Polyaza[7]helicene als Photokatalysatoren
&
Untersuchung der Albuminbindung kleiner Moleküle und der damit verbundenen Verlängerung der Plasmahalbwertszeit



Dissertation
zur Erlangung des Grades

„DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN“
im Promotionsfach Chemie
am Fachbereich Chemie, Pharmazie, Geographie und Geowissenschaften der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von
Johannes Jörg Rocker
geboren in Mainz

Mainz, 2023

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2018 bis März 2023 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Till Opatz im Department Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und in Kooperation mit der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Industriepark Frankfurt-Höchst unter Betreuung von [redacted] angefertigt.

-D77-

Dekanin:	Prof. Dr. Eva Rentschler
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Till Opatz
2. Berichterstatter:	[redacted]
Prüfungsvorsitzender:	[redacted]
Datum der mündlichen Prüfung:	21.11.2023

Für meine Familie

DER MENSCH MUSS BEI DEM GLAUBEN VERHARREN, DASS DAS UNBEGREIFLICHE BEGREIFLICH SEI: ER WÜRDE SONST NICHT FORSCHEN.

- Johann Wolfgang von Goethe

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Dabei wurden nur Quellen und Hilfsmittel verwendet, die in der Arbeit angegeben sind. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut wurden eindeutig als solches kenntlich gemacht.

Johannes Rocker

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung III
Abstract V
Bemerkungen VII
Abkürzungsverzeichnis IX
1 Einleitung 1
1.1 Helicale Chiralität 1
1.2 Racemisierung von Helicenen 2
1.3 Photophysikalische und photochemische Grundlagen 4
1.3.1 Elektronische Struktur von Molekülen 4
1.3.2 Jabłoński-Diagramm und photophysikalische Prozesse 5
1.3.3 Zirkulardichroismus und Zirkular Polarisierte Lumineszenz 7
1.3.4 Intermolekulare Prozesse 8
1.4 Photoredoxkatalyse 12
1.5 Asymmetrische Photokatalyse 19
1.6 Humanes Serumalbumin (HSA) 22
1.6.1 Struktur und Zusammensetzung von HSA 23
1.6.2 Bindung von Liganden an HSA 25
2 Allgemeiner Teil 29
2.1 Polyaza[7]helicene als Photokatalysatoren 29
2.1.1 Zielsetzung 29
2.1.2 Synthese und Charakterisierung von AzaH 31
2.1.3 Photoredoxkatalyse mit AzaH 40
2.1.4 Mechanistische Untersuchungen des Azahelicen-Katalysators 48
2.1.5 Energietransferkatalyse mit AzaH 60
2.1.6 Generierung von $^1O_2$ & Versuche zum Nachweis von O_2^- 70
2.1.7 Substituierte Tetraaza[7]helicene 71
2.1.8 Anwendung als chiraler Katalysator 98
2.1.9 Ausblick 102
2.2 Supramolekulare Dimerisierung von Sulfasalazin-Boronsäure-Derivaten zu Makrozyklen 106

2.2.1 Zielsetzung ... 106
2.2.2 Synthese der Boronsäuren ... 108
2.2.3 Zusammenfassung und Ausblick ... 115
2.3 Albuminbindung von Sulfasalazinderivaten und Exendin-4-Konjugaten ... 117
2.3.1 Zielsetzung ... 117
2.3.2 Validierung des Kompetitionsassays ... 118
2.3.3 Bindungsstudien zu SSA-Analoga ... 123
2.3.4 Albuminbindende Exendine ... 141
2.3.5 Zusammenfassung und Ausblick ... 153
3 Experimenteller Teil ... 157
3.1 Material und Methoden ... 157
3.2 Synthesen ... 167
3.2.1 Polyaza[7]helicene als Photokatalysatoren ... 167
3.2.2 Dimerisierung von Sulfasalazin-Boronsäure-Derivaten ... 216
3.2.3 Sulfasalazinderivate ... 237
3.2.4 Farbstoffe & Linker ... 254
4 Literaturverzeichnis ... 261
5 Anhang ... 271
5.1 Abbildungen zusätzlicher Löschexperimente ... 271
5.2 Kristallstrukturanalyen ... 272
5.3 Spektren zu SSA-Analoga-Bibliotheksverbindungen ... 278
5.4 Kompetitionsexperimente P1–P5 ... 290
5.5 NMR-Spektren ... 293
5.5.1 Polyaza[7]helicene als Photokatalysatoren ... 293
5.5.2 Dimerisierung von Sulfasalazin-Boronsäure-Derivaten ... 373
5.5.3 Sulfasalazinderivate ... 406
5.5.4 Farbstoffe & Linker ... 432
5.6 Lebenslauf ... 440
5.7 Danksagung ... 442

Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation beschreibt die Synthese, Charakterisierung und Anwendung einer Reihe von Polyaza[7]helicenen als Photoredox- und Energietransferkatalysatoren, die als nachhaltige Alternative zu metallbasierten Katalysatoren dienen können. Ausgehend von *p*-Phenylendiamin und 2-Chlorchinolin wurde zunächst eine effiziente chromatographiefreie Synthese der Stammverbindung entwickelt und diese nach Charakterisierung erfolgreich in zwei Multikomponenten-Photoredoxreaktionen eingesetzt: Die Sulfonylierung/Arylierung von Styrolen durch Sulfinate und Cyanopyridine sowie die Sulfonylierung/Aminierung durch Sulfinate und Benzylidenanilin. Neben Versuchen zur Generierung von Singulettsauerstoff und Superoxid wurden weitere Einsatzmöglichkeiten als Triplett-Triplett-Energietransferkatalysator in literaturbekannten Reaktionen getestet. Ausgehend von substituierten 2-Chlorchinolinen wurden fünf weitere substituierte Polyaza[7]helicene synthetisiert und charakterisiert. Ihre Anwendbarkeit als Photoredoxkatalysatoren wurde in den gleichen zwei Multikomponentenreaktionen erprobt. Weiterhin wurde eine Trennung der Enantiomere der helical-chiralen Verbindungen durchgeführt und ihre chiroptischen Eigenschaften untersucht. Auch die Verwendung als enantioselektiver Katalysator wurde getestet.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Albuminbindung kleiner Moleküle und deren Einfluss auf die Verlängerung der Plasmahalbwertszeit untersucht. Auf Basis von Sulfasalazin sollte durch die Synthese bestimmter Strukturanaloga und unter der Verwendung strukturell ähnlicher Verbindungen aus der Substanzbibliothek der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH eine Struktur-Affinitäts-Beziehung für die Bindung von Sulfasalazin an humanes Serumalbumin erstellt werden. Dazu wurden Fluoreszenzkompetitionsexperimente mit verschiedenen Fluorophoren durchgeführt, die in drei verschiedenen Bindetaschen des humanen Serumalbumins binden. Auch sollten die Bindungsstellen und die Albuminaffinitäten verschiedener hochaffiner Albuminbinder aus der Substanzbibliothek von Sanofi Frankfurt sowie von Peptidkonjugaten ebendieser Albuminbinder mit einer Exendin-4-Variante untersucht werden. Hierzu wurden neben Fluoreszenzkompetitionsexperimenten auch kinetische Untersuchungen der Bindung an Albumin mithilfe des DRX^2-Bioanalysators durchgeführt. Zusätzlich zu humanem Serumalbumin sollten auch Experimente mit Maus-Serumalbumin durchgeführt werden, um die Bindungseigenschaften der untersuchten Binder und Peptidkonjugate an beiden Proteinen vergleichen zu können.

Abstract

This dissertation describes the synthesis, characterization and application of a series of polyaza[7]helicenes as photoredox and energy transfer catalysts that can serve as sustainable alternatives to metal-based catalysts. First, starting from *p*-phenylenediamine and 2-chloroquinoline, an efficient chromatography-free synthesis of the parent compound was developed and, after characterization, it was successfully used in two multicomponent photoredox reactions: The sulfonylation/arylation of styrenes using sulfinates and cyanopyridines and the sulfonylation/amination using sulfinates and benzylideneaniline. In addition to experiments on the generation of singlet oxygen and superoxide, further applications as a triplet-triplet energy transfer catalyst in reactions known from the literature were tested. Starting from substituted 2-chloroquinolines, five substituted polyaza[7]helicenes were synthesized and characterized. Their applicability as photoredox catalysts was tested in the same two multicomponent reactions. Further, a separation of the enantiomers of the helical-chiral compounds and an investigation of the chiroptic properties were carried out. The use as an enantioselective catalyst was also tested.

In the second part of the work, the albumin binding of small molecules and its influence on the extension of the plasma half-life was investigated. Based on sulfasalazine, a structure-affinity relationship for the binding of sulfasalazine to human serum albumin was to be established by synthesizing certain structural analogues and using structurally similar compounds from the substance library of Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. For this purpose, fluorescence competition experiments were performed with various fluorophores binding in three different binding pockets of human serum albumin. Also, the binding sites and albumin affinities of different high-affinity albumin binders from the substance library of Sanofi Frankfurt as well as peptide conjugates of those albumin binders with an exendin-4 variant were to be investigated. For this purpose, in addition to fluorescence competition experiments, kinetic studies of binding to albumin were performed using the DRX2 bioanalyzer. In addition to human serum albumin, experiments with mouse serum albumin should be performed to compare the binding properties of the investigated binders and peptide conjugates to both proteins.

Bemerkungen

Beiträge weiterer Personen

Im Rahmen seiner Bachelorarbeit (12 Wochen) arbeitete [redacted] an der Synthese und Charakterisierung der substituierten Azahelicene. [redacted] führte in ihrer Bachelorarbeit (12 Wochen) die Trennung der Enantiomere der Azahelicene durch und untersuchte ihre photoredoxkatalytischen Eigenschaften. Beide Arbeiten fanden unter meiner Betreuung statt. [redacted] und [redacted] (beide AK Opatz, JGU Mainz) führten die (TD)-DFT-Rechnungen an den Azahelicenen durch. Im Rahmen seines sechswöchigen Forschungsmoduls synthetisierte [redacted] verschiedene Stilben-Sulfasalazinanaloga, die im Rahmen der folgenden SAR-Studien eingesetzt wurden.
In Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen wurden folgende Themen bearbeitet: [redacted] und [redacted] (beide AK Heinze, JGU Mainz) unterstützten mich bei der Messung der Fluoreszenzlebensdauern und Quantenausbeuten der Azahelicene. [redacted] unterstützte zudem bei der Detektion von Singulettsauerstoff. Die Messungen der CPL-Eigenschaften der Helicene wurden von [redacted] (AK Clever, TU Dortmund) vorgenommen. Transiente Absorptionsspektroskopie mittels Laserblitzlichtphotolyse zur mechanistischen Untersuchung des Katalysezyklus bei der Verwendung von Azahelicenen als Photoredoxkatalysatoren in der Sulfonylierung/Arylierung von Styrolen wurde von [redacted] (AK Kerzig, Uni Mainz) durchgeführt. Die ISC-Ausbeute des Azahelicens wurde von [redacted] (AK Kerzig, Uni Mainz) bestimmt.
Die Synthese der Albuminbinder und Peptidkonjugate wurde von [redacted] (Sanofi) durchgeführt.
Die Beiträge werden an entsprechender Stelle detaillierter beschrieben.

Publikationen im Rahmen der Dissertation

Teile der Arbeiten wurden bereits publiziert oder es befinden sich Manuskripte in Vorbereitung.

Alternatives to Iridium: A Polyaza[7]helicene as a Strongly Reductive Visible Light Photoredox Catalyst, J. Rocker, T. Opatz, *ACS Org. Inorg. Au* **2022**, *2*, 415-421.

Substitution Effects on the Photophysical and Photoredox Properties of Tetraaza[7]helicenes, J. Rocker, J. A. Dresel, L. A. Krieger, P. Eckhardt, A. M. Ortuño, W. R. Kitzmann, G. H. Clever, K. Heinze, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2023**, e202301244.

Aus diesen Publikationen sind in den jeweiligen Abschnitten Abbildungen, Schemata, Tabellen und Textabschnitte in angepasster Form übernommen. Dabei wurden bei den entsprechenden Journalen die erforderliche Erlaubnis eingeholt bzw. es wird auf die Creative Commons Lizenz verwiesen.[1–2]

Weitere Publikation aus der Zeit der Promotion:

Xylochemicals and Where to Find Them, J. Groß, C. Grundke, J. Rocker, A. J. Arduengo III, T. Opatz, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 9979–9994.

Abkürzungsverzeichnis

3CR	3-Komponentenreaktion
3CSAR	*three component sulfonylation/arylation reaction*
4CR	4-Komponentenreaktion
4CSAR	*four component sulfonylation/amination reaction*
AIBN	2,2'-Azo-bis(isobutylnitril)
ATR	*attenuated total reflection* (abgeschwächte Totalreflexion)
ATRP	*atom transfer radical polymerization*
BHT	Butylhydroxytoluol
Bpy	2,2'-Bipyridin
Calc	*calculated* (berechnet)
cat.	katalytisch
CD	Zirkulardichroismus
CFL	*compact fluorescent lamp* (Leuchtstofflampe)
CIP	Cahn–Ingold–Prelog
CPL	zirkular polarisierte Lumineszenz
CV	Cyclovoltammetrie
CyH	Cyclohexan
CySH	Cyclohexylthiol
Δ	Differenz
Δ	Hitze
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMA	Dimethylacetamid
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
ECD	elektronischer Zirkulardichroismus
EDC	3-(((Ethylimino)methylen)amino)-N,N-dimethylpropan-1-aminiumchlorid
ee	*enantiomeric excess* (Enantiomerenüberschuss)
Äq	Äquivalente
Et_2O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
F	Faraday-Konstante ($9.64 \cdot 10^4$ C/mol)
FA	*fatty acid* (Fettsäure)
FI	Fluoreszenzintensität
FT-IR	Fourier-Transform-Infrarotspektrometer
GC	Gaschromatographie
GLP-1	*glucagon-like peptide 1*
HBTU	2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluoridophosphat
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol
HOMO	*highest occupied molecular orbital*
HPLC	*high performance liquid chromatography*
HSA	humanes Serumalbumin
^{i}PrOH	Isopropanol
IRF	*internal response function*

ISC	*intersystem crossing*
ITC	*isothermal calometry* (Isotherme Titrationskalorimetrie)
KIP	Kontaktionenpaar
LFP	*laser flash photolysis* (Laserblitzlichtphotolyse)
Lit.	Literatur
LSIP	lösungsmittelsepariertes Ionenpaar
LUMO	*lowest unoccupied molecular orbital*
MCR	*multi component reaction* (Mehrkomponentenreaktion)
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MLCT	*metal to ligand charge transfer*
NBS	*N*-Bromsuccinimid
NBu_3	Tributylamin
NHP	*N*-Hydroxyphthalimid
NMP	*N*-Methylpyrrolidinon
NMR	*nuclear magnetic resonance* (Kernspin-Resonanz)
NSAR	nichtsteriodales Antirheumatikum
o-tol	*o*-Toluyl
Oxyma	Ethyl-2-cyano-2-(hydroxyimino)acetat
PET	photoinduzierter Elektronentransfer (*photoinduced electron transfer*)
PFP	Pentafluorphenyl
Phen	1,10-Phenanthrolin
PIDA	Phenyliod(III)diacetat
PIFA	Phenyliod(III)bis(trifluoracetat)
PPA	*polyphosphoric acid* (Polyphosphorsäure)
PyAOP	(7-Azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoniumhexafluoridophosphat
Pyr	Pyridin
Quin	Chinolin-2-yl
RET	Rückelektronentransfer
RT	Raumtemperatur
SCE	*saturated calomel electrode* (gesättigte Kalomelelektrode)
TAS	transiente Absorptionsspektroskopie
TBS	*tert*-Butyldimethylsilyl
TCSPC	*time correlated single photon counting*
TEA	Triethylamin
TFA:	Trifluoressigsäure
TFE	Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TIS	Triisopropylsilan
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
TON	*turnover number* (Umsatzzahl)
Triglyme	Triethylenglycoldimethylether
Ts	4-Toluolsulfonyl; Tosyl
TTET	Triplett-Triplett-Energietransfer
XRD	*X-ray diffraction* (Röntgenbeugung)

1 Einleitung

1.1 Helicale Chiralität

Neben der klassischen Form der zentralen Chiralität, bei der ein sp³-hybridisiertes Kohlenstoffatom vier verschiedene Substituenten trägt, existieren auch chirale Moleküle ohne ein solches chirales Zentrum.[a] Hierbei kann unter anderem zwischen axialer, planarer und helicaler Chiralität unterschieden werden.[4] Um eine eindeutige Beschreibung der jeweiligen spiegelbildlichen Verbindungen zu ermöglichen, werden dem stereogenen Element Stereodeskriptoren zugewiesen. Die Regeln zur Bestimmung der Deskriptoren werden im Folgenden kurz erklärt.

