene Suspension wurde 50 min bei 24 °C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit H<sub>2</sub>O (100 mL) gewaschen, bis ein Indikatorpapier keinen basischen pH mehr anzeigte. Man erhielt Indirubin **99** als tief violetten Feststoff (427 mg, 1,31 mmol, 92 %).

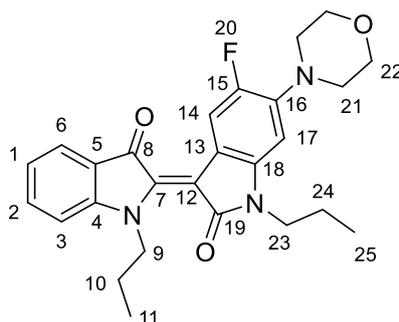
**Smp.:** 300 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,98 (s, 1H, H-N(7)), 10,87 (s, 1H, H-N(17)), 8,54 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, H-C(12)), 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-C(6)), 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-C(2)), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-C(3)), 7,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-C(1)), 6,74 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, H-C(15)), 2,51 (s, 3H, H-C(20)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 188,7 (C(9)), 171,0 (C(18)), 153,60 (d, *J* = 231,2 Hz, C(13)), 152,4 (C(4)), 138,04 (d, *J* = 1,6 Hz, C(10)), 138,03 (d, *J* = 0,9 Hz, C(8)), 137,1 (C(2)), 126,82 (d, *J* = 19,7 Hz, C(14)), 124,4 (C(6)), 121,4 (C(1)), 119,0 (C(5)), 118,55 (d, *J* = 10,2 Hz, C(11)), 113,5 (C(3)), 110,65 (d, *J* = 27,5 Hz, C(12)), 106,57 (d, *J* = 2,7 Hz, C(16)), 106,19 (d, *J* = 3,2 Hz, C(15)), 13,78 (d, *J* = 1,9 Hz, C(20)) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = -122,43 (dd, *J* = 11,6, 6,8 Hz, 2F) ppm; **IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3333(w), 3310(w), 3262(w), 3181(m), 3145(m), 3113(w), 3063(w), 3028(w), 2986(w), 2922(w), 2830(w), 2362(w), 2340(w), 1691(m), 1659(vs), 1624(s), 1612(s), 1592(m), 1582(m), 1483(s), 1462(s), 1435(m), 1425(m), 1398(s), 1330(w), 1323(w), 1304(vs), 1288(m), 1279(s), 1228(s), 1224(s), 1195(m), 1179(s), 1152(s), 1140(vs), 1099(m), 1077(m), 1069(m), 1045(m), 1016(s), 1005(vs), 979(m), 949(m), 938(m), 885(s), 851(m), 817(s), 797(m), 792(m), 777(m), 749(vs), 731(m), 724(m), 709(s), 695(s), 685(s), 672(s) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (EI<sup>+</sup>), [M<sup>+</sup>]: *m/z* ber.: 326.0520 für [C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>], gef. 326.0524.

**11.4.41 (Z)-1,1'-Dipropyl-[2,3'-biindolinylden]-2',3-dion (101)**

Indirubin **94** (523 mg, 1,99 mmol, 1 Äq.) und Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 204 mg, 5,10 mmol, 2,6 Äq.) wurden bei 24 °C in DMF (8 mL) suspendiert und für 15 min gerührt. Es wurde Iodpropan (867 mg, 497 µL, 5,10 mmol, 2,6 Äq) langsam zur Suspension getropft und für 16 h bei 70 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>; *i*Hex/EtOAc 9:1 → 2:1) und anschließend über umkehrphasen HPLC (Machery-Nagel VP 250/21 NUCLEODUR Sphinx RP 5 µm column; Acetonitril/Wasser 65:35 v/v, 13-15 mL/min, 30 °C Säulenofen Temperatur) aufgereinigt. Man erhielt Indirubin **101** als rot/grün dichroid kristallinen Feststoff (236 mg, 0,617 mmol, 31 %).

**R<sub>f</sub>** (SiO<sub>2</sub>, *i*Hex/EtOAc 9:1) = 0,2 ; **Smp.:** 107 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 8,56 (dd, *J* = 12,2, 8,6 Hz, 1H, H-C(11)), 7,73 – 7,67 (m, 1H, H-C(6)), 7,59 (ddd, *J* = 8,6, 7,5, 1,3 Hz, 1H, H-C(2)), 7,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-C(3)), 7,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-C(1)), 6,67 (dd, *J* = 10,4, 6,7 Hz, 1H, H-C(14)), 4,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-C(22)), 3,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-C(19)), 1,76 – 1,61 (m, 4H, H-C(20/23)), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-C(21)), 0,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-C(24)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 189,3 (C(8)), 167,0 (C(16)), 154,6 (C(4)), 151,23 (dd, *J* = 249,4, 14,8 Hz, C(12, 13)), 145,69 (dd, *J* = 236,6, 13,3 Hz, C(12, 13)), 142,5 (C(7)), 139,49 (dd, *J* = 9,1, 1,7 Hz, C(15)), 137,2 (C(2)), 125,3 (C(6)), 123,0 (C(1)), 121,9 (C(5)), 118,37 (dd, *J* = 8,2, 4,0 Hz, C(10)), 114,69 (d, *J* = 22,8 Hz, C(11)), 112,5 (C(3)), 109,3 (C(9)), 97,73 (d, *J* = 23,2 Hz, C(14)), 50,5 (C(22)), 42,3 (C(19)), 21,5 (C(20)), 20,9 (C(23)), 11,7 (C(21)), 11,6 (C(24)) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = -135,12 (dt, *J* = 19,8, 9,6 Hz), -148,48 (ddd, *J* = 19,8, 12,2, 6,7 Hz) ppm; **IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3372(w), 3224(w), 3052(w), 2999(w), 2967(w), 2953(w), 2934(w), 2873(w), 2361(w), 2327(w), 1951(w), 1924(w), 1895(w), 1781(w), 1738(w), 1725(w), 1707(w), 1686(m), 1651(w), 1633(w), 1607(m), 1563(w), 1548(m), 1490(m), 1470(m), 1462(s), 1444(m), 1401(m), 1379(w), 1357(m), 1347(m), 1328(s), 1315(m), 1306(m),

1296(m), 1284(m), 1272(m), 1225(w), 1215(m), 1189(m), 1158(m), 1136(w), 1105(s), 1090(s), 1054(m), 1031(m), 1021(m), 1012(m), 983(m), 948(m), 912(m), 898(m), 880(s), 861(m), 838(m), 829(w), 816(m), 791(s), 773(m), 765(m), 748(vs), 734(m), 715(m), 703(s), 667(w), 659(m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ),  $[\text{M}^+]$ :  $m/z$  ber.: 382,1487 für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2^+]$ , gef. 382,1489.

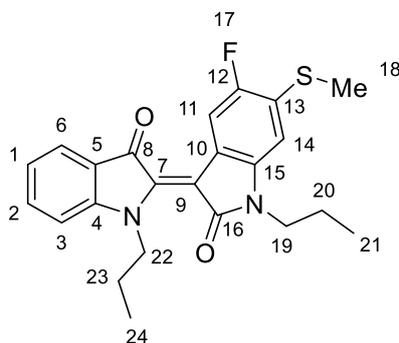
**11.4.42 (Z)-1,1'-Dipropyl-[2,3'-biindolinylden]-2',3-dion (103)**

Indirubin **97** (312 mg, 0,854 mmol, 1 Äq.) und Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 139 mg, 3,48 mmol, 4,0 Äq.) wurden bei 24 °C in DMF (4 mL) suspendiert und für 10 min gerührt. Es wurde Iodpropan (650 mg, 373  $\mu$ L, 3,82 mmol, 4,5 Äq) langsam zur Suspension getropft und für 17 h bei 90 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (5 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>; *i*Hex/EtOAc 9:1  $\rightarrow$  2:1) und anschließend über umkehrphasen HPLC (Machery-Nagel VP 250/21 NUCLEODUR Sphinx RP 5  $\mu$ m column; Acetonitril/Wasser 65:35 v/v, 13-15 mL/min, 30 °C Säulenofen Temperatur) aufgereinigt. Man erhielt Indirubin **103** als blauen kristallinen Feststoff (144 mg, 0,320 mmol, 37 %).