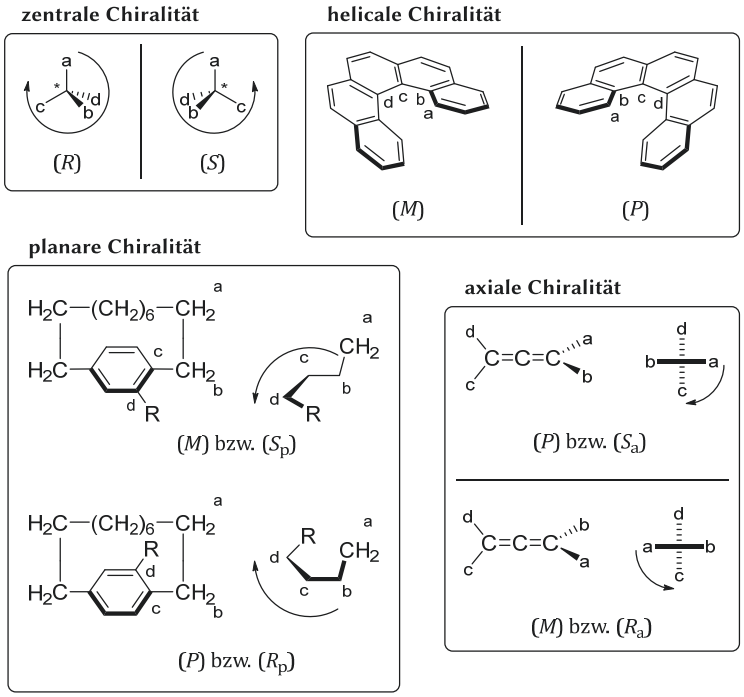


Abbildung 1.1. Verschiedene Arten von Chiralität basierend auf ihren Chiralitätselementen.

Im Falle der zentralen Chiralität wird nach der Bestimmung der Prioritäten der vier Substituenten nach den CIP-Regeln (a > b > c > d) am chiralen Zentrum der Substituent niedrigster Priorität (d) hinter die Bildebene gebracht und dann die kreisförmige Anordnung a, b und c betrachtet. Verläuft sie im Uhrzeigersinn, wird dem Zentrum der Deskriptor *R* zugewiesen. Gegen den Uhrzeigersinn wird *S* verwendet. Die Deskriptoren *R* und *S* können auch beim Vorliegen von axialer und planarer Chiralität verwendet werden.[b] Es wird jedoch die Verwendung der Deskriptoren *P* und *M* bevorzugt,[5] weshalb hier die Bestimmung dieser Deskriptoren beschrieben ist (für die Verwendung der alternativen Deskriptoren wird auf die Literatur verwiesen).[3, 5] Einer Helix wird der Deskriptor *P*

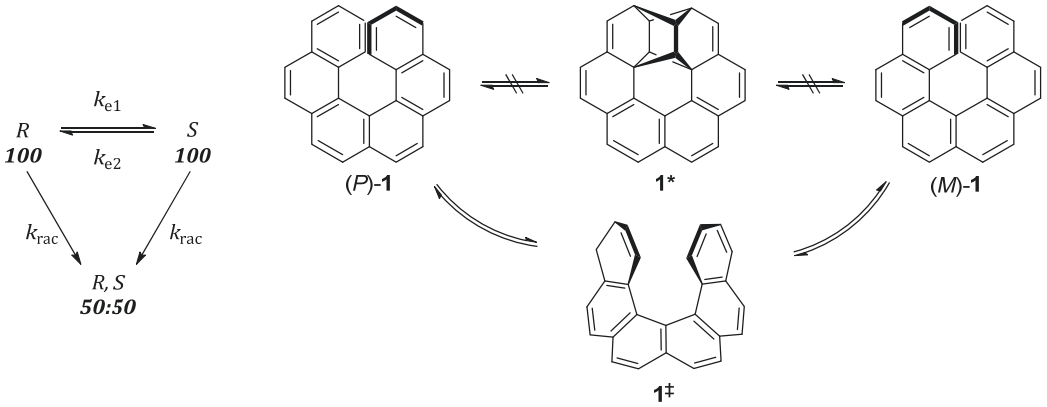
[a] Einige Moleküle (Spiro-Verbindungen, Metallocene) können als Grenzfall zwischen zentraler und axialer, bzw. planarer Chiralität auch durch chirale Zentren beschrieben werden.[3]

[b] Speziell R_a und S_a (häufig auch a*R* und a*S*) bei axialer und R_p und S_p (p*R* und p*S*) bei planarer Chiralität.

zugeordnet, wenn der Drehsinn in absteigender Richtung (in Abbildung 1.1 also entlang der Atome a → b → c → d) rechtsherum verläuft (mit dem Uhrzeigersinn). Ein Drehsinn gegen den Uhrzeigersinn resultiert somit in dem Deskriptor *M*.
Axiale Chiralität lässt sich ähnlich betrachten, jedoch ist hier die CIP-Priorisierung der Gruppen außerhalb der „Chiralitätsachse" relevant. Am leichtesten fällt die Bestimmung beim Betrachten entlang der Achse: Ein Drehsinn von der vorderen priorisierten Gruppe zur hinteren priorisierten Gruppe (a → c) rechtsherum entspricht dem Deskriptor *P* und umgekehrt linksherum dem Deskriptor *M*. Anders als für die zentrale Chiralität ist es für das Vorliegen einer axialen Chiralität nicht notwendig, dass a ≠ b ≠ c ≠ d gilt.[3]
Zur Bestimmung der Deskriptoren bei planarer Chiralität ist das erste Atom a (Abbildung 1.1) außerhalb der „Chiralitätsebene" ausschlaggebend. Von dort aus werden die ersten drei Atome (b, c, d) innerhalb der Ebene nach CIP-Priorisierung gesucht. Nun wird erneut der Drehsinn der Atomfolge d → c → b → a so ermittelt, dass a nach oben aus der Ebene zeigt. Eine Linksdrehung entspricht *P* und eine Rechtsdrehung entspricht *M*.

1.2 Racemisierung von Helicenen

Eine Racemisierung beschreibt die Bildung eines Racemats aus einem reinen Enantiomer der gleichen Zusammensetzung. Pasteur entdecke 1853 die Racemisierung, indem er durch Erhitzen des Chinchoninsalzes von (+)-Weinsäure auf 170 °C das optisch inaktive Salz der *rac*-Weinsäure erhielt.[3, 6–7] Die Racemisierung ist ein irreversibler Prozess, bei dem durch reversible Umwandlung der Enantiomere ineinander die Stereoinformation verloren geht, während die Konstitution des Stoffs unverändert bleibt. Da sich die Konzentration des Ausgangsenantiomers während der Racemisierung halbiert, handelt es sich um einen energetisch begünstigten Prozess mit $\Delta G^0 = RT \ln ½$.[3] Weil sich jedoch während der Reaktion keine Enthalpieänderung ergibt, ist die Racemisierung rein entropisch getrieben. Dies gilt unter der Annahme, dass es zu keiner Änderung der intermolekularen Wechselwirkungen kommt. Die Racemisierung ist im Allgemeinen ein sehr langsamer Prozess mit hoher Aktivierungsenergie, wenn kein geeigneter Mechanismus zur Verfügung steht, der eine Umwandlung ermöglicht. Dies ist beispielsweise in Helicenen der Fall, wobei der Mechanismus der Racemisierung von Helicenen lange Zeit Gegenstand der Forschung war. Einen ersten mechanistischen Vorschlag lieferten Goedicke und Stegemeyer für die Racemisierung von [5]Carbohelicen. [8] Analog zur Photocyclisierung von *cis*-Stilben zu Dihydrophenanthren[9] wurde die Bildung eines Dihydrobenzoperylens als Zwischenprodukt vermutet, da in Gegenwart von Iod beim Erhitzen die Entstehung von 1,12-Benzoperylen beobachtet wurde. Dieser Mechanismus ist jedoch nur für [5]Carbohelicen möglich und kann die Racemisierung höherer Helicene nicht erklären. Als allgemeinerer Mechanismus wurde vermutet, dass eine doppelte intramolekulare Diels–Alder-Reaktion zu einem käfigartigen Zwischenprodukt (in Schema 1.1 für [6]Carbohelicen (**1**) gezeigt) führt, welches in einer Retro-Diels-Alder-Reaktion wieder das Helicen ergibt. Martin *et al.* konnten diesen Mechanismus jedoch widerlegen und postulierten stattdessen



Schema 1.1. Links: Enantiomerisierung und Racemisierung. Rechts: Racemisierung von [6]Carbohelicen (**1**).

einen konformationellen Reaktionsablauf.[10] Das Vorhandensein eines sattelförmigen Übergangszustands wurde seitdem in mehreren theoretischen Studien in DFT-Rechnungen bestätigt.[11–13]

Zur theoretischen Betrachtung der Racemisierung ist die Abgrenzung zur Enantiomerisierung wichtig. Während die Racemisierung den makroskopischen Prozess beschreibt, der im Gleichgewicht zu einem 1:1-Gemisch der Enantiomere führt, ist die Enantiomerisierung der mikroskopische Prozess der Umwandlung der Enantiomere ineinander.[14–16] Deshalb sind auch die Ratenkonstante der Racemisierung k_{rac} und die Ratenkonstante der Enantiomerisierung k_e zu unterscheiden. k_{rac} beschreibt die Rate der Bildung des Racemats und k_e beschreibt die Rate der Umwandlung der Enantiomere ineinander. Da bei der Umwandlung eines Moleküls des überschüssigen Enantiomers der Enantiomerenüberschuss um zwei Moleküle abnimmt, besteht zwischen den beiden Größen der Zusammenhang $k_{rac} = 2k_e$.[14] Ähnlich verhält es sich mit den beiden zugehörigen Halbwertszeiten $\tau_{½}$. Die Halbwertszeit der Racemisierung beschreibt den Zeitpunkt, an dem der Enantiomerenüberschuss *ee* noch 50% beträgt. Die Halbwertszeit der Enantiomerisierung beschreibt den Zeitpunkt, zu dem 50% eines Enantiomers umgewandelt sind und der Enantiomerenüberschuss *ee* somit gleich 0 ist.[14] Die Enantiomerisierung kann als einstufiger Prozess erster Ordnung durch die Eyring-Gleichung 1 beschrieben werden.

$$\ln\left(\frac{k_e}{T}\right) = \ln\left(\frac{\kappa k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^{\ddagger}}{R} - \left(\frac{\Delta H^{\ddagger}}{R}\right)\left(\frac{1}{T}\right) \qquad \text{Gleichung 1}$$

Nach Ravat sollte der Transmissionskoeffizient $\kappa = 0.5$ gewählt werden, da der Übergangszustand mit gleicher Wahrscheinlichkeit zu einem der beiden Enantiomere führt.[14] In der Literatur wird sowohl die Bedeutung von k_e und k_{rac}, häufig nicht differenziert als auch der Wert des Transmissionskoeffizienten häufig als $\kappa = 1$ gewählt, ohne dies zu kommentieren. Dadurch kommt es häufig zu Unklarheiten bei der Berechnung der thermodynamischen Parameter der Enantiomerisierung, weshalb bei der Benennung der Größen und der Wahl der Parameter stets sorgfältig gearbeitet werden sollte.

1.3 Photophysikalische und photochemische Grundlagen

1.3.1 Elektronische Struktur von Molekülen

Neben der Valenzbindungstheorie ist die Molekülorbitaltheorie eine Möglichkeit die Elektronenstruktur von Molekülen zu beschreiben. Die Molekülorbitale (*Molecular Orbitals*, MOs) ergeben sich durch eine Linearkombination der Atomorbitale aller Atome des Moleküls (*Linear Combination of Atomic Orbitals*, LCAO).[17] Die Struktur und Reaktivität von Molekülen wird hauptsächlich durch ihre Grenzorbitale (*Frontier Molecular Orbitals*, FMOs), und die darin befindlichen Elektronen (Valenzelektronen) bestimmt. Dabei unterscheidet man zwischen dem höchsten besetzten Molekülorbital (*Highest Occupied Molecular Orbital*, HOMO) und dem niedrigsten unbesetzten Molekülorbital (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, LUMO). Liegen ungepaarte Elektronen vor, so wird häufig auch von einfach besetzten Molekülorbitalen (*Singly Occupied Molecular Orbital*, SOMO) gesprochen.[18] Im Grundzustand besitzen die meisten Moleküle, bis auf wenige Ausnahmen, nur gepaarte Elektronen und haben somit einen Gesamtspin S von 0. Daraus folgend kann die magnetische Spinquantenzahl M_S nur einen Wert von 0 annehmen; man spricht von einem Singulettzustand. In Abbildung 1.2 ist das MO-Schema für molekularen Stickstoff im Singulettgrundzustand S_0 gezeigt. Bewegt man ein Elektron in das energisch nächsthöhere Orbital (LUMO), so resultiert ohne Spinumkehr der angeregter Singulettzustand S_1. Der nächsthöhere Singulettzustand wird als S_2 bezeichnet, dann S_3 und so weiter. Ändert man den Spin des bewegten Elektrons, resultiert ein Gesamtspin S von 1 und damit ein Triplettzustand, weil M_S nun die Werte +1, 0 und –1 annehmen kann. Die Triplettzustände werden ihrer Energie nach als T_1, T_2, .. bezeichnet. [19] Höhere Multiplizitäten würden das Vorhandensein von mehr als zwei besetzten entarteten Orbitalen oder die gleichzeitige Anregung mehrerer Elektronen voraussetzen, was in organischen Molekülen nur selten vorkommt.[20]