**R<sub>f</sub>** (SiO<sub>2</sub>, *i*Hex/EtOAc 2:1) = 0,33; **Smp.**: 207 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  = 8,40 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H, H-C(11)), 7,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, H-C(6)), 7,60 – 7,51 (m, 1H, H-C(2)), 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-C(3)), 7,05 (td, *J* = 8,0, 7,4, 0,5 Hz, 1H, H-C(1)), 6,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-C(14)), 4,27 – 4,19 (m, 2H, H-C(23)), 3,89 – 3,82 (m, 6H, H-C(19)), 3,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-C(20)), 3,21 – 3,14 (m, 6H, 29, H-C(18)), 1,71 (dq, *J* = 15,0, 7,5 Hz, 2H, H-C(21)), 1,63 (dq, *J* = 14,6, 7,4 Hz, 2H, H-C(24)), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-C(22)), 0,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-C(25)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  = 189,0 (C(8)), 167,5 (C(16)), 154,5 (C(4)), 150,48 (d, *J* = 235,3 Hz, C(12)), 142,01 (d, *J* = 10,5 Hz, C(13)), 140,80 (d, *J* = 0,5 Hz, C(7)), 140,33 (d, *J* = 1,0 Hz, C(15)), 136,7 (C(2)), 125,0 (C(6)), 122,4 (C(1)), 122,1 (C(5)), 115,79 (d, *J* = 10,4 Hz, C(10)), 113,97 (d, *J* = 27,1 Hz, C(11)), 112,4 (C(3)), 111,50 (d, *J* = 3,2 Hz, C(9)), 98,20 (d, *J* = 3,0 Hz, C(14)), 67,4 (C(19)), 51,33 (d, *J* = 4,1 Hz, C(18)), 50,3 (C(23)), 42,0 (C(20)), 21,7 (C(21)), 20,9 (C(24)), 11,8 (C(22)), 11,6 (C(25)) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  -129.84 (dd, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 27) ppm; **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2957(w), 2928(w), 2890(w), 2873(w), 2856(w), 1698(w), 1665(s), 1636(w), 1607(s), 1559(w), 1544(w), 1522(w), 1489(m), 1468(s), 1456(s), 1398(m), 1374(m), 1366(m), 1356(m), 1330(s), 1320(m), 1299(m), 1289(m), 1266(s),

1236(m), 1222(m), 1194(s), 1164(m), 1137(m), 1115(vs), 1093(s), 1077(s), 1068(s), 1042(m), 1029(m), 1016(m), 987(s), 969(m), 952(m), 917(m), 902(m), 886(m), 870(s), 839(s), 802(m), 791(m), 770(m), 754(vs), 733(s), 722(m), 711(s), 690(m), 666(m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ),  $[\text{M}^+]$ :  $m/z$  ber.: 449.2109 für  $[\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3^+]$ , gef. 449.2107.

### 11.4.43 (Z)-5'-fluoro-6'-(methylthio)-1,1'-dipropyl-[2,3'-biindolinylden]-2',3-dion (105)



Indirubin **99** (200 mg, 0,613 mmol, 1 Äq.) und Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 108 mg, 3,68 mmol, 4,4 Äq.) wurden bei 24 °C in DMF (2,5 mL) suspendiert und für 15 min gerührt. Es wurde 1-Iodopropan (625 mg, 359 µL, 3,68 mmol, 6 Äq) langsam zur Suspension getropft und für 16 h bei 90 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl Lösung (2 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. (SiO<sub>2</sub>; *i*Hex/EtOAc 9:1 → 2:1) und anschließend über umkehrphasen HPLC (Machery-Nagel VP 250/21 NUCLEODUR Sphinx RP 5 µm column; Acetonitril/Wasser 65:35 v/v, 13-15 mL/min, 30 °C Säulenofen Temperatur) aufgereinigt. Man erhielt Indirubin **105** als blaue nadelförmige Kristalle (25,2 mg, 61,3 µmol, 10 %).

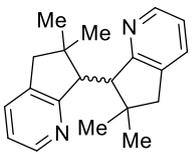
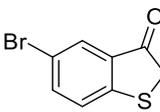
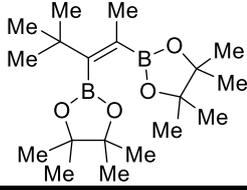
**R<sub>f</sub>** (*i*Hex/EtOAc 9:1) = 0,11; **Smp.:** 117 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, toluene-*d*<sub>8</sub>) δ = 8,89 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, H-C(11)), 7,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-C(6)), 6,96 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, H-C(2)), 6,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-C(1)), 6,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-C(3)), 6,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, H-C(14)), 4,10 – 4,05 (m, 2H, H-C(22)), 3,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, H-C(19)), 2,06 (s, 3H, H-C(18)), 1,56 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-C(23)), 1,46 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H, H-C(20)), 0,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-C(21)), 0,70 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, H-C(24)) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, toluene-*d*<sub>8</sub>) δ = 188,2 (C(8)), 166,8 (C(16)), 156,2 (d, *J* = 234,6 Hz, C(12)), 154,0 (C(4)), 141,7 (d, *J* = 0,8 Hz, C(7)), 139,1 (d, *J* = 1,6 Hz, C(15)), 135,9 (C(2)), 127,2 (d, *J* = 20,3 Hz, C(13)), 124,9 (C(6)), 122,0 (C(1)), 121,7 (C(5)), 121,2 (d, *J* = 9,8 Hz, C(10)), 113,1 (d, *J* = 28,4 Hz, C(11)), 111,4 (C(3)), 109,9 (d, *J* = 3,3 Hz, C(9)), 106,7 (d, *J* = 2,5 Hz, C(14)), 50,3 (C(22)), 41,5 (C(19)), 21,4 (C(20)), 20,9 (C(23)), 15,4 (d, *J* = 3,6 Hz, C(18)), 11,5 (C(21)), 11,4 (C(24)) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, toluene-*d*<sub>8</sub>) δ = -120,23 (dd, *J* = 11,7, 6,2 Hz, 27) ppm; **IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2962(m), 2926(m), 2872(w), 2853(w), 2359(w), 2333(w), 1733(m), 1717(m), 1704(m), 1700(m), 1674(s), 1653(w), 1647(w), 1635(w), 1608(s), 1576(w), 1569(w), 1564(w), 1558(w), 1549(w), 1533(w),

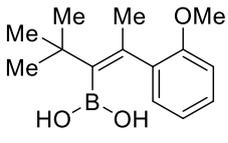
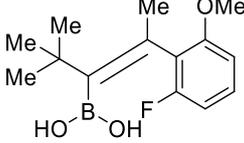
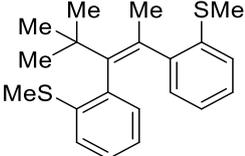
1525(w), 1521(w), 1517(w), 1506(w), 1469(vs), 1433(m), 1404(w), 1378(w), 1355(m), 1346(m), 1324(s), 1299(m), 1243(w), 1211(m), 1193(m), 1171(m), 1156(w), 1138(w), 1121(s), 1090(s), 1082(s), 1059(w), 1047(w), 1029(w), 1014(w), 987(m), 943(w), 875(w), 841(w), 790(w), 774(w), 752(m), 721(w), 706(w), 699(w), 695(w), 668(w), 659(w), 653(w)  $\text{cm}^{-1}$ .

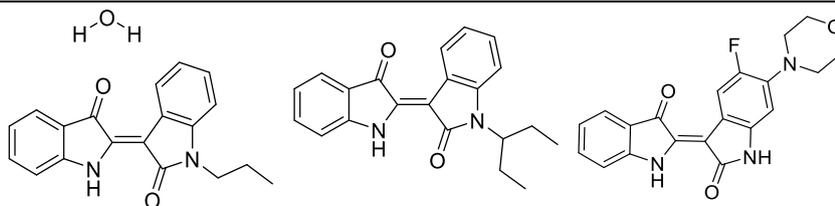
**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ),  $[\text{M}^{*+}]$ :  $m/z$  ber.: 410.1459 für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}^{*+}]$ , gef. 410.1457.



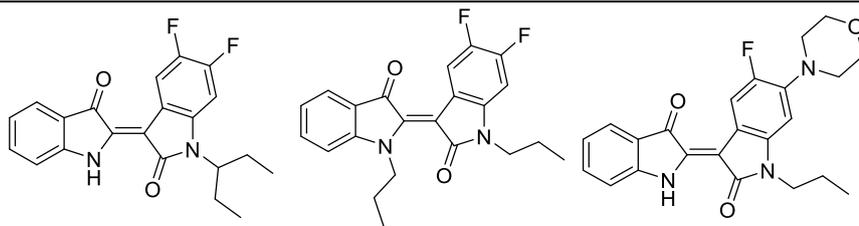
## 12 Kristallstrukturdaten

			
	<b>15</b>	<b>17</b>	<b>59</b>
Summenformel	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> BrOS	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> B <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
<i>M<sub>r</sub></i> /g mol <sup>-1</sup>	292,41	229,09	350,10
Kristallmaße/mm	0,060 × 0,050 × 0,040	0,080 × 0,020 × 0,010	0,100 × 0,020 × 0,020
<i>T</i> /K	103,(2)	293,(2)	108,(2)
Strahlungsart	MoKα	MoKα	MoKα
Diffraktometer	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'
Kristallsystem	orthorhombisch	monoklin	orthorhombisch
Raumgruppe	'P b c n'	'P 1 2 <sub>1</sub> /c 1'	'F d d 2'
<i>a</i> /Å	10,8593(5)	4,1141(2)	18,1501(11)
<i>b</i> /Å	11,5589(5)	17,0403(8)	90,764(5)
<i>c</i> /Å	12,7528(7)	11,2363(5)	10,3100(6)
<i>α</i> /°	90	90	90
<i>β</i> /°	90	90,910(2)	90
<i>γ</i> /°	90	90	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1600,75(13)	787,63(6)	16984,4(17)
<i>Z</i>	4	4	32
Ber, Dichte/g cm <sup>-3</sup>	1,213	1,932	1,095
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	0,071	5,414	0,072
Absorptionskorrektur	Multi-Scan	Multi-Scan	Multi-Scan
Transmissionsfaktor	0,93–1,00	0,6533–0,7457	0,97–1,00
Reichweite			
Gemessene Reflexe	9035	9797	42786
<i>R</i> <sub>int</sub>	0,0424	0,0368	0,0296
mittlere <i>σ</i> ( <i>I</i> )/ <i>I</i>	0,0308	0,0299	0,0242
<i>θ</i> Bereich	3,195–26,370	3,627–28,280	3,040–26,372
Beobachtete Reflexe	1456	1535	8307
<i>x</i> ; <i>y</i> (Gewichtungsschema)	0,0485; 0,6844	0,0199; 0,3551	0,0406; 28,7288
Wasserstoff Verfeinerung	constr	constr	constr
Flack Parameter			0,5 (als perfekter Inversionszwilling verfeinert)
Reflexe in Verfeinerung	1640	1952	8648
Parameter	102	100	475
Einschränkungen	0	0	7
<i>R</i> ( <i>F</i> <sub>obs</sub> )	0,0400	0,0282	0,0400
<i>R</i> <sub>w</sub> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )	0,1029	0,0571	0,0979
<i>S</i>	1,050	1,046	1,066
Verschiebung/Fehler <sub>max</sub>	0,001	0,001	0,001
max Elektronendichte/e Å <sup>-3</sup>	0,294	0,308	0,454
min Elektronendichte/e Å <sup>-3</sup>	-0,192	-0,351	-0,236

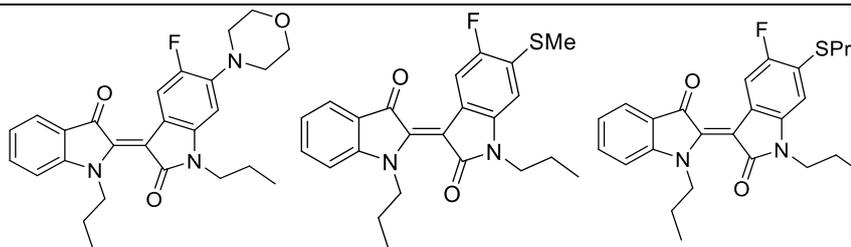
			
	<b>60</b>	<b>65</b>	<b>74</b>
Summenformel	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> BO <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> BFO <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> S <sub>2</sub>
<i>M<sub>r</sub></i> /g mol <sup>-1</sup>	248,12	266,11	342,54
Kristallmaße/mm	0,100 × 0,070 × 0,040	0,090 × 0,060 × 0,040	0,080 × 0,070 × 0,040
<i>T</i> /K	111,(2)	104,(2)	298,(2)
Strahlungsart	MoKα	MoKα	MoKα
Diffraktometer	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'
Kristallsystem	monoklin	monoklin	orthorhombisch
Raumgruppe	'P 1 2 <sub>1</sub> /c 1'	'P 1 2 <sub>1</sub> /c 1'	'P b c a'
<i>a</i> /Å	10,8040(7)	10,7644(3)	8,9074(2)
<i>b</i> /Å	14,4348(9)	14,5365(4)	12,5754(4)
<i>c</i> /Å	9,5064(6)	9,5801(3)	34,0482(11)
<i>α</i> /°	90	90	90
<i>β</i> /°	107,673(2)	107,0050(10)	90
<i>γ</i> /°	90	90	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1412,59(16)	1433,52(7)	3813,88(19)
<i>Z</i>	4	4	8
Ber, Dichte/g cm <sup>-3</sup>	1,167	1,233	1,193
μ/mm <sup>-1</sup>	0,079	0,092	0,277
Absorptionskorrektur	Multi-Scan	Multi-Scan	Multi-Scan
Transmissionsfaktor Reichweite	0,93–1,00	0,93–1,00	0,92–0,99
Gemessene Reflexe	24344	24367	20853
<i>R</i> <sub>int</sub>	0,0486	0,0343	0,0348
mittlere <i>σ</i> ( <i>I</i> )/ <i>I</i>	0,0312	0,0209	0,0249
θ Bereich	3,447–27,485	3,431–27,102	3,047–26,372
Beobachtete Reflexe	2730	2723	3145
<i>x</i> ; <i>y</i> (Gewichtungsschema)	0,0375; 0,5760	0,0478; 1,3362	0,0422; 1,8351
Wasserstoff Verfeinerung	H(C) constr; H(O) refall	H(C) constr; H(O) refall	constr
Flack Parameter			
Reflexe in Verfeinerung	3235	3155	3889
Parameter	176	185	214
Einschränkungen	0	0	0
<i>R</i> ( <i>F</i> <sub>obs</sub> )	0,0392	0,0514	0,0432
<i>R<sub>w</sub></i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )	0,1008	0,1320	0,1088
<i>S</i>	1,049	1,090	1,071
Verschiebung/Fehler <sub>max</sub>	0,001	0,001	0,001
max Elektronendichte/e Å <sup>-3</sup>	0,325	0,481	0,211
min Elektronendichte/e Å <sup>-3</sup>	-0,192	-0,249	-0,187



	<b>82a + H<sub>2</sub>O</b>	<b>82b</b>	<b>97</b>
Summenformel	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
<i>M<sub>r</sub></i> /g mol <sup>-1</sup>	322,35	332,39	365,36
Kristallmaße/mm	0,100 × 0,030 × 0,010	0,110 × 0,080 × 0,050	0,120 × 0,040 × 0,030
<i>T</i> /K	109,(2)	298,(2)	173,(2)
Strahlungsart	MoKα	MoKα	MoKα
Diffraktometer	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'
Kristallsystem	orthorhombisch	monoklin	triklin
Raumgruppe	'P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> '	'P 1 2 <sub>1</sub> /n 1'	'P 1'
<i>a</i> /Å	5,4290(4)	15,7270(7)	10,0411(11)
<i>b</i> /Å	16,1269(10)	11,3010(5)	13,8754(15)
<i>c</i> /Å	17,5328(15)	20,1846(8)	17,712(2)
α/°	90	90	81,437(4)
β/°	90	98,3350(10)	88,041(4)
γ/°	90	90	88,288(4)
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1535,0(2)	3549,5(3)	2438,0(5)
<i>Z</i>	4	8	6
Ber, Dichte/g cm <sup>-3</sup>	1,395	1,244	1,493
μ/mm <sup>-1</sup>	0,095	0,081	0,110
Absorptionskorrektur	Multi-Scan	Multi-Scan	Multi-Scan
Transmissionsfaktor Reichweite	0,93–1,00	0,96–1,00	0,96–1,00
Gemessene Reflexe	9191	56100	43498
<i>R</i> <sub>int</sub>	0,0508	0,0606	0,0586
mittlere σ( <i>I</i> )/ <i>I</i>	0,0607	0,0317	0,0527
θ Bereich	2,645–26,019	2,890–25,350	2,861–27,484
Beobachtete Reflexe	2305	4504	8762
<i>x</i> ; <i>y</i> (Gewichtungsschema)	0,0270; 0,9594	0,0676; 2,1484	0,0452; 1,0755
Wasserstoff Verfeinerung	H(C) constr; H(N;O) refall	constr	mixed
Flack Parameter	0,5 (als perfekter Inversionszwilling verfeinert)		
Reflexe in Verfeinerung	2908	6494	11109
Parameter	230	466	754
Einschränkungen	0	2	0
<i>R</i> ( <i>F</i> <sub>obs</sub> )	0,0496	0,0651	0,0459
<i>R</i> <sub>w</sub> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )	0,1004	0,1797	0,1212
<i>S</i>	1,069	1,073	1,052
Verschiebung/Fehler <sub>max</sub>	0,001	0,001	0,001
max Elektronendichte/e Å <sup>-3</sup>	0,213	0,297	0,291
min Elektronendichte/e Å <sup>-3</sup>	-0,263	-0,334	-0,260