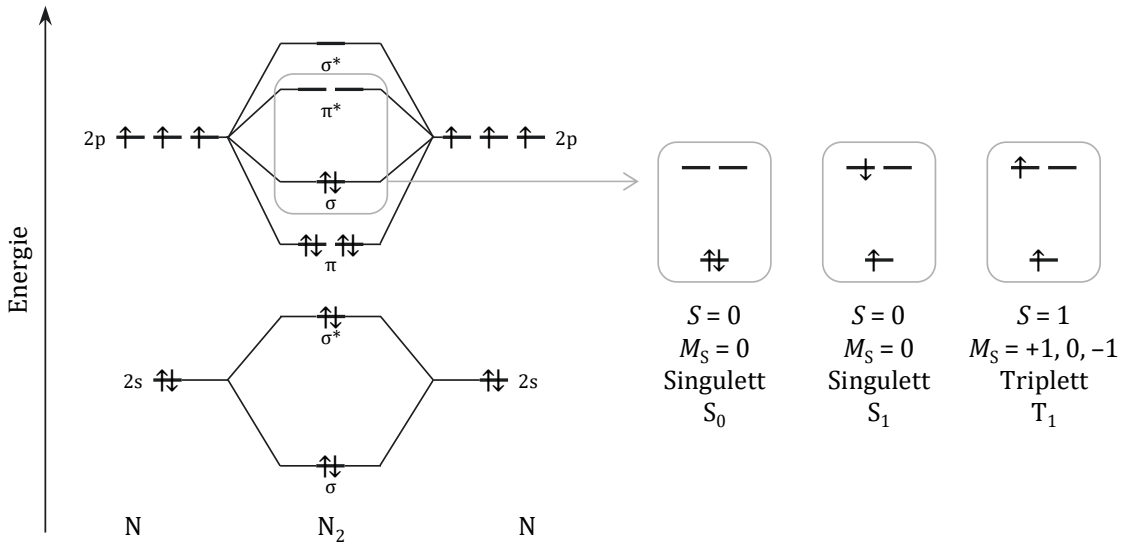
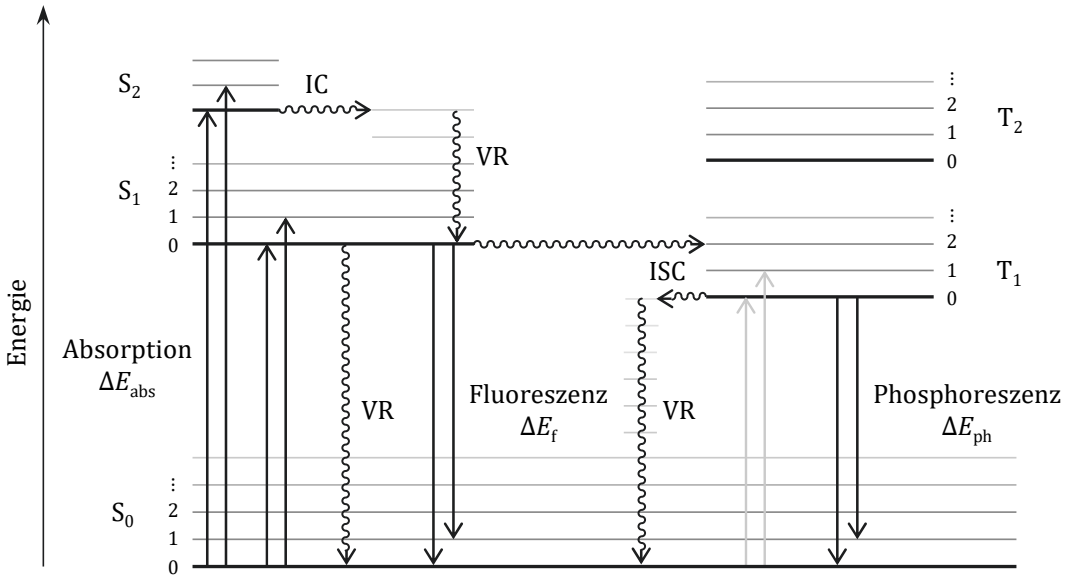


Abbildung 1.2. Vereinfachtes Molekülorbitalschema von molekularem Stickstoff N_2 und verschiedene elektronische Zustände des Moleküls.

1.3.2 Jabłoński-Diagramm und photophysikalische Prozesse

Die Übergänge der Valenzelektronen und die resultierenden elektronischen Zustände lassen sich auch in einem Jabłoński-Diagramm darstellen (Abbildung 1.3). Dafür werden die Energieniveaus der molekularen elektronischen und vibratorischen Zustände nach ihrer Energie geordnet gezeigt und mithilfe von Pfeilen die Übergänge zwischen den Niveaus angedeutet. Die Bezeichnung der einzelnen elektronischen Zustände wird dafür um die Zahl des vibratorischen Unterniveaus erweitert (z. B.: $S_{1,0}$; $S_{1,1}$; …).

Durch die Absorption elektromagnetischer Strahlung kann ein Molekül aus dem elektronischen Grundzustand in einen angeregten Zustand übergehen. Dabei wechselwirkt das elektromagnetische Feld mit dem Molekül, wobei ein Energiequant (Photon)[c] der Energie $E = h\nu$ vom Molekül aufgenommen wird. Die aufgenommene Energie E entspricht dabei der Energiedifferenz zwischen dem Anfangs- und Endzustand (Resonanzbedingung). Bei Raumtemperatur kann als Grundzustand organischer Moleküle der Schwingungsgrundzustand von $S_{0,0}$ angenommen werden.[21] Die Anregung erfolgt aus diesem Grundzustand und ohne Änderung der Molekülgeometrie („senkrechter Übergang“) in einen höheren elektronisch angeregten Zustand, da auf der Zeitskala des



Strahlungslose Übergänge		Strahlende Übergänge
VR:	Vibrational Relaxation ($> 10^{11}$ s^{-1})	Absorption (10^{15} s^{-1})
IC:	Internal Conversion ($>10^{12}$ s^{-1})	Phosphoreszenz (10^{-3} – 10^{2} s^{-1})
ISC:	Intersystem Crossing ($S_1 \rightarrow T_1$: 10^{6} – 10^{11} s^{-1}	Fluoreszenz (10^{6} – 10^{9} s^{-1})
	$T_1 \rightarrow S_0$: 10^{-2} – 10^{4} s^{-1})	

Abbildung 1.3. Vereinfachtes Jabłoński-Diagramm und Zeitskalen[21–22] der möglichen Übergänge. Strahlende Übergänge sind durch gerade Pfeile, nichtstrahlende Übergänge durch Wellenpfeile gekennzeichnet.

[c] Die Wahrscheinlichkeit einer gleichzeitigen Absorption mehrerer Photonen ist bei gewöhnlichen Energiedichten sehr niedrig und wird erst bei hohen Laserintensitäten relevant.

Absorptionsprozesses ($\sim 10^{-15}$ s) keine Zeit für eine Kernbewegung verbleibt (Franck–Condon-Prinzip).[21] Dabei besitzen die Absorptionen in die einzelnen Schwingungsniveaus unterschiedliche Übergangswahrscheinlichkeiten, woraus sich die Intensitäten der jeweiligen Absorptionsbanden ergeben.[22]

Eine direkte Anregung in einen Triplettzustand (graue Pfeile in Abbildung 1.3) ist spinverboten und daher (bei Abwesenheit von Schweratomen) sehr unwahrscheinlich.[22] Nach der Absorption kommt es sehr schnell zu einer Relaxation der Molekülgeometrie in den Schwingungsgrundzustand des angeregten Zustands (*Vibrational Relaxation*, VR). Höhere angeregte Zustände gehen aufgrund der abnehmenden Energielücken zwischen den Zuständen in fast allen Fällen strahlungslos durch innere Umwandlung (*Internal Conversion*, IC) in einen angeregten Schwingungszustand eines niedrigeren elektronisch angeregten Zustands gleicher Energie über, bis der S_1-Zustand erreicht ist (Kasha-Regel).[19] Die strahlende Relaxation unter Abgabe eines Photons (Fluoreszenz) ist ein deutlich langsamerer Prozess als VR und IC und wird deshalb meist nur aus dem Schwingungsgrundzustand $S_{1,0}$ beobachtet. Die Wellenlängen des emittierten Lichts und somit das Emissionspektrum ist dadurch unabhängig von der Wellenlänge des absorbierten Lichts. Die Übergangswahrscheinlichkeiten in die einzelnen Schwingungsniveaus des S_0-Zustands entsprechen dabei denen der Absorption zwischen den reziproken Schwingungszuständen, so dass das Fluoreszenzspektrum häufig als Spiegelbild des Absorptionsspektrums erscheint.[21] Ausnahmen treten zum Beispiel bei einer Protonierung des angeregten Zustands auf, welche aufgrund von pK_s-Wert-Änderungen im angeregten Zustand stattfinden kann.[21]

Ein Konkurrenzprozess zur Fluoreszenz, der sich häufig auf einer ähnlichen Zeitskala abspielt, ist das *Intersystem Crossing* (ISC). Hierbei wird unter Spinumkehr der Triplettzustand[d] populiert. Die Energie des Triplettzustands T_1 ist aufgrund der fehlenden Eigenabstoßungen der Elektronen immer niedriger als die des angeregten Singulettzustands S_1,[23] weshalb nach der Relaxation in den Schwingungsgrundzustand von T_1 keine isoenergetische Rückkehr in den S_1-Zustand stattfinden kann.[e] Das ISC in den S_0-Zustand oder die strahlende Relaxation unter Spinumkehr (Phosphoreszenz) sind beide um Größenordnungen langsamer als die Fluoreszenz aus dem S_1-Zustand, wodurch die Lebensdauer der Phosphoreszenz regelmäßig im ms bis s-Bereich liegt. Häufig ist sie jedoch nur bei niedrigen Temperaturen zu beobachten, da in Lösung bei Raumtemperatur schnellere, nichtstrahlende Deaktivierungsprozesse überwiegen.[22]

Da die Absorption aus dem $S_{0,0}$-Zustand und die Emission aus dem $S_{1,0}$-Zustand stattfindet, ist die Energie der Absorption niedrigster Energie ($S_{0,0} \rightarrow S_{1,0}$) gleich der Fluoreszenz

[d] Der Triplettzustand besteht aus drei Subzuständen sehr ähnlicher Energie ($\Delta E < 1$ cm^{-1}), die (bei Raumtemperatur) in einem schnellen Gleichgewicht stehen.[22] Da sie spektroskopisch nicht aufgelöst werden können, wird üblicherweise von einem Triplettzustand gesprochen.

[e] Möglich wird dies, wenn die Energiedifferenz $\Delta E_{S1\text{-}T1}$ klein genug ist, um durch thermische Energie überwunden zu werden (*thermally activated delayed fluorescence*, TADF).

höchster Energie ($S_{1,0} \rightarrow S_{0,0}$). Diese Energie wird auch Null-Null-Energie $E_{0,0}$ oder Energie des angeregten Zustands genannt.[24] Sie kann aus dem Schnittpunkt der normalisierten Absorptions- und Fluoreszenzspektren[24] oder aus dem Mittelpunkt zwischen Absorptions- und Emissionsmaximum bestimmt werden. Dies ist auch möglich, wenn die entsprechenden Null-Null-Übergänge nicht beobachtet werden können, da sie Franck–Condon verboten sind.[22]

1.3.3 Zirkulardichroismus und Zirkular Polarisierte Lumineszenz

Die anisotrope Absorption von zirkular polarisiertem Licht wird Zirkulardichroismus (CD) genannt.[3] Ein elektronischer (oder vibratorischer) Übergang eines chirotopen Chromophors bewirkt eine unterschiedliche Absorption von links und rechts zirkular polarisiertem Lichts ($A_L \neq A_R$; $\Delta A = A_L - A_R = \Delta\varepsilon \cdot c \cdot d$). Linear polarisiertes Licht wird dadurch beim Durchdringen einer entsprechenden Probe zu elliptisch polarisiertem Licht[f] umgewandelt. Bei der Messung des CD mit einem CD-Spektrometer wird ΔA bestimmt, als Ausgabeeinheit wird jedoch häufig die Elliptizität angezeigt.[3] Aus der bestimmten Elliptizität Ψ kann die Differenz der molaren Extinktionskoeffizienten $\Delta\varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R$ nach Gleichung 2 berechnet werden. Der Umrechnungsfaktor ergibt sich bei der Umwandlung des Bogenmaßes in Grad °.[3]

$$\Psi\,[\mathrm{m°}] = 32980 \cdot \Delta\varepsilon \cdot d\,[\mathrm{cm}] \cdot c[\mathrm{mol\ L^{-1}}] \qquad \text{Gleichung 2}$$

Der Dissymmetriefaktor der Absorption g_{abs} setzt die Differenz der Absorbanzen A_L und A_R in Bezug zur gesamten Absorbanz $A_{ges} = A_L + A_R$ und ermöglich dadurch einen Vergleich des Ausmaßes des CD verschiedener Substanzen (Gleichung 3).[25–26]

$$g_{abs} = 2\frac{A_L - A_R}{A_L + A_R} = \frac{\Delta\varepsilon}{\varepsilon} \qquad \text{Gleichung 3}$$

Chirale Luminophore können nach Anregung mit unpolarisiertem Licht zirkular polarisiertes Licht emittieren. Da eine absolute Intensitätsmessung der Emission schwierig ist, wird die Stärke der zirkular polarisierten Lumineszenz (CPL) üblicherweise mithilfe des Dissymmetriefaktors der Lumineszenz angegeben. Dieser ergibt sich analog zu g_{abs} aus den Emissionsintensitäten I (Gleichung 4).[26–27]

$$g_{lum} = 2\frac{I_L - I_R}{I_L + I_R} \qquad \text{Gleichung 4}$$

Voraussetzung für CD und CPL sind neben einem elektronischen Übergangsdipolmoment $|\mu| \neq 0$, also einer Ladungsverschiebung im Zuge des betrachteten elektronischen Übergangs, zusätzlich eine Rotation der elektrischen Ladung während des Übergangs.

[f] Linear polarisiertes Licht kann als Kombination von links und rechts polarisiertem Licht mit gleich großer Amplitude aufgefasst werden. Unterschiedliche große Amplituden resultieren in elliptisch polarisiertem Licht.[3]

Hierdurch entsteht ein magnetisches Übergangsdipolmoment $m \neq 0$.[3] Der Dissymmetriefaktor der Absorption und Emission kann als Verhältnis der Rotationsstärke R und der Dipolstärke D geschrieben werden (Gleichung 5).[26] Darin wird seine Abhängigkeit von den Größe $|\mu|$ und $|m|$ deutlich.

$$g = 4\frac{R}{D} = 4\frac{|\mu||m|\cos\theta}{|\mu|^2+|m|^2} \qquad \text{Gleichung 5}$$

Der Dissymmetriefaktor kann definitionsgemäß Werte zwischen –2 und +2 annehmen. Da das magnetische Übergangsdipolmoment m bei elektronisch erlaubten Übergängen (z. B $\pi \rightarrow \pi^*$) deutlich kleiner als das elektronische Übergangsdipolmoment μ ist, werden für solche Übergänge nur sehr kleine $|g|$-Werte beobachtet (10^{-4} – 10^{-2}).[25–26] Höhere Werte werden nur für elektronisch verbotene Übergänge beobachtet (z. B. $n \rightarrow \pi^*$- oder $f \rightarrow f$-Übergänge).[3, 27] Diese besitzen jedoch sehr geringe Intensitäten und sind dadurch schwer zu beobachten. Beeinflusst wird R auch durch den Winkel θ zwischen den beiden Übergangsdipolmomentvektoren μ und m, was zur Erhöhung von g ausgenutzt werden kann.[28]

1.3.4 Intermolekulare Prozesse

Aufgrund der hohen Reaktivität angeregter Spezies führt häufig jeder Kontakt einer solchen Spezies mit einem Reaktanden in Lösung zu einer Reaktion. Man spricht von diffusionskontrollierten Reaktionen.[19] Kommt es dabei zur Deaktivierung eines fluoreszenten Zustands, spricht man von Fluoreszenz-Löschung. Allgemeiner kann bei jeder Depopulation durch einen Prozess (intra- oder intermolekular) vom Löschen des entsprechenden Zustands gesprochen werden.[21] Im Folgenden werden intermolekulare Mechanismen diskutiert, bei denen das Löschen durch einen Stoß ausgelöst wird (Stoß-Löschung oder dynamisches Löschen), und eine Abgrenzung zum statischen Löschen vorgenommen.