	<b>100</b>	<b>101</b>	<b>102</b>
Summenformel	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
<i>M<sub>r</sub></i> /g mol <sup>-1</sup>	340,32	382,40	407,43
Kristallmaße/mm	0,100 × 0,020 × 0,010	0,100 × 0,060 × 0,020	0,100 × 0,040 × 0,030
<i>T</i> /K	102,(2)	102,(2)	102,(2)
Strahlungsart	MoKα	MoKα	MoKα
Diffraktometer	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'
Kristallsystem	monoklin	triklin	monoklin
Raumgruppe	'C 1 2/c 1'	'P $\bar{1}$ '	'P 1 2 <sub>1</sub> /n 1'
<i>a</i> /Å	21,2300(13)	8,1957(2)	14,3371(9)
<i>b</i> /Å	5,6095(3)	8,4934(2)	8,6755(5)
<i>c</i> /Å	26,9630(18)	13,0168(4)	16,0154(10)
α/°	90	92,3740(10)	90
β/°	111,281(2)	98,9790(10)	103,519(2)
γ/°	90	91,6990(10)	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	2992,1(3)	893,62(4)	1936,8(2)
<i>Z</i>	8	2	4
Ber, Dichte/g cm <sup>-3</sup>	1,511	1,421	1,397
μ/mm <sup>-1</sup>	0,116	0,106	0,100
Absorptionskorrektur	Multi-Scan	Multi-Scan	Multi-Scan
Transmissionsfaktor	0,96–1,00	0,95–1,00	0,97–1,00
Reichweite			
Gemessene Reflexe	14883	15743	37107
<i>R</i> <sub>int</sub>	0,0735	0,0283	0,0464
mittlere σ( <i>I</i> )/ <i>I</i>	0,0548	0,0276	0,0258
θ Bereich	3,148–25,347	2,939–27,103	2,910–27,102
Beobachtete Reflexe	1942	3322	3675
<i>x</i> ; <i>y</i> (Gewichtungsschema)	0,0331; 6,6216	0,0350; 0,4290	0,0437; 0,8997
Wasserstoff Verfeinerung	H(C) constr; H(N) refall	constr	H(C) constr; H(N) refall
Reflexe in Verfeinerung	2670	3939	4271
Parameter	231	255	276
Einschränkungen	0	0	0
<i>R</i> ( <i>F</i> <sub>obs</sub> )	0,0547	0,0383	0,0366
<i>R<sub>w</sub></i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )	0,1123	0,0920	0,0984
<i>S</i>	1,069	1,036	1,044
Verschiebung/Fehler <sub>max</sub>	0,001	0,001	0,001
max Elektronendichte/e Å <sup>-3</sup>	0,229	0,276	0,262
min Elektronendichte/e Å <sup>-3</sup>	-0,305	-0,230	-0,236



	<b>103</b>	<b>105</b>	<b>107</b>
Summenformel	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
$M_r/g\ mol^{-1}$	449,51	410,49	438,54
Kristallmaße/mm	0,070 × 0,050 × 0,020	0,100 × 0,080 × 0,020	0,100 × 0,030 × 0,030
$T/K$	298,(2)	101,(2)	298,(2)
Strahlungsart	MoK $\alpha$	MoK $\alpha$	MoK $\alpha$
Diffraktometer	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'	'Bruker D8 Venture TXS'
Kristallsystem	triklin	monoklin	monoklin
Raumgruppe	'P $\bar{1}$ '	'P 1 2 <sub>1</sub> /c 1'	'P 1 2 <sub>1</sub> /n 1'
$a/\text{\AA}$	8,9128(6)	16,3828(18)	11,294(5)
$b/\text{\AA}$	10,0910(7)	13,0824(15)	7,838(4)
$c/\text{\AA}$	14,4537(9)	9,2298(10)	25,626(10)
$\alpha/^\circ$	71,075(2)	90	90
$\beta/^\circ$	74,067(2)	91,526(4)	90,878(14)
$\gamma/^\circ$	85,605(2)	90	90
$V/\text{\AA}^3$	1182,33(14)	1977,5(4)	2268,2(17)
$Z$	2	4	4
Ber, Dichte/g cm <sup>-3</sup>	1,263	1,379	1,284
$\mu/\text{mm}^{-1}$	0,089	0,196	0,175
Absorptionskorrektur	Multi-Scan	Multi-Scan	Multi-Scan
Transmissionsfaktor	0,95–1,00	0,94–1,00	0,94–0,99
Reichweite			
Gemessene Reflexe	12911	32511	33190
$R_{\text{int}}$	0,0568	0,0368	0,0676
mittlere $\sigma(I)/I$	0,0624	0,0225	0,0355
$\theta$ Bereich	2,950–25,026	2,935–27,095	3,047–25,350
Beobachtete Reflexe	2377	3812	2598
$x, y$ (Gewichtungsschema)	0,1115; 0,6139	0,0284; 1,3868	0,0689; 0,9562
Wasserstoff Verfeinerung	constr	constr	constr
Reflexe in Verfeinerung	4155	4354	4155
Parameter	300	265	303
Einschränkungen	7	0	39
$R(F_{\text{obs}})$	0,0749	0,0358	0,0563
$R_w(F^2)$	0,2297	0,0845	0,1653
$S$	1,027	1,067	1,062
Verschiebung/Fehler <sub>max</sub>	0,001	0,001	0,001
max Elektronendichte/e $\text{\AA}^{-3}$	0,543	0,315	0,201
min Elektronendichte/e $\text{\AA}^{-3}$	-0,290	-0,288	-0,206



## 13 Literaturverzeichnis

- [1] A. Aspect. *Comptes Rendus Phys.* **2017**, 18 (9–10), 498–503.
- [2] M. Prize, A. Recipients. *APS News* **2008**, 17 (5).
- [3] P. Lenard. *Ann. Phys.* **1900**, 307 (6), 359–375.
- [4] W. Hallwachs. *Ann. der Phys. und Chemie* **1888**, 270 (8A), 731–734.
- [5] W. Hallwachs. *Ann. der Phys. und Chemie* **1888**, 269 (2), 301–312.
- [6] H. Hertz. *Ann. der Phys. und Chemie* **1887**, 267 (8), 983–1000.
- [7] A. Einstein. *Ann. Phys.* **1905**, 322 (6), 132–148.
- [8] J. C. Maxwell. *Philos. Trans. R. Soc. London* **1865**, 155 (2986), 459–512.
- [9] Physikalisch-Technische Bundesanstalt. Das neue Internationale Einheitensystem (SI) <https://www.ptb.de/cms/presseaktuelles/broschueren/zum-internationalen-einheitensystem.html> (accessed Jul 9, 2020).
- [10] W. Mäntele, E. Deniz. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2017**, 173, 965–968.
- [11] A. Einstein, L. Infeld. *The Evolution of Physics. the Growth of Ideas from Early Concepts to Relativity and Quanta*; 1938; Vol. 4.
- [12] L. De Broglie. *Comptes rendus* **1923**, 177, 507.
- [13] E. Schrödinger. *Phys. Rev.* **1926**, 28 (6), 1049–1070.
- [14] J. C. Slater. *Phys. Rev.* **1929**, 34 (10), 1293–1322.
- [15] N. BOHR. *Nature* **1921**, 107 (2682), 104–107.
- [16] W. Pauli. *Zeitschrift für Phys.* **1925**, 31 (1), 765–783.
- [17] I. Langmuir. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, 41 (6), 868–934.
- [18] B. Nickel. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61 (1), 198–222.
- [19] G. Brancato, G. Signore, P. Neyroz, D. Polli, G. Cerullo, G. Abbandonato, L. Nucara, V. Barone, F. Beltram, R. Bizzarri. *J. Phys. Chem. B* **2015**, 119 (20), 6144–6154.
- [20] A. P. Demchenko, V. I. Tomin, P.-T. T. Chou. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (21), 13353–13381.
- [21] T. Bach. *Synthesis (Stuttg.)*. **1998**, 1998 (05), 683–703.
- [22] N. Hoffmann. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (3), 1052–1103.
- [23] H.-D. Ilge. *J. Photochem.* **1986**, 33 (3), 333–347.
- [24] R. B. Woodward, R. Hoffmann. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87 (2), 395–397.
- [25] R. B. Woodward, R. Hoffmann. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1969**, 8 (11), 781–853.
- [26] Nobel Prize Outreach AB 2021. The Nobel Prize in Chemistry 1981.
- [27] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu. *J. Chem. Phys.* **1952**, 20 (4), 722–725.
- [28] M.-M. Russew, S. Hecht. *Adv. Mater.* **2010**, 22 (31), 3348–3360.
- [29] F. Kink, M. P. Collado, S. Wiedbrauk, P. Mayer, H. Dube. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23 (26), 6237–6243.

- [30] I. Tochitsky, M. A. Kienzler, E. Isacoff, R. H. Kramer. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (21), 10748–10773.
- [31] J. Franck, E. G. Dymond. *Trans. Faraday Soc.* **1926**, *21* (February), 536.
- [32] E. Condon. *Phys. Rev.* **1926**, *28* (6), 1182–1201.
- [33] E. U. Condon. *Phys. Rev.* **1928**, *32* (6), 858–872.
- [34] T. Förster. *Pure Appl. Chem.* **1970**, *24* (3), 443–450.
- [35] F. Bernardi, M. Olivucci, M. A. Robb. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1997**, *105* (2–3), 365–371.
- [36] S. Hahn, G. Stock. *J. Chem. Phys.* **2002**, *116* (3), 1085–1091.
- [37] J. Buback, M. Kullmann, F. Langhojer, P. Nuernberger, R. Schmidt, F. Würthner, T. Brixner. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (46), 16510–16519.
- [38] S. Alfalah, S. Belz, O. Deeb, M. Leibscher, J. Manz, S. Zilberg. *J. Chem. Phys.* **2009**, *130* (12), 124318.
- [39] M. Nazari, C. D. Bösch, A. Rondi, A. Francés-Monerris, M. Marazzi, E. Lognon, M. Gazzetto, S. M. Langenegger, R. Häner, T. Feurer, A. Monari, A. Cannizzo. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21* (31), 16981–16988.
- [40] J. González-Vázquez, L. González, I. R. Sola, J. Santamaria. *J. Chem. Phys.* **2009**, *131* (10), 104302.
- [41] G. Svaetichin, E. F. MacNichol. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, *74* (2), 385–404.
- [42] S. I. Bibikov, V. P. Skulachev. *FEBS Lett.* **1989**, *243* (2), 303–306.
- [43] J. K. Lanyi. *Annu. Rev. Physiol.* **2004**, *66* (1), 665–688.
- [44] D. Villarón, S. J. Wezenberg. *Angew. Chemie* **2020**, 13292–13302.
- [45] T. Nägele, R. Hoche, W. Zinth, J. Wachtveitl. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *272* (5–6), 489–495.
- [46] A. A. Beharry, G. A. Woolley. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (8), 4422.
- [47] A. A. Beharry, O. Sadvski, G. A. Woolley. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (49), 19684–19687.
- [48] G. S. Kumar, D. C. Neckers. *Chem. Rev.* **1989**, *89* (8), 1915–1925.
- [49] C. Petermayer, H. Dube. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (5), 1153–1163.
- [50] C.-Y. Huang, A. Bonasera, L. Hristov, Y. Garmshausen, B. M. Schmidt, D. Jacquemin, S. Hecht. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (42), 15205–15211.
- [51] L. A. Huber, P. Mayer, H. Dube. *ChemPhotoChem* **2018**, *2* (6), 458–464.
- [52] D. C. Nobre, C. Cunha, A. Porciello, F. Valentini, A. Marrocchi, L. Vaccaro, A. M. Galvão, J. S. S. de Melo. *Dye. Pigment.* **2020**, *176* (January), 108197.
- [53] C. Petermayer, S. Thumser, F. Kink, P. Mayer, H. Dube. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (42), jacs.7b07531.
- [54] T. Cordes, D. Weinrich, S. Kempa, K. Riesselmann, S. Herre, C. Hoppmann, K. Rück-Braun, W. Zinth. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *428* (1–3), 167–173.
- [55] T. Cordes, T. Schadendorf, K. Rück-Braun, W. Zinth. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *455* (4–6), 197–201.

- [56] M. Filatov, M. Paolino, S. K. Min, K. S. Kim. *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, (17) 4995 - 5001.
- [57] S. Malkmus, F. O. Koller, B. Heinz, W. J. Schreier, T. E. Schrader, W. Zinth, C. Schulz, S. Dietrich, K. Rück-Braun, M. Braun. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, 417 (1–3), 266–271.
- [58] F. Strübe, S. Rath, J. Mattay. *European J. Org. Chem.* **2011**, No. 24, 4645–4653.
- [59] D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore. *Chem. Commun.* **2006**, 60 (11), 1169–1178.
- [60] B. Seefeldt, R. Kasper, M. Beining, J. Mattay, J. Arden-Jacob, N. Kemnitzer, K. H. Drexhage, M. Heilemann, M. Sauer. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, 9 (2), 213–220.
- [61] M. Irie, T. Fukaminato, K. Matsuda, S. Kobatake. *Chem. Rev.* **2014**, 114 (24), 12174–12277.
- [62] S. Castellanos, L. Grubert, R. Stöber, S. Hecht. *J. Phys. Chem. C* **2013**, 117 (45), 23529–23538.
- [63] H. Tian, S. Yang. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33 (2), 85.
- [64] M. Irie, K. Sayo. *J. Phys. Chem.* **1992**, 96 (19), 7671–7674.
- [65] M. Di Donato, M. M. Lerch, A. Lapini, A. D. Laurent, A. Iagatti, L. Bussotti, S. P. Ihrig, M. Medved', D. Jacquemin, W. Szymański, W. J. Buma, P. Foggi, B. L. Feringa. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (44), 15596–15599.
- [66] M. M. Lerch, S. J. Wezenberg, W. Szymanski, B. L. Feringa. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138 (20), 6344–6347.
- [67] S. Helmy, S. Oh, F. A. Leibfarth, C. J. Hawker, J. Read de Alaniz. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (23), 11316–11329.
- [68] N. Mallo, P. T. Brown, H. Iranmanesh, T. S. C. MacDonald, M. J. Teusner, J. B. Harper, G. E. Ball, J. E. Beves. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (93), 13576–13579.
- [69] D. B. Konrad, G. Savasci, L. Allmendinger, D. Trauner, C. Ochsenfeld, A. M. Ali. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (14), 6538–6547.
- [70] W.-C. Lin, M.-C. Tsai, R. Rajappa, R. H. Kramer. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (24), 7445–7448.
- [71] *Photochromic Materials: Preparation, Properties and Applications*; Tian, H., Zhang, J., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2016.
- [72] T. Cordes, C. Elsner, T. T. Herzog, C. Hoppmann, T. Schadendorf, W. Summerer, K. Rück-Braun, W. Zinth. *Chem. Phys.* **2009**, 358 (1–2), 103–110.
- [73] T. Loughheed, V. Borisenko, T. Hennig, K. Rück-Braun, G. A. Woolley. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2 (19), 2798–2801.
- [74] S. Kitzig, M. Thilemann, T. Cordes, K. Rück-Braun. *ChemPhysChem* **2016**, 17 (9), 1252–1263.
- [75] E. Goldburt, F. Shvartsman, S. Fishman, V. Krongauz. *Macromolecules* **1984**, 17 (6), 1225–1230.
- [76] L. Florea, D. Diamond, F. Benito-Lopez. *Macromol. Mater. Eng.* **2012**, 297 (12), 1148–1159.
- [77] Q. Luo, H. Cheng, H. Tian. *Polym. Chem.* **2011**, 2 (11), 2435.
- [78] A. Abdollahi, K. Sahandi-Zangabad, H. Roghani-Mamaqani. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, 10 (45), 39279–39292.

- [79] K. Iwaso, Y. Takashima, A. Harada. *Nat. Chem.* **2016**, 8 (6), 625–632.
- [80] C. Li, A. Iscen, L. C. Palmer, G. C. Schatz, S. I. Stupp. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (18), 8447–8453.
- [81] K. Klaue, Y. Garmshausen, S. Hecht. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, 57 (5), 1414–1417.
- [82] M. Irie. *Chem. Rev.* **2000**, 100 (5), 1683–1684.
- [83] L. Gmelin. *Hand-Book of Chemistry: Organic Chemistry, Vol. 6; Organic Compounds Containing Fourteen Atoms of Carbon*; Works of the Cavendish society; Cavendish Society, 1858.
- [84] E. Mitscherlich. *Ann. der Pharm.* **1834**, 12 (2–3), 311–314.
- [85] E. Fischer, O. Hess. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1884**, 17 (1), 559–568.
- [86] H. Decker, H. Felser. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1908**, 41 (2), 2997–3007.
- [87] P. Friedländer. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1906**, 39 (1), 1060–1066.
- [88] N. Nishimura, T. Sueyoshi, H. Yamanaka, E. Imai, S. Yamamoto, S. Hasegawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49 (5), 1381–1387.
- [89] J. E. Zweig, T. A. Ko, J. Huang, T. R. Newhouse. *Tetrahedron* **2019**, 75 (34), 130466.
- [90] T. Cordes, T. Schadendorf, M. Lipp, K. Rück-Braun, W. Zinth. Substitution- and Temperature-Effects on Hemithioindigo Photoisomerization – The Relevance of Energy Barriers; 2009; pp 319–321.
- [91] J. Wang, K. Rueck-Braun. *ChemPhotoChem* **2017**, 1 (11), 493–498.
- [92] B. Maerz, S. Wiedbrauk, S. Oesterling, E. Samoylova, A. Nenov, P. Mayer, R. de Vivie-Riedle, W. Zinth, H. Dube. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, 20 (43), 13984–13992.
- [93] Z. Li, J. Yin, X. Wu, Y. Lin, Q. Zeng, F. Fan, S. H. Liu. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2011**, 218 (2–3), 192–198.
- [94] A. D. Laurent, X. Assfeld, D. Jacquemin, J.-M. André, E. A. Perpète. *Mol. Simul.* **2010**, 36 (1), 74–78.
- [95] M. Frigoli, G. H. Mehl. *Chem. - A Eur. J.* **2004**, 10 (20), 5243–5250.
- [96] Y. Hong, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang. *Chem. Commun.* **2009**, No. 29, 4332.
- [97] Y. Hong, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (11), 5361.
- [98] Y. Chen, J. W. Y. Lam, R. T. K. Kwok, B. Liu, B. Z. Tang. *Mater. Horizons* **2019**, 6 (3), 428–433.
- [99] W. Szymański, J. M. Beierle, H. A. V. Kistemaker, W. A. Velema, B. L. Feringa. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (8), 6114–6178.
- [100] Z. L. Pianowski. *Chem. - A Eur. J.* **2019**, 25 (20), 5128–5144.
- [101] O. Sadowski, A. A. Beharry, F. Zhang, G. A. Woolley. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, 48 (8), 1484–1486.
- [102] M. Zhu, H. Zhou. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (44), 8434–8445.
- [103] C. Özçoban, T. Halbritter, S. Steinwand, L.-M. Herzig, J. Kohl-Landgraf, N. Askari, F. Groher, B. Fürtig, C. Richter, H. Schwalbe, B. Suess, J. Wachtveitl, A. Heckel. *Org. Lett.* **2015**, 17 (6), 1517–1520.
- [104] A. Baeyer. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1879**, 12 (2), 1309–1319.