1.3.4.1 Intersystem Crossing

Die Gegenwart schwerer Atome (z. B. Halogene) oder molekularen Sauerstoffs O_2 bewirkt ein Intersystem Crossing von Singulett- zu Triplettzuständen oder umgekehrt.[19, 21–22] Bei der *triplet-triplet annihilation* (TTA) kommt es zum Löschen zweier Tripletts unter Bildung zweier Singuletts.[21] Sie ist spinerlaubt, wenn der Begegnungskomplex der beiden Tripletts einen Gesamtspin S = 0 besitzt, was statistisch bei jeder neunten Begegnung der Fall ist.[19] Durch $^3O_2$ kann sowohl ein Singulett- als auch ein Triplettzustand ohne spinverbotenen Übergang deaktiviert werden (Schema 1.2).[19]

Dadurch sind in nicht entgasten, sauerstoffgesättigten Lösungen die Lebensdauern der angeregten Zustände organischer Moleküle auf ca. 20 ns für S_1 und ca. 200 ns für T_1 limitiert.[19] Die Gegenwart von schweren Atomen in der Lösung bewirkt, wie auch innerhalb eines Moleküls, eine stärkere Spin-Bahn-Kopplung (externer Schweratomeffekt) und ermöglicht dadurch ein Intersystem Crossing.[21]

Energietransfer: $^1S^* + {}^3O_2 \rightarrow {}^3S^* + {}^1O_2$

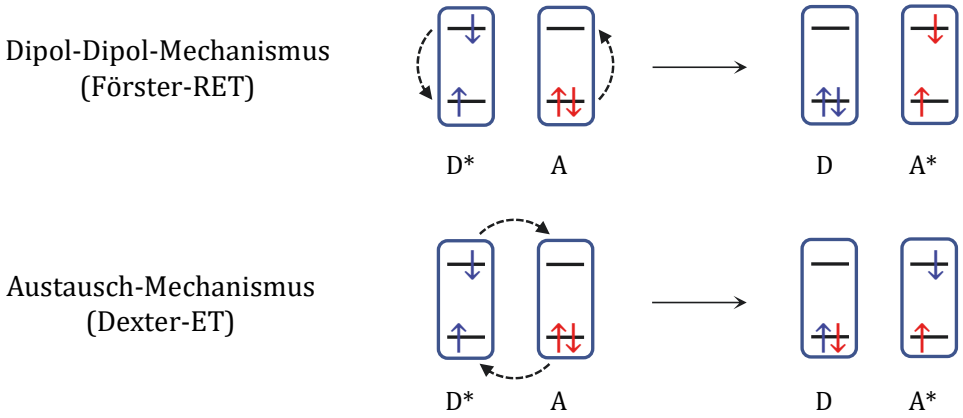
Sauerstoffkatalysiertes ISC: $^1S^* + {}^3O_2 \rightarrow {}^1({}^3S^* + {}^3O_2)$

TTA: $^3S^* + {}^3O_2 \rightarrow {}^1S + {}^1O_2$

Schema 1.2. Löschen von Singulett- und Triplettzuständen eines Substrats S durch molekularen Sauerstoff. Nach Klán & Wirz.[19]

1.3.4.2 Energietransfer

Neben dem strahlenden Energietransfer, bei dem ein vom Donor D emittiertes Photon von einem Akzeptor A absorbiert wird existieren zwei unterschiedliche Mechanismen für den nichtstrahlenden Energietransfer (Schema 1.3).



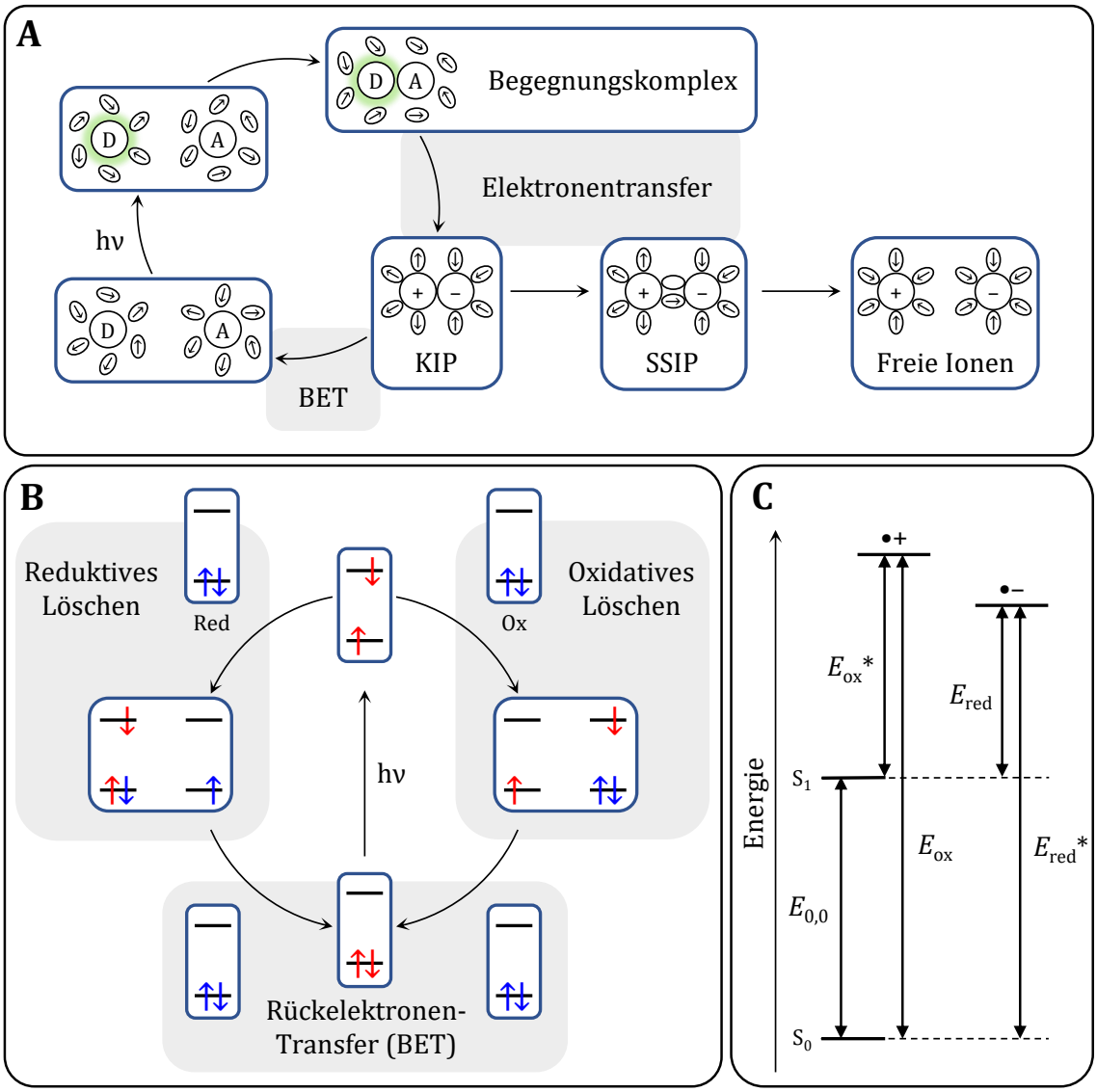
Schema 1.3. Mechanismen des nichtstrahlenden Energietransfer.

Der Förster-Resonanz-Energietransfer (FRET) beruht auf der Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen Donor und Akzeptor. Es kommt gleichzeitig zu einer strahlungslosen Relaxation des Donors und einer Anregung des Akzeptors.[22] Voraussetzung ist ein spektraler Überlapp zwischen dem Emissionsspektrum des Donors und dem Absorptionsspektrum des Akzeptors sowie eine räumliche Nähe zwischen beiden. Die Ratenkonstante des Energietransfer $k_T(r)$ ist abhängig von $1/r^6$ und bei gewöhnlichen Fluoreszenzlebenszeiten bis zu einem Abstand von 100 Å effektiv.[22, 29] Ein Triplett-Triplett-Energietransfer (TTET) ist aufgrund der geringen Übergangsdipolmomente und des daraus folgenden geringen spektralen Überlapps nach diesem Mechanismus sehr langsam,[19, 21] weshalb hier der Elektronenaustauschmechanismus (Dexter-Energietransfer) vorherrscht. Dabei kommt es zu einem gleichzeitigen Austausch von zwei Elektronen zwischen den Transferpartnern. Voraussetzung hierfür ist ein Orbitalüberlapp zwischen Donor und Akzeptor,[19] woraus eine sehr kurze Reichweite resultiert (<1 nm).[29] Ist die Triplettenergie E_T des Akzeptors gleich oder höher als die des Donors ($E_T(A) \geq E_T(D)$) nimmt die Effizienz des Energietransfers exponentiell ab.[19] Auch ein Singulett-Singulett-Energietransfer kann nach dem Dexter-Mechanismus ablaufen. Da die Reichweite des FRET jedoch deutlich größer ist, ist dies nur bei kleinen Abständen relevant.[19, 22] Ein Energietransfer ermöglicht

die Generierung von Triplettzuständen auch bei Molekülen, die entweder kein ISC zeigen oder bei direkter Anregung zu Zersetzung neigen.[30]

1.3.4.3 Photoinduzierter Elektronentransfer (PET)

Wie der Dexter-Energietransfer ist auch bei einem einfachen Elektronentransfer ein direkter Kontakt zwischen dem Donor und dem Akzeptor notwendig.[29] Anders als beim Energietransfer entstehen beim Elektronentransfer zwei geladene Spezies als Kontaktionenpaar (KIP), das auch als Charge-Transfer-Exciplex aufgefasst werden kann.[19] Dieser kann strahlend oder nichtstrahlend zerfallen: Durch einen erneuten



Schema 1.4. **A**: Darstellung der Reaktionspartner (Donor D, Akzeptor A) vor und nach Elektronentransfer. Die Moleküle der Solvatationshülle sind mit ihrem Dipolmoment als Ellipsen dargestellt. Im Begegnungskomplex kommt es zum Zusammenstoß der Reaktionspartner, wobei der Elektronentransfer stattfinden kann. Nach Kavarnos & Turro.[29] **B**: Unterscheidung zwischen oxidativem und reduktivem Löschen in einer HOMO-LUMO-Darstellung. In beiden Fällen führt ein Rückelektronentransfer zu den Ausgangsstoffen. **C**: Energetische Betrachtung des PET. Es sind schematisch die Redoxpotentiale des absorbierenden Reaktionspartners im Grundzustand (S_0) und im angeregten Zustand (S_1), die zur Bildung des Radikalkations (•+) und des Radikalanions (•–) führen, gezeigt.

Elektronentransfer (Rückelektronentransfer, RET) innerhalb des KIP entstehen die ursprünglichen Spezies im Grundzustand. Produktiv ist der Elektronentransfer nur, wenn das KIP dissoziiert. Zuerst unter Bildung eines lösungsmittelseparierten Ionenpaars (LSIP), welches dann nach weiterer Diffusion zu den freien Ionen führt (Schema 1.4A). In polaren Lösungsmitteln ist die Trennung des Kontaktionenpaars einfacher und der Elektronentransfer daher effizienter als in unpolaren Lösungsmitteln.[29] Der Elektronentransfer findet unter Spinerhalt statt,[29] und da ein RET in einem Triplett-KIP nur unter gleichzeitigem ISC stattfinden und kann, ist dieser deutlich langsamer als in einem Singulett-KIP.[24]

Ein produktiver PET resultiert entweder in der Oxidation oder Reduktion des angeregten Moleküls (Schema 1.4B). Die Anregungsenergie bewirkt hierbei die Trennung der Ladungen, auch wenn diese im Grundzustand energetisch nicht möglich wäre.[21] Die Änderung der Redoxpotentiale im angeregten Zustand gegenüber des Grundzustands ist in Schema 1.4C gezeigt. Das zur Bildung des Radikalkations notwendige Potential (E_{ox}) verringert sich durch die Anregung um die Null-Null-Energie, während bei einer Reduktion zum Radikalanion das Potential um den gleichen Betrag steigt; es wird mehr Energie frei, da das Elektron in das niedrigere „S_0-Orbital“ gebunden wird. Im angeregten Zustand ist das Molekül also sowohl ein stärkeres Oxidations-, als auch ein stärkeres Reduktionsmittel.

Zur Berechnung der freien Enthalpie des photoinduzierten Elektronentransfers wird die Gibbs-Gleichung des PET (Gleichung 6) verwendet. Der elektrostatische Arbeitsterm *w*, der die Coulomb-Wechselwirkung zwischen den entstehenden Ionen berücksichtigt, ist in polaren Lösungsmitteln vergleichsweise klein (0.06 eV in Acetonitril)[21] und kann deshalb vernachlässigt werden, wenn keine Lösungsmitteleffekte untersucht werden.

$$\Delta G^0_{\mathrm{PET}} = -F\left(E_{\mathrm{ox}}(\mathrm{D}^{\bullet+}/\mathrm{D}) - E_{\mathrm{red}}(\mathrm{A}/\mathrm{A}^{\bullet-})\right) - E_{0,0} - w \qquad \text{Gleichung 6}$$

Dadurch lassen sich die Redoxpotentiale des angeregten Zustands eines Moleküls berechnen (Gleichung 7 für ein oxidatives Löschen, Gleichung 8 für ein reduktives Löschen). Die Redoxpotentiale des Grundzustands können beispielsweise cyclovoltammetrisch bestimmt werden, die Null-Null-Energie wird nach den oben beschriebenen Methoden (Kapitel 1.3.2) geschätzt. Werden die Redoxpotentiale des Triplettzustands gesucht wird die Triplettenergie E_T anstelle von $E_{0,0}$ verwendet.[24]

$$E^*_{\mathrm{ox}}(\mathrm{D}^{\bullet+}/\mathrm{D}) = E_{\mathrm{ox}}(\mathrm{D}^{\bullet+}/\mathrm{D}) - E_{0,0} \qquad \text{Gleichung 7}$$

$$E^*_{\mathrm{red}}(\mathrm{A}/\mathrm{A}^{\bullet-}) = E_{\mathrm{red}}(\mathrm{A}/\mathrm{A}^{\bullet-}) + E_{0,0} \qquad \text{Gleichung 8}$$

$E_{ox}(\mathrm{Sub}^{\bullet+}/\mathrm{Sub})$, als auch $E_{red}(\mathrm{Sub}/\mathrm{Sub}^{\bullet-})$ beschreiben in den oben genannten Gleichungen und in der folgenden Arbeit jeweils die Reduktionspotentiale der betrachteten

Halbreaktion. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird dessen ungeachtet vom Oxidationpotential E_{ox} einer Spezies gesprochen, wenn der betrachtete Prozess die Oxidation der benannten Spezies ist.