- [105] A. Baeyer. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1881**, 14 (2), 1741–1746.
- [106] A. Baeyer. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1882**, 15 (1), 50–56.
- [107] A. Baeyer, B. Homolka. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1883**, 16 (2), 2216–2221.
- [108] A. Baeyer. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1882**, 15 (1), 775–787.
- [109] P. Friedländer. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1908**, 41 (1), 772–777.
- [110] A. Baeyer, A. Emmerling. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1870**, 3 (1), 514–517.
- [111] H. Schmidt. *Chemie unserer Zeit* **1997**, 31 (3), 121–128.
- [112] E. Steingruber. Indigo and Indigo Colorants. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2004; Vol. 13837329, pp 264–322.
- [113] S. Yamazaki, A. L. Sobolewski, W. Domcke. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13 (4), 1618–1628.
- [114] T. Kobayashi, P. M. Rentzepis. *J. Chem. Phys.* **1979**, 70 (2), 886.
- [115] V. V. Volkov, R. Chelli, R. Righini, C. C. Perry. *Dye. Pigment.* **2020**, 172 (April 2019), 107761.
- [116] J. Pina, D. Sarmiento, M. Accoto, P. L. Gentili, L. Vaccaro, A. Galvão, J. S. Seixas De Melo. *J. Phys. Chem. B* **2017**, 121 (10), 2308–2318.
- [117] D. A. Rogers, J. D. Margerum, G. M. Wyman. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79 (10), 2464–2468.
- [118] A. Corval, H. P. Trommsdorff. *J. Phys. Chem.* **1989**, 93 (20), 7081–7087.
- [119] A. D. Kirsch, G. M. Wyman. *J. Phys. Chem.* **1975**, 79 (5), 543–544.
- [120] J. Plötner, A. Dreuw. *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113 (43), 11882–11887.
- [121] A. Nenov, T. Cordes, T. T. Herzog, W. Zinth, R. De Vivie-Riedle. *J. Phys. Chem. A* **2010**, 114 (50), 13016–13030.
- [122] F. F. Graupner, T. T. Herzog, F. Rott, S. Oesterling, R. de Vivie-Riedle, T. Cordes, W. Zinth. *Chem. Phys.* **2018**, 515, 614–621.
- [123] S. Wiedbrauk, B. Maerz, E. Samoylova, P. Mayer, W. Zinth, H. Dube. *J. Phys. Chem. Lett.* **2017**, 8 (7), 1585–1592.
- [124] S. Wiedbrauk, B. Maerz, E. Samoylova, A. Reiner, F. Trommer, P. Mayer, W. Zinth, H. Dube. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138 (37), 12219–12227.
- [125] T. Yamaguchi, T. Seki, T. Tamaki, K. Ichimura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65 (3), 649–656.
- [126] S. Herre, T. Schadendorf, I. Ivanov, C. Herrberger, W. Steinle, K. Rück-Braun, R. Preissner, H. Kuhn. *ChemBioChem* **2006**, 7 (7), 1089–1095.
- [127] R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34 (6), 445–455.
- [128] P. D. Boyer. *Annu. Rev. Biochem.* **1997**, 66 (1), 717–749.
- [129] M. Toda. *J. Phys. Soc. Japan* **1958**, 13 (11), 1266–1280.
- [130] The Nobel Prize in Chemistry 2016

- <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2016/summary/>.
- [131] M. Cesario, C. O. Dietrich-Buchecker, J. Guilhem, C. Pascard, J. P. Sauvage. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, No. 5, 244.
- [132] J. P. Sauvage. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31* (10), 611–619.
- [133] P. R. Ashton, C. L. Brown, E. J. T. Chrystal, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, K. P. Parry, D. Philp, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, No. 9, 634.
- [134] J. A. Bravo, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams. *European J. Org. Chem.* **1998**, *1998* (11), 2565–2571.
- [135] N. Koumura, E. M. Geertsema, M. B. van Gelder, A. Meetsma, B. L. Feringa. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (18), 5037–5051.
- [136] N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. a van Delden, N. Harada, B. L. Feringa. *Nature* **1999**, *401* (6749), 152–155.
- [137] J. C. M. Kistemaker, P. Štacko, D. Roke, A. T. Wolters, G. H. Heideman, M. C. Chang, P. Van Der Meulen, J. Visser, E. Otten, B. L. Feringa. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (28).
- [138] R. L. Burwell, R. G. Pearson. *J. Phys. Chem.* **1966**, *70* (1), 300–302.
- [139] M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi, A. Credi. *Angew. Chemie* **2012**, *124* (17), 4299–4302.
- [140] H. Li, C. Cheng, P. R. McGonigal, A. C. Fahrenbach, M. Frasconi, W.-G. Liu, Z. Zhu, Y. Zhao, C. Ke, J. Lei, R. M. Young, S. M. Dyar, D. T. Co, Y.-W. Yang, Y. Y. Botros, W. A. Goddard, M. R. Wasielewski, R. D. Astumian, J. F. Stoddart. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (49), 18609–18620.
- [141] V. Serreli, C.-F. Lee, E. R. Kay, D. A. Leigh. *Nature* **2007**, *445* (7127), 523–527.
- [142] M. Alvarez-Pérez, S. M. Goldup, D. A. Leigh, A. M. Z. Slawin. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (6), 1836–1838.
- [143] A. Carlone, S. M. Goldup, N. Lebrasseur, D. A. Leigh, A. Wilson. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (20), 8321–8323.
- [144] M. N. Chatterjee, E. R. Kay, D. A. Leigh. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (12), 4058–4073.
- [145] D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Dehez, F. Zerbetto. *Nature* **2003**, *424* (6945), 174–179.
- [146] J. V Hernández, E. R. Kay, D. a Leigh. *Science* **2004**, *306* (NOVEMBER), 1532–1537.
- [147] M. R. Wilson, J. Solà, A. Carlone, S. M. Goldup, N. Lebrasseur, D. A. Leigh. *Nature* **2016**, *534* (7606), 235–240.
- [148] B. O'Regan, M. Grätzel. *Nature* **1991**, *353* (6346), 737–740.
- [149] M. Guentner, M. Schildhauer, S. Thumser, P. Mayer, D. Stephenson, P. J. Mayer, H. Dube. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8406.
- [150] L. Köttner, M. Schildhauer, S. Wiedbrauk, P. Mayer, H. Dube. *Chem. – A Eur. J.* **2020**, chem.202002176.
- [151] R. Wilcken, M. Schildhauer, F. Rott, L. A. Huber, M. Guentner, S. Thumser, K. Hoffmann, S. Oesterling, R. de Vivie-Riedle, E. Riedle, H. Dube. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (15), 5311–5318.
- [152] D. Roke, M. Sen, W. Danowski, S. J. Wezenberg, B. L. Feringa. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (18), 7622–7627.

- [153] A. Faulkner, T. Van Leeuwen, B. L. Feringa, S. J. Wezenberg. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (41), 13597–13603.
- [154] D. Roke, C. Stuckhardt, W. Danowski, S. J. Wezenberg, B. L. Feringa. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (33), 10515–10519.
- [155] D.-H. Qu, B. L. Feringa. *Angew. Chemie* **2010**, *122* (6), 1125–1128.
- [156] B. Oruganti, C. Fang, B. Durbeej. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17* (33), 21740–21751.
- [157] B. Oruganti, B. Durbeej. *J. Mol. Model.* **2016**, *22* (9), 38–41.
- [158] B. Oruganti, J. Wang, B. Durbeej. *Org. Lett.* **2017**, *19* (18).
- [159] B. Oruganti, J. Wang, B. Durbeej. *Int. J. Quantum Chem.* **2018**, *118* (1), 1–16.
- [160] J. Wang, B. Durbeej. *Comput. Theor. Chem.* **2019**, *1148* (December 2018), 27–32.
- [161] A. Nikiforov, J. A. Gamez, W. Thiel, M. Filatov. *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7* (1), 105–110.
- [162] T. van Leeuwen, W. Danowski, S. F. Pizzolato, P. Štacko, S. J. Wezenberg, B. L. Feringa. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (1), 81–84.
- [163] S. J. Wezenberg, K.-Y. Y. Chen, B. L. Feringa. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (39), 11457–11461.
- [164] M. Vlatković, B. L. Feringa, S. J. Wezenberg. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55* (3), 1001–1004.
- [165] M. M. Pollard, A. Meetsma, B. L. Feringa. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (3), 507–512.
- [166] T. Van Leeuwen, J. Pol, D. Roke, S. J. Wezenberg, B. L. Feringa. *Org. Lett.* **2017**, *19* (6), 1402–1405.
- [167] R. A. van Delden, N. Koumura, A. Schoevaars, A. Meetsma, B. L. Feringa. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1* (1), 33–35.
- [168] J. E. Huheey, E. A. Keiter, R. L. Keiter, O. K. Medhi. *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*; Pearson Education India, 2006.
- [169] H. Lodish, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira, D. Baltimore, J. Darnell. *Natl. Cent. Biotechnol. Information, Bookshelf* **2000**, *9*.
- [170] J. D. Van der Waals. *Over de Continuïteit van Den Gas-En Vloeïstoestand*; Sijthoff, 1873; Vol. 1.
- [171] R. Eisenschitz, F. London. *Zeitschrift für Phys.* **1930**, *60* (7–8), 491–527.
- [172] G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimagi, G. Resnati, G. Terraneo. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (4), 2478–2601.
- [173] L. C. Gilday, S. W. Robinson, T. A. Barendt, M. J. Langton, B. R. Mullaney, P. D. Beer. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 7118–7195.
- [174] J. D. WATSON, F. H. C. CRICK. *Nature* **1953**, *171* (4356), 737–738.
- [175] J. Donohue, K. N. Trueblood. *J. Mol. Biol.* **1960**, *2* (6), 363–371.
- [176] P. Yakovchuk. *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34* (2), 564–574.
- [177] E. N. Nikolova, H. Zhou, F. L. Gottardo, H. S. Alvey, I. J. Kimsey, H. M. Al-Hashimi. *Biopolymers* **2013**, *99* (12), n/a-n/a.

- [178] L. Pauling, R. B. Corey, H. R. Branson. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1951**, 37 (4), 205–211.
- [179] S. Khonsary. *Surg. Neurol. Int.* **2017**, 8 (1), 930–937.
- [180] C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff. *Angew. Chemie* **1972**, 84 (1), 16–26.
- [181] C. J. Pedersen. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89 (26), 7017–7036.
- [182] P. H. Smith, M. E. Barr, J. R. Brainard, D. K. Ford, H. Freiser, S. Muralidharan, S. D. Reilly, R. R. Ryan, L. A. Silks, W. hua Yu. *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (27), 7939–7941.
- [183] H. Plenio, R. Diodone. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 492 (1), 73–80.
- [184] M. Kołodziejcki, A. R. Stefankiewicz, J.-M. Lehn. *Chem. Sci.* **2019**, 10 (6), 1836–1843.
- [185] D. J. Cram, I. B. Dicker, C. B. Knobler, K. N. Trueblood. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (24), 6828–6830.
- [186] T. Kaneda, S. Umeda, H. Tanigawa, S. Misumi, Y. Kai, H. Morii, K. Miki, N. Kasai. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (16), 4802–4803.
- [187] D. J. Cram, G. M. Lein. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (12), 3657–3668.
- [188] G. Ulrich, R. Ziessel, I. Manet, M. Guardigli, N. Sabbatini, F. Fraternali, G. Wipff. *Chem. - A Eur. J.* **1997**, 3 (11), 1815–1822.
- [189] L. O. Abouderbala, W. J. Belcher, M. G. Boutelle, P. J. Cragg, J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, 99 (8), 5001–5006.
- [190] D. Diamond. *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, 19 (1–4), 149–166.
- [191] L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36 (2), 254–266.
- [192] J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.-J. Kim, K. Kim. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36 (8), 621–630.
- [193] W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103 (24), 7367–7368.
- [194] J. M. Lehn. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11 (2), 49–57.
- [195] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101 (22), 6752–6754.
- [196] J. Gabard, A. Collet. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, No. 21, 1137.
- [197] A. Collet, J.-P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill. *Cyclotrimeratrylenes and Cryptophanes: Their Synthesis and Applications to Host-Guest Chemistry and to the Design of New Materials*; 1993; pp 103–129.
- [198] A. Collet. *Tetrahedron* **1987**, 43 (24), 5725–5759.
- [199] R. D. Hancock, F. Marsicano. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1976**, No. 12, 1096.
- [200] R. D. Hancock, A. E. Martell. *Comments Inorg. Chem.* **1988**, 6 (5–6), 237–284.
- [201] S. C. Zimmerman. Rigid Molecular Tweezers as Hosts for the Complexation of Neutral Guests. In *Supramolecular Chemistry I — Directed Synthesis and Molecular Recognition*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2007; Vol. 165, pp 71–102.
- [202] D. B. Smithrud, F. Diederich. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (1), 339–343.
- [203] S. Shinkai, T. Nakaji, T. Ogawa, K. Shigematsu, O. Manabe. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103 (1), 111–115.
- [204] T. Shimasaki, S. I. Kato, K. Ideta, K. Goto, T. Shinmyozu. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (4),

- 1073–1087.
- [205] F. Würthner, J. Rebek. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, *34* (4), 446–448.
- [206] R. Kannappan, C. Bucher, E. Saint-Aman, J.-C. Moutet, A. Milet, M. Oltean, E. Métaý, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, C. Chaix. *New J. Chem.* **2010**, *34* (7), 1373.
- [207] H. Huang, L. Mu, J. He, J. P. Cheng. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (20), 7605–7611.
- [208] S. G. Tajc, B. L. Miller. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (8), 2532–2533.
- [209] N. Busschaert, R. B. P. Elmes, D. D. Czech, X. Wu, I. L. Kirby, E. M. Peck, K. D. Hendzel, S. K. Shaw, B. Chan, B. D. Smith, K. A. Jolliffe, P. A. Gale. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (9), 3617–3626.
- [210] K. M. Bąk, M. J. Chmielewski. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (19), 4077–4080.
- [211] S. J. Wezenberg, B. L. Feringa. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 1984.
- [212] S. J. Wezenberg, B. L. Feringa. *Org. Lett.* **2017**, *19* (2), 324–327.
- [213] J. Jong, B. L. Feringa, S. J. Wezenberg. *ChemPhysChem* **2019**, *20* (24), 3306–3310.
- [214] M. Guentner, E. Uhl, P. Mayer, H. Dube. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (46), 16433–16436.
- [215] B. J. Lynch, P. L. Fast, M. Harris, D. G. Truhlar. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104* (21), 4811–4815.
- [216] D. Flaig, M. Maurer, M. Hanni, K. Braunger, L. Kick, M. Thubauville, C. Ochsenfeld. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10* (2), 572–578.
- [217] R. Car. *Nat. Chem.* **2016**, *8* (9), 820–821.
- [218] S. Hammes-Schiffer. *Science (80-. )*. **2017**, *355* (6320), 28–29.
- [219] L. A. Huber, K. Hoffmann, S. Thumser, N. Böcher, P. Mayer, H. Dube. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56* (46), 14536–14539.
- [220] E. Uhl, S. Thumser, P. Mayer, H. Dube. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (34), 11064–11068.
- [221] Q. Li, H. Qian, B. Shao, R. P. Hughes, I. Aprahamian. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (37), 11829–11835.
- [222] J. A. Pople. *J. Chem. Phys.* **1956**, *24* (5), 1111–1111.
- [223] J. A. Pople. *Mol. Phys.* **1958**, *1* (2), 175–180.
- [224] C. W. Haigh, R. B. Mallion. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1979**, *13* (4), 303–344.
- [225] C. S. Wannere, P. von R. Schleyer. *Org. Lett.* **2003**, *5* (5), 605–608.
- [226] S. Wiedbrauk, T. Bartelmann, S. Thumser, P. Mayer, H. Dube. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 1456.
- [227] J. Antony, R. Sure, S. Grimme. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (10), 1764–1774.
- [228] S. Grimme. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (32), 9955–9964.
- [229] C. Pereira, S. Salgado, F. Rizzo-Aguiar, X. Garcia-Mera, J. Rodríguez-Borges. *Synlett* **2013**, *24* (7), 837–838.
- [230] M. Schildhauer, F. Rott, S. Thumser, P. Mayer, R. de Vivie-Riedle, H. Dube. *ChemPhotoChem* **2019**, *3* (6), 365–371.
- [231] E. Uhl, S. Thumser, P. Mayer, H. Dube. *Angew. Chemie* **2018**, *130* (34), 11231–11235.