1.3.4.4 Stern–Volmer-Gleichung

Das Auftreten eines Löschereignisses eines emittierenden Zustands kann durch eine Verringerung der Lumineszenz bei Zugabe des Löschers beobachtet werden. Beschrieben wird das Löschen durch die Stern–Volmer-Gleichung (Gleichung 9), mit F und F_0 der Fluoreszenzintensität mit und ohne Löscher, $[Q]$ der Löscherkonzentration, τ_0 der Lebensdauer des ungelöschten Fluorophors und der Löschkonstante k_q.[31]

$$\frac{F_0}{F} = 1 + k_q \tau_0 [Q] = 1 + K_d [Q] \qquad \text{Gleichung 9}$$

Die Stern–Volmer-Konstante $K_d = k_q \tau_0$ beschreibt rein dynamisches Löschen, andernfalls wird K_{SV} verwendet.[21] Beim dynamischen Löschen nimmt die Lebensdauer proportional zur steigenden Fluoreszenzlöschung ab ($F_0/F = \tau_0/\tau$) und kann dadurch von statischem Löschen unterschieden werden, bei dem eine Fluoreszenzlöschung durch eine Interaktion (z. B. Komplexbildung) mit dem Löscher im Grundzustand entsteht. Die Lebensdauer des Fluorophors bleibt hierbei unverändert, das Löschen ist nur von der Assoziationskonstante $K_s = [FQ]/[F][Q]$ zwischen Fluorophor und Löscher abhängig. Bei einer Kombination aus statischem und dynamischem Löschen ändert sich die Stern–Volmer-Gleichung zu (Gleichung 10).[21]

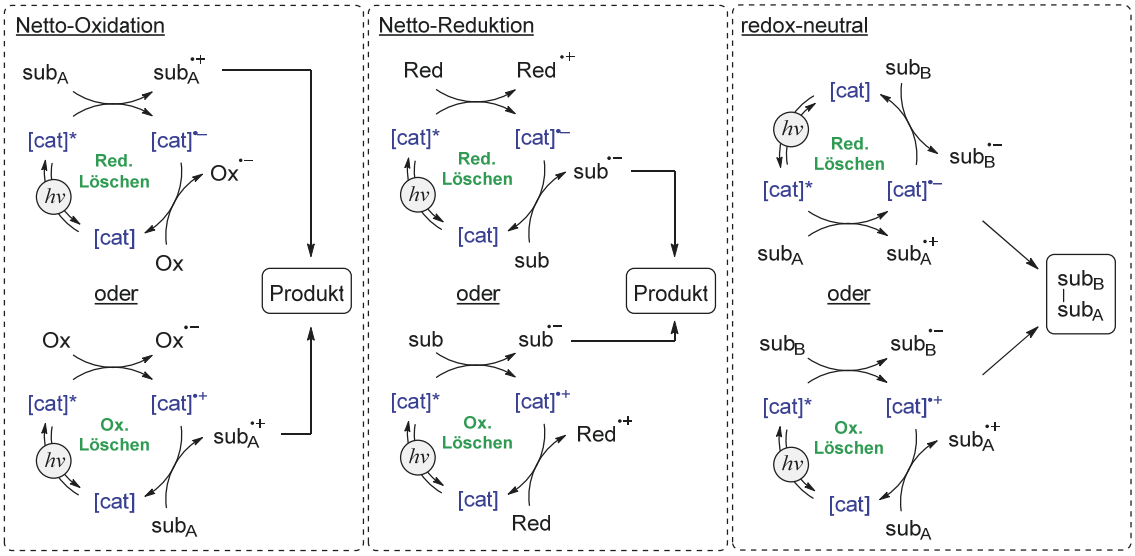
$$\frac{F_0}{F} = (1 + K_d [Q])(1 + K_s [Q]) = \left(1 + k_q \tau_0 [Q]\right)\left(1 + \frac{[F\bullet Q]}{[F][Q]}[Q]\right) \qquad \text{Gleichung 10}$$

Ein Stern–Volmer-Plot (F_0/F gegen $[Q]$) wird also linear, wenn nur dynamisches oder statisches Löschen vorliegt. Die Stern–Volmer-Konstante entspricht der Steigung der Geraden. Eine Unterscheidung der beiden Mechanismen kann über Lebensdauer-Messungen erfolgen (s.o.). Treten beide Mechanismen parallel auf, so wird ein quadratischer Verlauf beobachtet und die Stern–Volmer-Konstanten können nicht direkt aus der Steigung des Kurvenverlaufs bestimmt werden.[21]

1.4 Photoredoxkatalyse

Bei einem PET entstehen aus dem Reaktanden unter milden Bedingungen Radikalionen, womit dieser Mechanismus einen einfachen Zugang zu diesen Einelektronentransferprodukten ermöglicht, welche auf anderem Weg schwierig oder nicht zugänglich sind.[24, 32] Diese Radikale zeigen eine Reaktivität, die orthogonal zur der von polaren oder Zweielektronenmechanismen ist und ermöglichen dadurch einzigartige Bindungsknüpfungen.[24, 33] Anders als bei thermischen Reaktionen liefert bei der Photoredoxkatalyse das absorbierte Licht die Aktivierungsenergie, die durch den Katalysator in chemische Energie umgewandelt wird. Dabei verhindert die Verwendung

von sichtbarem Licht die Überoxidation der Substrate zu CO_2, die bei der Verwendung von UV-Licht und anorganischen Photokatalysatoren (z. B. TiO_2) häufig auftritt.[34] Bevor die Photoredoxkatalyse in der organischen Chemie Anwendung fand, wurden Metallkomplexe wie $Ru(bpy)_3^{2+}$ schon für die CO_2-Reduktion,[35] Wasserspaltung[36–37] und als Bestandteil in Solarzellen[38] untersucht. Ihr Potential für die organische Synthese wurde nach den ersten Untersuchungen in den 1970er und 1980er Jahren nach Publikationen von Yoon,[39] MacMillan[40] und Stephenson[41] wiederentdeckt.[32] Anders als bei klassischen Redox-Reaktionen oder in der Elektrochemie, bei denen die Reaktionsbedingungen entweder reduktiv oder oxidativ sind, ermöglicht die doppelte Reaktivität des angeregten Zustands (als Oxidations- und Reduktionsmittel) vorher nicht zugängliche, redox-neutrale Reaktionen.[32]



Schema 1.5. Verschiedene Reaktionsabläufe bei der Photoredox-Katalyse. Unabhängig vom Ausgang der Reaktion ist jeweils ein oxidativer oder reduktiver Löschzyklus möglich. Ox: Oxidationsmittel, Red: Reduktionsmittel, sub: Substrat.

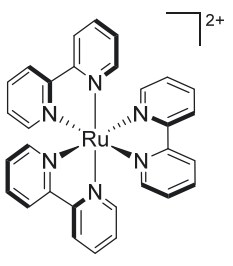
Um als Katalysator wirken zu können, ist nach dem PET-Schritt zur oxidierten oder reduzierten Radikalspezies ein Regenerationsschritt erforderlich, der den Katalysator wieder in seinen Ausgangszustand zurückversetzt. Im Katalysezyklus läuft also immer ein Reduktions- und ein Oxidationsschritt ab. Je nachdem, wie sich die Oxidationszahlen des Substrats während der Reaktion ändern, sind drei verschiedene Reaktionsabläufe denkbar (Schema 1.5): Netto-Oxidation mit einem externen Oxidationsmittel (z. B. Diazoniumsalze), das im PET-Schritt oder im Regenerationsschritt Elektronen aufnimmt oder Netto-Reduktion mit einem externen Reduktionsmittel (z. B. Amine), das im PET-Schritt oder im Regenerationsschritt Elektronen abgibt. [24, 33] Zu redox-neutralen Reaktionsabläufen zählen beispielsweise *radical-polar-crossover*-Reaktionen[42–43] oder Radikal-Radikalkupplungen.[44–45] Hierbei finden Oxidation und Reduktion in Teilen des Substrats statt und es wird kein externer Elektronendonor oder -akzeptor benötigt, wodurch eine Reaktionsführung mit hoher Atomökonomie möglich wird.[46]

Wie bereits erwähnt ist die Absorption von sichtbarem Licht eine erwünschte Eigenschaft von Photoredoxkatalysatoren. Durch die geringere Energie des langwelligen Lichts kann eine konkurrierende direkte Anregung (z. B. durch UV-Licht) der Substrate vermieden werden, die zu Nebenreaktionen führen könnte. Neben dieser Eigenschaft muss die Lebensdauer des angeregten Zustands des Photoredoxkatalysators >1 ns sein, um intermolekulare Reaktionen einzugehen. Kürzere Lebensdauern lassen nicht genügend Zeit für die Bildung eines für den PET notwendigen Begegnungskomplexes, bevor es zur Relaxation des angeregten Zustands kommt.[24] Je länger die Lebensdauer des angeregten Zustands ist, desto wahrscheinlicher ist, dass es zu einem Begegnungskomplex und damit zu einem PET kommt. Lange Lebensdauer und speziell langlebige Triplettzustände sind in dieser Hinsicht daher bevorzugt. Dies liegt auch daran, dass das im Falle eines Tripletts aus dem PET resultierende Triplett-KIP weniger anfällig für Rückelektronentransfer ist als ein Singulett-KIP.[47–48] Dem steht die im Vergleich zum Singulett-Zustand meist geringere Energie des Triplett-Zustandes gegenüber, die für chemische Umwandlungen zur Verfügung steht.[24] Neben der Photostabilität des Katalysators ist auch eine ausreichende Stabilität der aus dem PET entstehenden Radikalionen wichtig, im Idealfall kann eine Reversibilität der beteiligten Redoxprozesse cyclovoltammetrisch beobachtet werden.

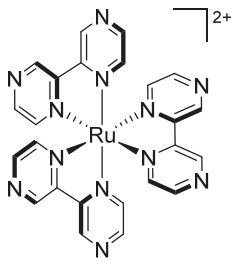
Tabelle 1.1 zeigt verschiedene häufig verwendete Photoredoxkatalysatoren. Die Polypyridylkomplexe des Rutheniums und des Iridiums besitzen mit ihren langlebigen ^{3}MLCT*-Zuständen, einer Absorption im blau-grünen Bereich des sichtbaren Spektrums und den durch Ligandenmodifikation einstellbaren Redoxpotentialen sehr günstige Eigenschaften als Photoredoxkatalysatoren.[30, 49–50] Sie stehen als Prototypen dieser Katalysatorklasse, wurden in den ersten Veröffentlichungen zur Photoredoxkatalyse nach der Jahrtausendwende verwendet[39–41] und finden auch in der aktuellen Literatur noch breite Anwendung.[51–55] Organischen Photoredoxkatalysatoren wurden von Tucker & Stephenson[49] aufgrund der niedrigen Energie ihres angeregten Zustands noch die Gleichwertigkeit mit den metallbasierten Katalysatoren abgesprochen. Dies gilt jedoch nur für die Xanthenfarbstoffe wie beispielsweise Eosin Y (**6**), Rose Bengal oder Rhodamin 6G, während mittlerweile auch organische Photoredoxkatalysatoren mit hohen Null-Null-Energien verfügbar sind. Mit Cyanoarenen wie 9,10-Dicyanoanthracen (**7**), Quinoliniumsalzen,[56–57] Pyryliumsalzen,[58–59] Acridiniumsalzen[56, 60] oder photoangeregten Chinonen[61–62] existiert eine Vielzahl an Katalysatorklassen, die im angeregten Zustand als starke Oxidationsmittel wirken können und die eine breite Anwendung finden.[24] Die Auswahl an stark reduzierenden Katalysatoren ist dagegen auch nach der aktuellen Entwicklung neuer Katalysatorsysteme deutlich geringer.

Beispielsweise besitzt 10-Phenylphenothiazin (**12**) ein ausreichend starkes Reduktionsvermögen (E_{ox}* = –2.1 V vs. SCE), um unter Bestrahlung die Hydrodehalogenierung von Aryl- und Alkylhalogeniden zu bewirken[63] oder eine radikalische Atomtransferpolymerisation (ATRP) zu katalysieren.[64–65] Dabei muss jedoch

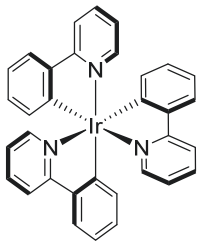
Tabelle 1.1. Strukturen und Eigenschaften einiger häufig verwendeter Photoredoxkatalysatoren. Die Potentiale sind gegen SCE angegeben. CT: Charge Transfer State, LE: Locally Excited State.



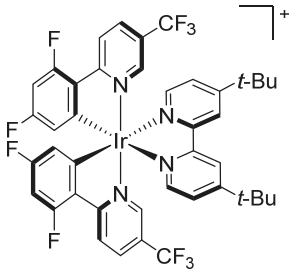
$Ru(bpy)_3^{2+}$
2



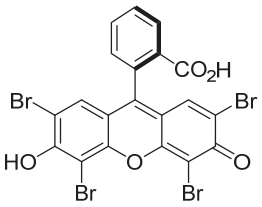
$Ru(bpz)_3^{2+}$
3



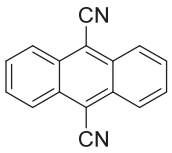
fac-$Ir(ppy)_3$
4



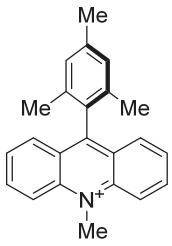
$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)^+$
5