- [232] A. B. Kanj, A. Chandresh, A. Gerwien, S. Grosjean, S. Bräse, Y. Wang, H. Dube, L. Heinke. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (5), 1404–1410.
- [233] K. Hoffmann, P. Mayer, H. Dube. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (7), 1979–1983.
- [234] E. Uhl, P. Mayer, H. Dube. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59* (14), 5730–5737.
- [235] D. Roke, C. Stuckhardt, W. Danowski, S. J. Wezenberg, B. L. Feringa. *Angew. Chemie* **2018**, *130* (33), 10675–10679.
- [236] J. Vicario, M. Walko, A. Meetsma, B. L. Feringa. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (15), 5127–5135.
- [237] C. Wickstrand, R. Dods, A. Royant, R. Neutze. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* **2015**, *1850* (3), 536–553.
- [238] R. Schoenlein, L. Peteanu, R. Mathies, C. Shank. *Science (80-. )*. **1991**, *254* (5030), 412–415.
- [239] H. Kandori, Y. Shichida, T. Yoshizawa. *Biochem.* **2001**, *66* (11), 1197–1209.
- [240] T. Vreven, F. Bernardi, M. Garavelli, M. Olivucci, M. A. Robb, H. B. Schlegel. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (51), 12687–12688.
- [241] A. E. Asato, M. Denny, R. S. H. Liu. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (16), 5032–5033.
- [242] T. Yoshizawa, Y. Shichida, S. Matuoka. *Vision Res.* **1984**, *24* (11), 1455–1463.
- [243] R. S. H. Liu, G. S. Hammond. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2003**, *2* (8), 835.
- [244] M. Ishiguro. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (3), 444–451.
- [245] R. S. H. Liu, D. T. Browne. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19* (2), 42–48.
- [246] R. S. Liu, A. E. Asato. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, *82* (2), 259–263.
- [247] R. S. H. Liu, D. Mead, A. E. Asato. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (7), 6609–6614.
- [248] A. Gerwien, M. Schildhauer, S. Thumser, P. Mayer, H. Dube. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 2510.
- [249] G. Wittig, U. Schöllkopf. *Chem. Ber.* **1954**, *87* (9), 1318–1330.
- [250] G. Wittig, W. Haag. *Chem. Ber.* **1955**, *88* (11), 1654–1666.
- [251] D. J. Peterson. *J. Org. Chem.* **1968**, *33* (2), 780–784.
- [252] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel. *Chem. Ber.* **1958**, *91* (1), 61–63.
- [253] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (7), 1733–1738.
- [254] W. S. Wadsworth. Synthetic Applications of Phosphoryl-Stabilized Anions. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1977; pp 73–253.
- [255] J. E. McMurry, M. P. Fleming. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (14), 4708–4709.
- [256] D. H. R. Barton, B. J. Willis. *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1970**, No. 19, 1225.
- [257] R. M. Kellogg, S. Wassenaar. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11* (23), 1987–1990.
- [258] N. Harada, N. Koumura, B. L. Feringa. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (31), 7256–7264.
- [259] R. S. Varma, D. Kumar. *Org. Lett.* **1999**, *1* (5), 697–700.
- [260] T. J. Curphey. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (18), 6461–6473.
- [261] V. Polshettiwar, M. Nivsarkar, D. Paradashani, M. P. Kaushik. *J. Chem. Res.* **2004**, No. 7, 474–476.

- [262] C. Zhou, R. C. Larock. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (10), 3765–3777.
- [263] W. D. Miller, A. H. Fray, J. T. Quatroche, C. D. Sturgill. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11* (3), 359–364.
- [264] H. Yoshida, S. Kawashima, Y. Takemoto, K. Okada, J. Ohshita, K. Takaki. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (1), 235–238.
- [265] P. A. Cox, M. Reid, A. G. Leach, A. D. Campbell, E. J. King, G. C. Lloyd-Jones. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (37), 13156–13165.
- [266] H. C. Reich. Hans Reich's Collection. Bordwell pKa Table. <https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/> (accessed Mar 19, 2021).
- [267] J. P. Wagner, P. R. Schreiner. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (42), 12274–12296.
- [268] S. Rösel, H. Quanz, C. Logemann, J. Becker, E. Mossou, L. Cañadillas-Delgado, E. Caldeweyher, S. Grimme, P. R. Schreiner. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (22), 7428–7431.
- [269] S. Rösel, C. Balestrieri, P. R. Schreiner. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (1), 405–410.
- [270] E. Carrascosa, C. Petermayer, M. S. Scholz, J. N. Bull, H. Dube, E. J. Bieske. *ChemPhysChem* **2020**, *21* (7), 680–685.
- [271] C. Petermayer, H. Dube. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (42), 13558–13561.
- [272] E. Wille, W. Lüttke. *Chem. Ber.* **1973**, *106* (10), 3240–3257.
- [273] C. Wang, J. Yan, M. Du, J. A. Burlison, C. Li, Y. Sun, D. Zhao, J. Liu. *Tetrahedron* **2017**, *73* (19), 2780–2785.
- [274] T. Bartelmann, F. Gnannt, M. Zitzmann, P. Mayer, H. Dube. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (10), 3651–3659.
- [275] and D. J. F. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ort. *Gaussian 09, Revision A.02*.
- [276] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox. *Gaussian 16 {R}evision {C}.01*. 2016.
- [277] R. Dennington, T. A. Keith, J. M. Millam, S. Inc., S. Mission, KS. *GaussView Version 5.0.8*. 2016.
- [278] R. Dennington, T. A. Keith, J. M. Millam. *GaussView Version 6*. 2019.
- [279] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72* (1), 650–654.
- [280] T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. V. R. Schleyer. *J. Comput. Chem.* **1983**,

- 4 (3), 294–301.
- [281] M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley. *J. Chem. Phys.* **1984**, 80 (7), 3265–3269.
- [282] P. L. Fast, M. L. Sánchez, D. G. Truhlar. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, 306 (5–6), 407–410.
- [283] B. J. Lynch, Y. Zhao, D. G. Truhlar. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107 (9), 1384–1388.
- [284] L. A. Curtiss, K. Raghavachari, P. C. Redfern, V. Rassolov, J. A. Pople. *J. Chem. Phys.* **1998**, 109 (18), 7764–7776.
- [285] A. D. McLean, G. S. Chandler. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72 (10), 5639–5648.
- [286] Basis Set Download <https://comp.chem.umn.edu/basissets/basis.cgi> (accessed Aug 27, 2021).
- [287] G. R. Fulmer, A. J. M. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg. *Organometallics* **2010**, 29 (9), 2176–2179.
- [288] P. Job. *Ann. der Phys. und Chemie* **1928**, 9, 113–203.
- [289] D. Brynn Hibbert, P. Thordarson. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (87), 12792–12805.
- [290] Supramolecular.org - Bind Fit <http://supramolecular.org>.
- [291] U. Megerle, R. Lechner, B. König, E. Riedle. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, 9 (10), 1400.
- [292] C. A. D. Sousa, I. E. Sampaio-Dias, F. Rizzo-Aguiar, X. Garcia-Mera, J. E. Rodríguez-Borges. *RSC Adv.* **2015**, 5 (126), 104509–104515.
- [293] J. Agramunt, L. Saltor, E. Pedroso, A. Grandas. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (47), 9185–9190.
- [294] Q. Zhou, W. Meng, X. Feng, H. Du, J. Yang. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61 (3), 151394.
- [295] Y. R. Bhorge, C.-T. Chang, S.-H. Chang, T.-H. Yan. *European J. Org. Chem.* **2012**, 2012 (25), 4805–4810.
- [296] M. Shimizu, M. Schelper, I. Nagao, K. Shimono, T. Kurahashi, T. Hiyama. *Chem. Lett.* **2006**, 35 (11), 1222–1223.
- [297] C. Klöck, X. Jin, K. Choi, C. Khosla, P. B. Madrid, A. Spencer, B. C. Raimundo, P. Boardman, G. Lanza, J. H. Griffin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21 (9), 2692–2696.
- [298] H. de Diesbach, F.-X. Wiederkehr. *Helv. Chim. Acta* **1945**, 28 (1), 690–700.
- [299] J. C. Antilla, A. Klapars, S. L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (39), 11684–11688.
- [300] K. Swapna, S. N. Murthy, Y. V. D. Nageswar. *European J. Org. Chem.* **2010**, 2010 (34), 6678–6684.
- [301] J. F. Hartwig, M. Kawatsura, S. I. Hauck, K. H. Shaughnessy, L. M. Alcazar-Roman. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (15), 5575–5580.
- [302] T. Che, S.-B. Chen, J.-L. Tu, B. Wang, Y.-Q. Wang, Y. Zhang, J. Wang, Z.-Q. Wang, Z.-P. Zhang, T.-M. Ou, Y. Zhao, J.-H. Tan, Z.-S. Huang. *J. Med. Chem.* **2018**, 61 (8), 3436–3453.
- [303] R. Wilcken, L. Huber, K. Grill, M. Guentner, M. Schildhauer, S. Thumser, E. Riedle\*, H. Dube\*, *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 13507–13512.
- [304] A. Warshel, *Nature* **1976**, 260, 679–683.