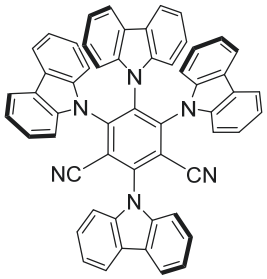
Eosin Y
6



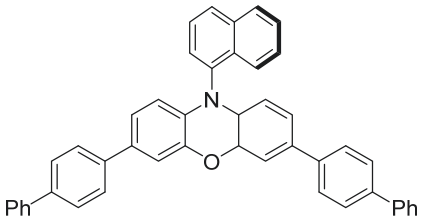
9,10-DCA
7



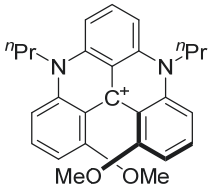
$Mes\text{-}Acr\text{-}Me^+$
8



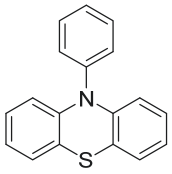
4CzIPN
9



Phenox A0202
10



^{n}Pr-$DMQA^+$
11

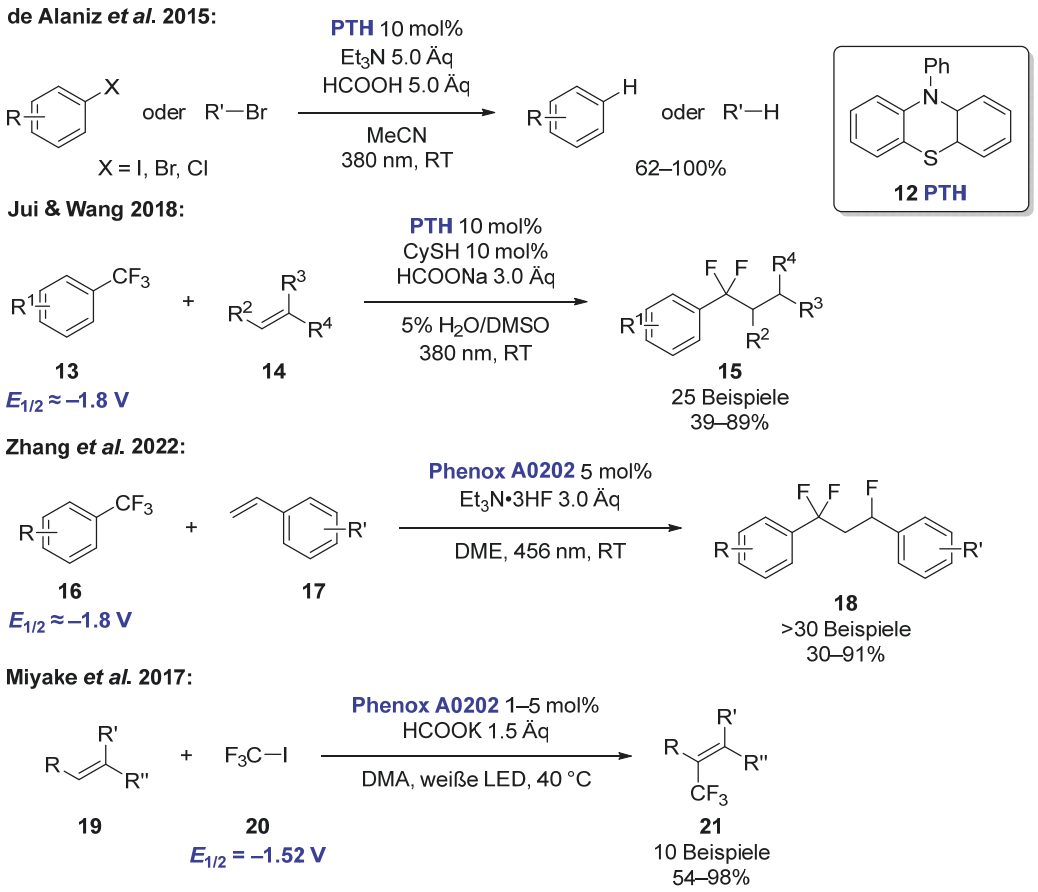


PTH
12

Substanz	S oder T (Φ_{ISC})	τ (ns)	E_{ox} (V)	E_{red} (V)	E_{ox}* (V)	E_{red}* (V)
2 $Ru(bpy)_3^{2+}$	T (1)[50]	1100[66]	+1.29[67]	−1.33[67]	−0.81[67]	+0.77[67]
3 $Ru(bpz)_3^{2+}$	T (≥0.77)[68]	740[69]	+1.86[69]	−0.80[69]	−0.26[69]	+1.45[69]
4 $Ir(ppy)_3$	T	1900[30]	+0.77[30]	−2.19[30]	−1.73[30]	+0.31[30]
5 $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)^+$	T (≥0.68)[70]	2300[70]	+1.69[70]	−1.37[70]	−0.89[70]	+1.21[70]
6 Eosin Y	S	2.7[71]	+0.76[71]	−1.08[71]	−1.58[71]	+1.23[71]
	T (0.32)[71]	160000[72]			−1.15[71]	+0.83[71]
7 9,10-DCA	S	14.9[73]		−0.91[73]		+1.99[73]
8 $Mes\text{-}Acr\text{-}Me^+$	S_{CT}	6[60]		−0.49[74]		+2.08[60]
	T_{LE} (0.38)[60]	30000[60]				+1.45[60]
9 4CzIPN	S (TADF)[75]	18.7[76] 13900[76]	+1.49[77]	−1.24[77]	−1.18[77]	+1.43[77]
10 Phenox A0202	T (0.9)[78]	480000[78]	+0.65[79]		−1.80[79]	
11 ^{n}Pr-$DMQA^+$	S	5.5[80]	+1.32[81]	−0.78[81]	−0.62[82]	+1.18[82]
12 PTH	S	2.3[63]	+0.68[65]		−2.1[65]	

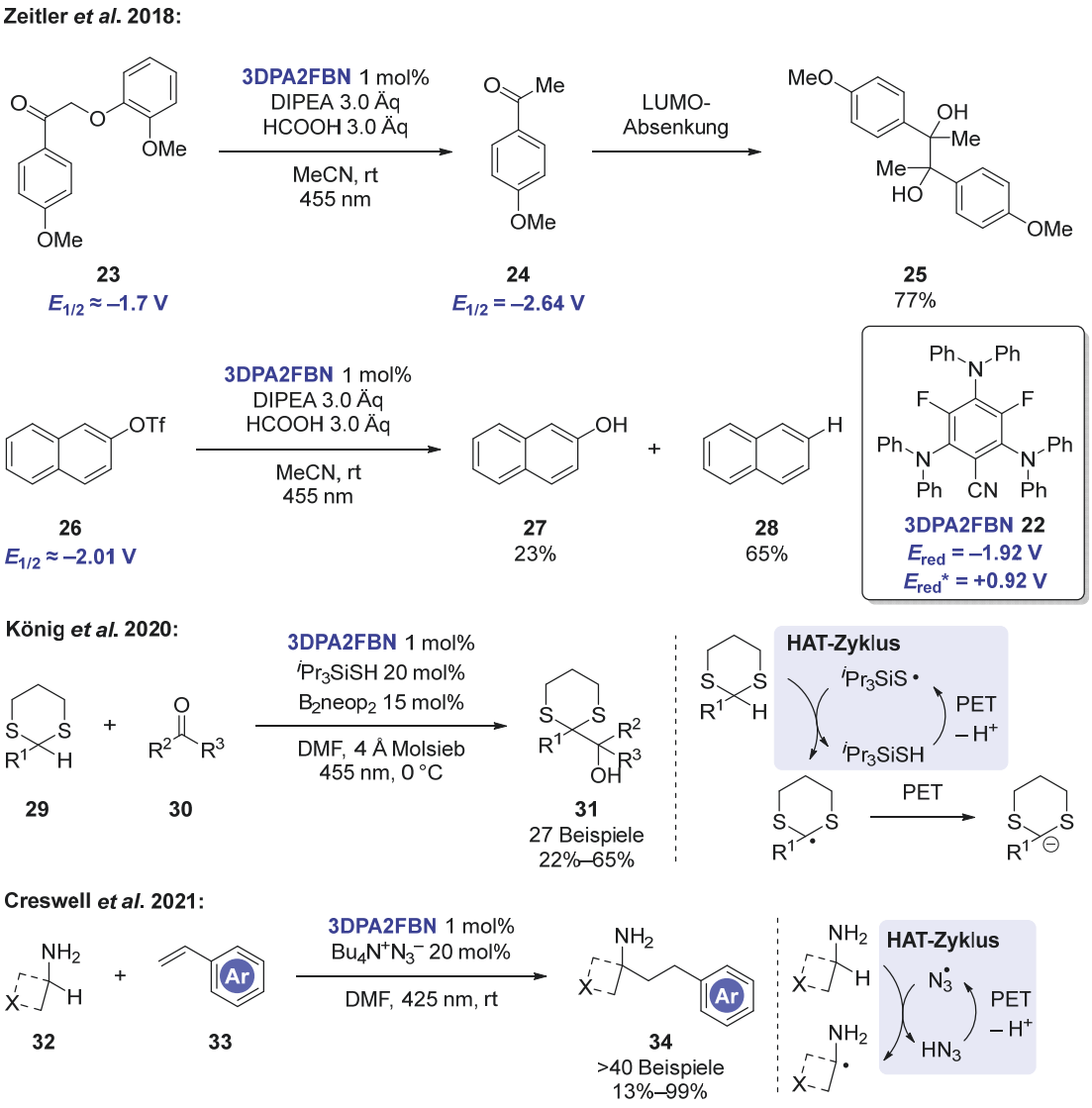
aufgrund des Absorptionsverhaltens des Katalysators UVA-Licht (≤380 nm) zur Anregung verwendet werden. Mit strukturell ähnlichen Dihydrophenazinen erreichten Miyake *et al.* eine ATRP durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht, wobei die verwendeten Katalysatoren teilweise noch stärker reduzierend wirken als Thiazin **12**.[83] Miyake entwickelte auch Phenoxazin-basierte Katalysatoren, die stark reduzierend wirken und in Polymerisationsreaktionen metallbasierte Katalysatoren, wie *fac*-Ir(ppy)$_3$ (**4**), ersetzen können.[78, 84] Dabei lassen sich die Redoxpotentiale über strukturelle Variation am Katalysator einstellen.[85]

In Schema 1.6 sind einige Beispiele für photoredoxkatalysierte Reaktionen gezeigt, bei denen Phenoxazine und Phenothiazine als Katalysatoren verwendet wurden. Die bereits angesprochene Hydrodehalogenierung von Arylhalogeniden und Alkylbromiden unter Katalyse mit Thiazin **12** durch De Alaniz ermöglicht die Reduktion sowohl elektronenarmer als auch elektronenreicher Aromaten unter Zugabe von Triethylamin und Ameisensäure.[63] Die anspruchsvolle Reduktion von CF_3-Gruppen, die zum CF_2-Radikal führt, wurde durch Jui & Wang zur Addition an nicht aktivierte Alkene verwendet,[86] wobei Cyclohexanthiol (CySH) als H-Atomtransferkatalysator zugesetzt wurde. Eine ähnliche Reaktion zeigten Zhang *et al.*, hier wurde jedoch das CF_2-Radikal an Styrole addiert und das entstehende benzylische Radikal ermöglicht einen radical-polar-Crossover zum Benzylkation, welches



Schema 1.6. Beispiele für Photoredoxkatalyse mit Phenoxazinen[78, 87] und Phenothiazinen.[63, 86]

durch Fluoridionen oder andere Nukleophile abgefangen werden kann.[87] Miyake *et al.* zeigten die Synthese von CF_3-substituierten Alkenen in einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus mit Kaliumformiat als Base an aromatischen und aliphatischen Doppelbindungen und Trifluoriodmethan als CF_3-Quelle. Ohne Zusatz von Kaliumformiat wird aus aliphatischen Alkenen das Additionsprodukt erhalten.[78]



Schema 1.7. Photoredoxkatalyse mit 3DPA2FBN als stark reduzierende Variante des TADF-Katalysators 4CzIPN (**9**).[77, 88–89]

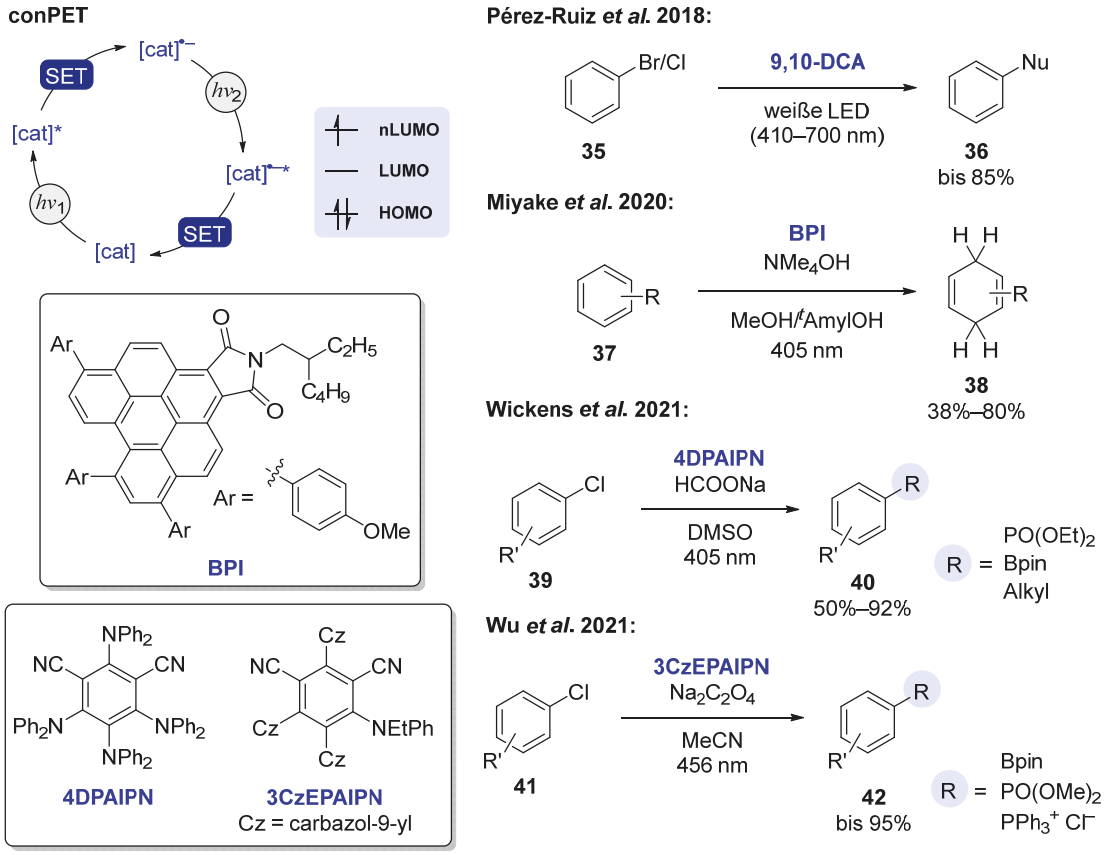
Zeitler *et al.* erreichten durch Modifikation des TADF-Emitters 4CzIPN (**9**) eine Veränderung der Redoxpotentiale hin zu stärker oxidierenden und reduzierenden Katalysatoren.[77] Dabei wird auch das Problem von stark oxidierend oder reduzierend wirkenden Photoredoxkatalysatoren besprochen, dass sich unweigerlich durch die limitierte HOMO-LUMO-Lücke bei der Verwendung von sichtbarem Licht ergibt ($\lambda \geq 400$ nm $\Leftrightarrow E_{0,0} \leq 3.0$ eV): Besitzt ein Zustand des Katalysators ein extremes Potential (z.B. $E_{red}(Ir(ppy)_3) = -2.19$ V, $E_{red}^*(Mes\text{-}Acr\text{-}Me^+) = +2.08$ V), so ist das entsprechende Potential der Rückreaktion sehr gering (entsprechend $E_{red}^*(Ir(ppy)_3) = +0.31$ V,

E_{red}(Mes-Acr-Me$^+$) = –0.49 V) und dadurch schwierig zu nutzen, da es die Zahl der geeigneten Substrate einschränkt (besonders für redox-neutrale Reaktionen). Katalysatoren mit ausgewogenen Redoxpotentialen können in diesen Fällen ein erweitertes Substratspektrum umsetzen.[77, 90] In Schema 1.7 sind die von Zeitler *et al.* durchgeführten Benchmark-Reaktionen mit dem am stärksten reduzierenden Katalysator 3DPA2FBN (**22**) gezeigt. Die Reduktion des *p*-Methoxyacetophenons (**24**) zum Pinakol **25** wird dabei auf eine aktivierende Wirkung des zugesetzten Amins zurückgeführt, obwohl das Reduktionspotential deutlich niedriger liegt, als das des Katalysators **22**. Verwendung fand **22** auch in Kombination mit H-Atomtransferkatalysatoren in einer photoredoxkatalysierten Corey-Seebach-Reaktion[88] und der Hydroaminoalkylierung von Styrolen.[89]

All diese Katalysatoren basieren, wie auch die Acridiniumkatalysatoren, auf einem Donor-Akzeptor-System. Donor- (z. B. Carbazol, Mesitylen, Phenoxazin, Dihydrophenazin, Phenothiazin) und Akzeptorteil (z. B. Dicyanobenzol, Acridinium, Arylsubstituenten) der Verbindungen sind dabei senkrecht zueinander orientiert, um eine Konjugation zu verringern. Dies bewirkt eine räumliche Trennung von HOMO und LUMO und verleiht dem angeregten Zustand dadurch Charge-Transfer-Charakter.[75, 91–93]

Eine andere Strategie zum Erreichen stark reduzierender Reaktionsbedingungen sind Multi-Photonen-Mechanismen wie beim conPET (*consecutive Photoinduced Electron Transfer*). Dabei entsteht in einem ersten PET das Radikalanion des Katalysators, welches bei ausreichender Stabilität und Lichtintensität erneut ein Photon absorbieren kann und dadurch den angeregten Zustand des Radikalanions liefert. In diesem ist das nLUMO, besetzt, welches energetisch höher als das LUMO liegt und daher eine stärkere Reduktionskraft mit sich bringt (Schema 1.8). Rhodaminfarbstoffe bilden stabile Radikalanionen mit Lebensdauern bis zu mehreren Stunden[94] und können daher leicht durch ein Photon angeregt werden, wie Ghosh & König für Rhodamin 6G zeigten.[95] Anders als die ungeladene Spezies besitzt das Radikalanion ein Absorptionsmaximum im blauen Bereich und die Bestrahlung mit einer 450 nm LED, anstelle von 530 nm-Licht führt daher zu einer veränderten Reaktivität in der reduktiven Dehalogenierung von Polyhalogenaromaten. Ähnlich verhält sich der stark oxidierende Katalysator 9,10-DCA (**7**, E_{red}* = +1.99 V). Das relativ stabile Radikalanion **7**$^{\bullet-}$ zeigt eine Absorption im grünen Bereich und besitzt im angeregten Zustand sowohl ein sehr starkes Reduktionsvermögen (E_{Ox}*(**7**/**7**$^{\bullet-}$*) = 2.5 V)[96], als auch eine ausreichend hohe Lebensdauer (τ = 5 ns).[97] Dadurch ist Anthracen **7** in der Lage die Dehalogenierung von Arylbromiden und Arylchloriden zu katalysieren, wie von Pérez-Ruiz *et al.* gezeigt wurde.[96] Auch Derivate von 4CzIPN (**9**) zeigen eine vergleichbare Reaktivität (**4DPAIPN**,**3CzEPAIPN**). Wu *et al.* und Wickens *et al.* erreichten beide die Reduktion von Arylchloriden und Kupplung der Arylradikale mit verschiedenen Löschern.[98–99] Auch die reduzierte Radikalform des kationischen ^{n}Pr-DMQA (**11**) ist bei Bestrahlung (440 nm) in der Lage Chlorarene zu reduzieren.[100] Aufgrund der extrem kurzen Lebensdauer des angeregten Dublettzustands

^{2}**11**$^{\bullet}$* wird angenommen, dass eine Reduktion des Lösungsmittels stattfindet und die solvatisierten Elektronen als Reduktionsmittel wirken.[100] So wird auch der Mechanismus einer organophotokatalysierten Birch-Reduktion beschrieben, die Miyake *et al.* zeigten. Dabei werden mit einem perylenbasierten Katalysator (**BPI**) in einem modifizierten conPET-Zyklus solvatisierte Elektronen erzeugt, welche in der Lage sind, verschiedene Benzolderivate zu reduzieren.[101] Der Elektronentransfer auf das Lösungsmittel ist extrem schnell,[102] da durch die Solvatisierung bereits Kontakt besteht und kein Begegnungskomplex gebildet werden muss.



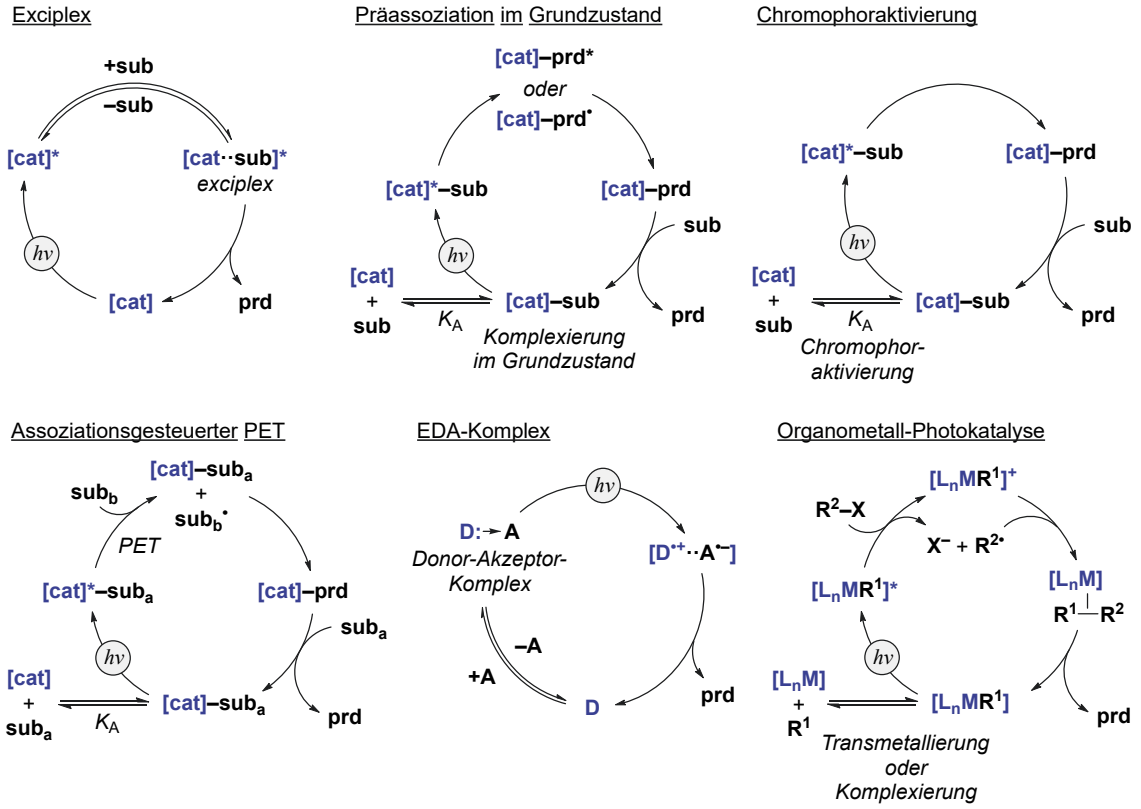
Schema 1.8. Allgemeiner Redoxzyklus bei einer conPET-Katalyse und Beispiele für conPET-Reaktionen mit 9,10-DCA,[96] BPI[101] und Cyanoarenkatalysatoren.[98–99]

Es ist somit möglich, mittels organischer Photoredoxkatalyse Reduktionspotentiale zu erreichen, die denen der Alkalimetalle (Na, Li) entsprechen.[101] Dadurch wird die direkte Reduktion von unaktivierten Halogenarenen möglich, welche sonst nur unter Metallkatalyse umgesetzt werden können, zum Beispiel durch Kombination von Photoredox- mit Nickelkomplexkatalysatoren.[103–105]

1.5 Asymmetrische Photokatalyse

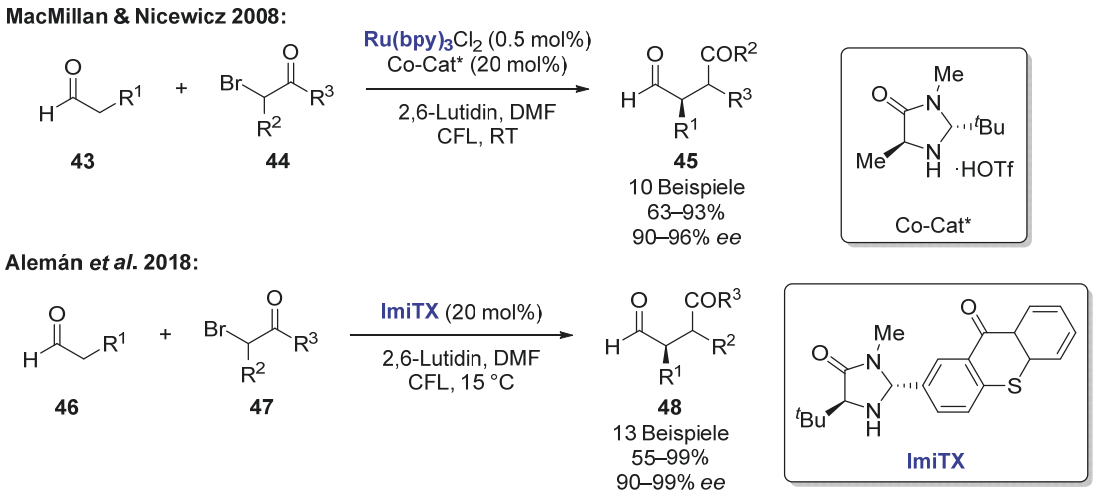
Die asymmetrische Photokatalyse hat mit zwei Problemen zu kämpfen, die beide zu racemischen Hintergrundreaktionen führen. Einerseits steht die Anregung des Katalysators in Konkurrenz zu einer direkten Anregung des Substrats, welche dann zu einer Reaktion ohne Katalysatorbeteiligung führt. Andererseits laufen viele Photoreaktionen

diffusionskontrolliert über kurzlebige Begegnungskomplexe statt. Findet die Dissoziation dieses Komplexes nach dem Energie- oder Elektronentransfer schneller statt als der anschließende Bindungsaufbau, kann die chirale Information des Katalysators nicht an das Substrat weitergegeben werden und es resultiert das racemische Produkt.[106] Daher verliefen erste erfolgreiche Versuche mit chiralen Photokatalysatoren, die zu Enantiomerenüberschüssen führten, häufig über Exciplexe.[107–110] Die durch Donor-Akzeptor-Wechselwirkung stabilisierten Komplexe ermöglichen die Übertragung der Stereoinformation. Wegen der begrenzten Lebensdauern und schlecht definierten Wechselwirkungen lassen sich hierbei jedoch nur geringe Enantiomerenüberschüsse erreichen.[106] Eine Leitstrategie, die den meisten erfolgreichen Anwendungen der asymmetrischen Photokatalyse zugrunde liegt, ist das Präassoziationsprinzip, das erstmals von Inoue[111] und Krische[112] angewandt wurde: Findet eine Interaktion des Substrats und des Katalysators bereits im Grundzustand statt, lässt sich eine racemische Hintergrundreaktion ohne Beteiligung des Katalysators minimieren. Dazu muss das Substrat im Komplex gegenüber dem freien Substrat bevorzugt angeregt werden.[106] Krische setzte hierbei auf eine durch Wasserstoff-Brücken vermittelte Assoziation im Grundzustand, die eine Stereoselektivität in der photokatalysierten Reaktion ermöglichen. Daneben nennen Gezink *et al.* weitere Mechanismen (Schema 1.9): Bei der Chromophoraktivierung kommt es zur Koordination des Substrats durch den Katalysator,



Schema 1.9. Mechanismen zum Erreichen von Enantioselektivität in der asymmetrischen Photokatalyse nach Gezink *et al.*[106]

die zu neuen Absorptionsbanden führt und dadurch eine selektive Anregung ermöglicht. Beim assoziationsgesteuerten PET reagiert das ET-Substrat mit einen Reaktand-Katalysator-Komplex. Die Bildung von EDA-Komplexen kann schon im Grundzustand erfolgen und stellt basierend auf Charge-Transfer-Wechselwirkungen einen Kontakt von Substrat und Katalysator her. Die Organometall-Photokatalyse verwendet Koordinationskomplexe, die eine Reaktion des ET-Substrats innerhalb der Koordinationssphäre des Metalls ermöglichen.[106] Ein populäres Beispiel für erfolgreiche asymmetrische Photokatalyse ist die Alkylierung von Aldehyden unter Enaminkatalyse durch MacMillan & Nicewicz 2008.[40] Durch Kombination von racemischen $Ru(bpy)_3Cl_2$ und eines chiralen Imidazolidinon-Organokatalysators gelingt die α-Alkylierung von Aldehyden mit α-Bromcarbonylverbindungen mit Enantiomerenüberschüssen ≥90%. Die Präassoziation findet hierbei zwischen einem Co-Katalysator und dem Substrat statt und nicht mit dem Photokatalysator selbst. Alemán *et al.*[113] kombinierten Thioxanthon als Photoredoxkatalysator und ein Imidazolidinon und führten mit diesem bifunktionalen Katalysator (**ImiTX**) eine vergleichbare Reaktion durch (Schema 1.10).

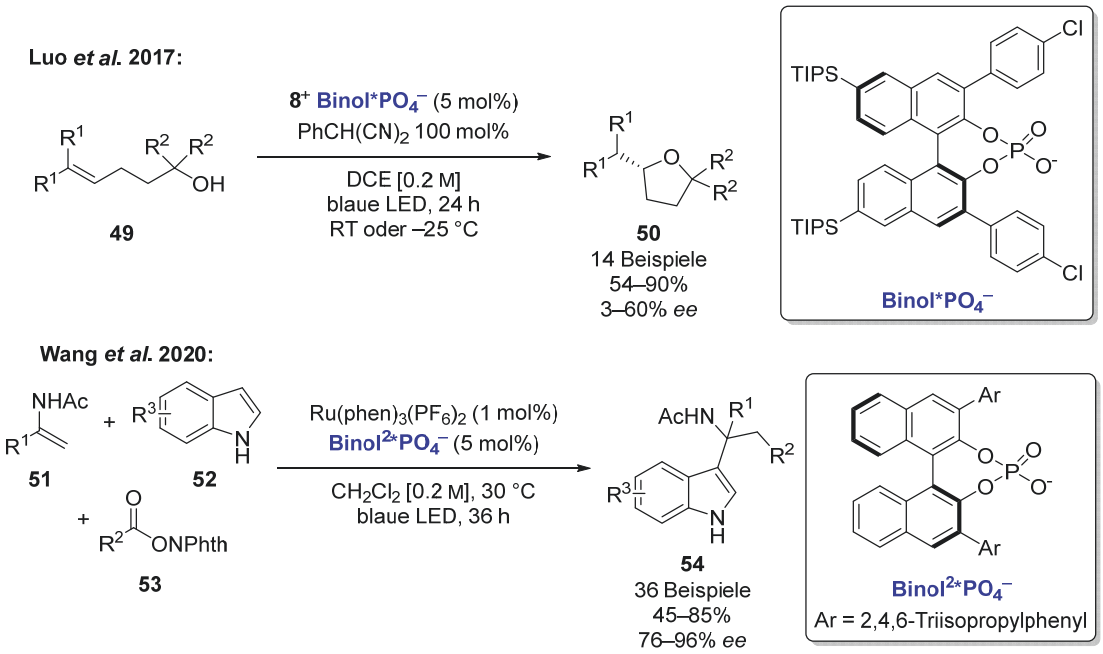


Schema 1.10. Asymmetrische α-Alkylierung von Aldehyden unter Photoredoxkatalyse.

Viele weitere Beispiele vereinen ein achirales Chromophor mit einem chiralen Molekülteil, der in Wechselwirkung mit dem Substrat tritt und dadurch eine Stereoinformation überträgt (bifunktionaler Katalysator).[106] Thioxanthon wurde beispielweise auch mit Wasserstoffbrücken-Bindern,[114–115] oder chiralen Phosphorsäuren[116–117] kombiniert und in asymmetrischen [2+2]-Photocycloadditionen eingesetzt.

Eine weitere Strategie ist der Einsatz chiraler Gegenionen bei der Verwendung ionischer Photokatalysatoren (Schema 1.11). Ein Beispiel für die Bildung eines chiralen Ionenpaares ist die asymmetrische anti-Markovnikov Hydroveretherung durch Luo *et al.*[118] mit dem Acridiniumkatalysator **8** und chiralen Phosphaten als Anion, als asymmetrische Variante der ursprünglich von Nicewicz und Hamilton beschriebenen Reaktion.[119] Chirale Phosphate wurden auch von Wang *et al.*[120] als Koordinationszentrum genutzt, an dem sich

in chiraler Umgebung EDA-Komplexe ausbilden und dadurch die stereoselektive Difunktionalisierung von Enamiden ermöglichen.



Schema 1.11. Verwendung chiraler Anionen in der asymmetrischen Photokatalyse.

1.6 Humanes Serumalbumin (HSA)

Serumalbumin spielt als Transport- und Bindeprotein eine wichtige Rolle im menschlichen Körper und ist an zahlreichen physiologischen Prozessen beteiligt.[121–122] Es besitzt eine außergewöhnliche Bindekapazität für Liganden und wirkt als wichtiger Transporter und als Depot für eine Vielzahl von endogenen und exogenen Substanzen wie Nährstoffe, Hormone und Toxine indem es Fettsäuren, verschiedene Metallionen, Wirkstoffe und Metaboliten reversibel bindet.[121–124] Es ist außerdem maßgeblich an der Aufrechterhaltung des osmotischen Drucks und der Stabilisierung des pH-Werts des Blutes beteiligt.[125–126]

Mit einer Konzentration von 35–50 g/L im Serum[127] (~0.6 mM)[122] macht es über die Hälfte der gesamten Plasmaproteinmenge aus. Dabei befindet sich die größte Menge des Albumins (60%, ~240 g) außerhalb der Blutgefäße im Gewebe,[126] wobei die intrazelluläre Konzentration sehr gering ist.[127] Die Produktion von HSA erfolgt hauptsächlich in der Leber mit einer durchschnittlichen Rate von 0.2 g Tag^{-1} kg^{-1} Körpergewicht,[128] wobei unter physiologischen Umständen nur 20–30% der Hepatozyten Albumin produzieren und die Produktion dadurch bei Bedarf um 200–300% gesteigert werden kann.[123]

Albumin besitzt eine außergewöhnlich hohe Halbwertszeit. Sie liegt bei ungefähr 20 Tagen,[127, 129] wobei auch längere Halbwertszeiten beschrieben wurden (28–36 Tage).[123] Denaturiertes oder strukturell verändertes HSA wird schneller abgebaut oder ausgeschieden.[126] Während der Zirkulation im Blut kommt es beispielsweise zu

nichtenzymatischer Glykierung durch die vorhandene Glucose, was eine beschleunigte Ausscheidung über die Nieren bewirkt.[129–130] Eine Verlängerung der Halbwertszeit wird dagegen bei geringen Serumkonzentrationen beobachtet, was auf einen rezeptorvermittelten Schutzmechanismus vor Degradation hindeutet.[131–132]

Dieser Schutzmechanismus ist maßgeblich für die lange Halbwertszeit von HSA verantwortlich und wird durch eine Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) ermöglicht, der auch die Immunglobuline IgG bindet und beide durch einen Recycling-Mechanismus schützt.[133] Bei niedrigen pH-Werten (pH 6.0, intrazellulär) bindet er HSA mit hoher Affinität und verhindert dadurch einen Abbau durch intrazelluläre Proteasen.[129, 132, 134] Bei neutralen pH-Werten (pH 7.4, extrazellulär) verringert sich die Affinität um den Faktor 200 und ermöglicht dadurch eine Freisetzung des HSA.[135] Es wurde gezeigt, dass die HSA- und IgG-Bindung unabhängig voneinander an unterschiedlichen Stellen des FcRn stattfindet.[135] Die Bindung an FcRn verhindert auch eine renale Ausscheidung, da im Glomerulum filtriertes HSA (trotz seiner Größe 3–6 g pro Tag) über die Podozyten wieder reabsorbiert wird.[133]

Der Abbau von HSA erfolgt neben einer Verstoffwechslung in der Leber hauptsächlich in den größeren Organen, in der Muskulatur und in der Haut und wird über diese auch teilweise intakt ausgeschieden. [127] Etwa 1 g pro Tag gelangt in den Verdauungstrakt, wo es nach der Verdauung in Aminosäuren und Peptide aufgespalten wieder absorbiert wird.[123]

1.6.1 Struktur und Zusammensetzung von HSA

HSA ist ein einzelsträngiges Protein aus 585 Aminosäuren und besitzt eine Masse von 66.5 kDa. Zusammen mit Transthyretin ist es eines der wenigen Plasmaproteine die ausschließlich aus Aminosäuren bestehen und keinen Kohlenhydratanteil besitzen.[125] Während der Gehalt an den Aminosäuren Methionin, Glycin und Isoleucin im Vergleich mit „typischen“ Proteinen gering ist, enthält HSA eine große Anzahl an ionisierbaren Aminosäuren (185 Ionen bei pH 7), was für eine gute Löslichkeit in Wasser sorgt. Dabei überwiegen die sauren Aminosäuren, weshalb sich eine Gesamtladung von –15 bei pH 7 ergibt. Eine weitere Besonderheit ist auch das Vorhandensein von exakt einem Tryptophanrest (Trp-214) in HSA, welcher als Teil der Drug-Site 1 häufig in Wechselwirkung mit gebundenen Molekülen tritt (siehe unten).[125]

Zusätzlich besitzt HSA wie fast alle Säugetier-Serumalbumine 35 Cysteine, von denen 34 Stück insgesamt 17 Disulfidbrücken bilden, die zur Stabilität dieser extrazellulären Proteine beitragen.[125, 136] Die Disulfidbrücken verleihen dem Protein außerdem Flexibilität und erhöhen die Widerstandsfähigkeit gegen extreme Bedingungen, indem sie eine reversible Trennung der Schleifen des HSA ermöglichen.[125]

Wie die Anzahl der Disulfidbrücken ist auch das einzige freie Cystein (Cys-34) artübergreifend konserviert.[137] Dieses Cystein macht aufgrund der hohen Konzentration von HSA 80% des freien Thiols im Blutplasma aus[122] und stellt dadurch die wichtigste

Quelle für extrazelluläre reduzierte Sulfhydrylgruppen dar.[138] Es fängt freie Radikale wie Peroxide und Stickoxide, und komplexiert verschiedene Metallionen unter *in vitro* und *in vivo* Bedingungen.[139] Durch die Bindung von freiem Cu^{2+} verringert es dessen Redoxreaktivität und verhindert so zusätzlich die Bildung von Radikalen.[138] 82 % des Stickstoffmonoxids (~7 µM) ist als S-Nitrosothiol an Cys-34 gebunden,[140] wodurch HSA als Transporter für das gefäßerweiternde Gas wirkt, und dadurch seine Halbswertszeit deutlich verlängert.[123, 141]

Die Sequenz und Struktur von HSA wird in drei homologe Domänen I, II, III unterteilt, welche wiederum jeweils in zwei Subdomänen A und B unterteilt werden (Abbildung 1.4).[122] Die drei Domänen besitzen eine unterschiedliche Ladungsverteilung, wobei Domäne I die höchste negative Ladungsdichte besitzt, während Domäne drei nahezu neutral ist (berechnet bei physiologischem pH für die Domänen I, II, III sind die Ladungen –9, –8, +2). Die Domänen bestehen zu großen Teilen aus α-Helices (67% der Aminosäuren) wobei jede Domäne 10 Helices enhält. β-Faltblattstrukturen kommen dagegen in der Struktur von HSA nicht vor.[142]

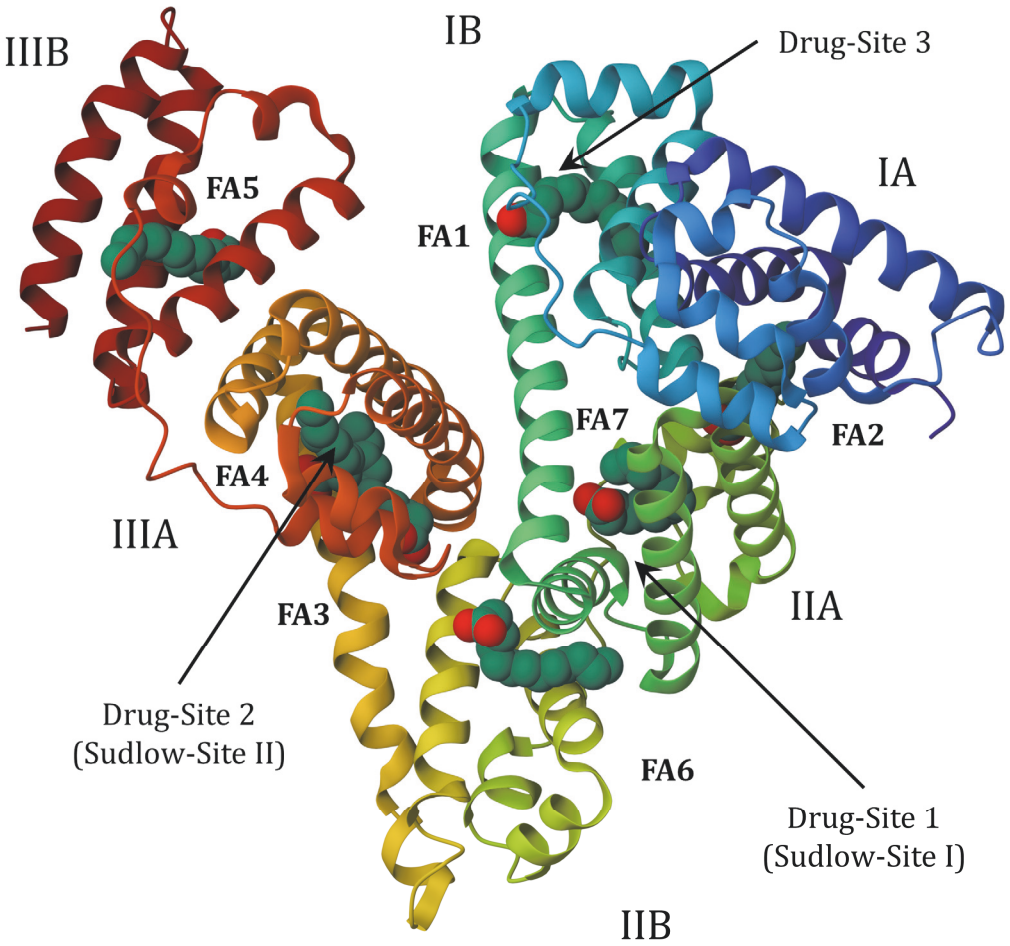


Abbildung 1.4. Co-Kristallstruktur von HSA und Myristinsäure (PDB: 1HK4).[143] Die Domänenstruktur und die wichtigsten Bindungsstellen für Metaboliten und Wirkstoffe (Sudlow I & II, sowie Drug-Site 3) sowie die von Curry bestimmten Fettsäure-Bindungsstellen sind gezeigt.[144] Abbildung erstellt mit Mol*-Viewer.[145]

Die Kristallstruktur zeigt eine charakteristische „herzförmige“ Tertiärstruktur (Abbildung 1.4), die auch in Lösung bei physiologischem pH-Wert vorliegt (N-Form).[146–147] Bei niedrigen pH-Werten (<4.3) tritt durch die Protonierung von ungefähr 40 COOH-Seitenketten eine Konformationsänderung zu einer partiell entfalteten, länglichen Form (F-Form) auf, die sich beim weiteren Absenken des pH-Werts (<2.7) weiter entfaltet (E-Form).[125, 148]

1.6.2 Bindung von Liganden an HSA

Die strukturelle Flexibilität von HSA ermöglicht eine Anpassung seiner Konformation an eine Vielzahl unterschiedlicher Liganden.[125, 149] Neben einer größeren Konformationsänderung des gesamten Proteins können die einzelnen Bindungstaschen verschiedene Konfigurationen nahezu gleicher Energien annehmen, indem die Seitenketten einzelner Aminosäuren unterschiedliche Orientierungen einnehmen.[149]

Es wurden mehrere hoch- und niedrigaffine, teilweise überlappende,[150] Bindungsstellen für endo- und exogene Substanzen an HSA identifiziert.[122] Dabei bindet HSA hauptsächlich neutrale und anionische Liganden, während basische Verbindungen in geringerem Maße gebunden werden.[123] Die zwei wichtigsten Bindungstaschen wurden schon früh durch Sudlow[151–152] charakterisiert und werden daher auch als Sudlow-Site I und Sudlow-Site II bezeichnet. Sie befinden sich in den Subdomänen IIA und IIIA, wobei ihre genaue Position im Protein durch die erste erfolgreiche Bestimmung einer Kristallstruktur von HSA durch He und Carter erfolgte (Abbildung 1.4).[142] Drug-Site 1 und Drug-Site 2 sind für die Bindung der meisten Wirkstoffe verantwortlich, die dort gewöhnlich mit einer Affinität im Bereich von 10^4–10^6 M^{-1} binden;[122, 153] es wurden jedoch K_a-Werte für die Bindung von Liganden an HSA im Bereich von 10^2–10^{11} M^{-1} gefunden.[154]

Drug-Site 1 (Sudlow I) ist eine große und flexible Bindetasche in der Subdomäne IIA von HSA. Sie bindet viele große, heterozyklische Substanzen mit einer größeren Zahl an Ringen,[121, 141] wie beispielsweise Warfarin, Indomethacin oder Domethacin.[121] Das Innere der Bindetasche ist überwiegend unpolar, besitzt jedoch zwei polare Cluster an Aminosäuren (Tyr-150, His-242, Arg-257 und Lys-195, Lys-199, Arg-218, Arg-222), welche maßgeblich an der Bindung von Liganden beteiligt sind.[150] Sie wird häufig in drei Sub-Sites gegliedert (Ia, Ib, Ic) welche sich gegenseitig beeinflussen aber auch gleichzeitig mehrere Liganden binden können.[150, 153, 155]

Drug-Site 2 ist kleiner und weniger flexibel als Drug-Site 1[122, 150] und bindet beispielsweise aromatische Carboxylate wie verschiedene NSAR (Ibuprofen, Naproxen) oder Benzodiazepine wie Diazepam.[124, 150] Ebenso wie die Sudlow I-Site besteht sie aus einer hauptsächlich hydrophoben Tasche mit einem polaren Aminosäurecluster an einem Ende (Arg-410, Tyr-411, Lys-414).

Als eine dritte Bindungsstelle (Drug-Site 3) kann eine Region in der Subdomäne IB aufgefasst werden. Dort binden unter anderem die Metaboliten Hämin[156] und Bilirubin,[157]

aber auch bestimmte heterocylische Verbindungen oder Wirkstoffe wie Lidocain und Fusidinsäure.[157–158]

Daneben besitzt HSA mehrere Bindestellen für Metallkationen. Der N-terminale Teil des Proteins (N-Asp-Ala-His-Lys) bindet Cu, Ni und Co mit hoher Affinität, [141, 159] während das freie Cystein Cys-34 Au, Ag und Hg bindet.[141, 160]

1.6.2.1 Fettsäuren

HSA spielt als Transporter von Fettsäuren im Körper eine große Rolle.[137, 161] Unter physiologischen Bedingungen sind 99% der freien Fettsäuren im Plasma an HSA gebunden.[162] Die Löslichkeit der Fettsäuren in Wasser ist, auch in deprotonierter Form, sehr niedrig und wird erst durch die Bindung an Albumin um mehrere Größenordnungen erhöht.[162] Daher liegt die Konzentration an freien FA zwischen 5 nM und 1 µM[162–164] im Vergleich zur Gesamtkonzentration von 60 µM bis 1.2 mM sehr niedrig, was einem Verhältnis von 0.1–2 mol pro mol HSA im Serum entspricht.[150] Ein höheres FA/HSA-Verhältnis wird unter physiologischen Verhältnissen nur selten beobachtet,[162] kann jedoch bei bestimmten Krankheiten wie Diabetes auftreten.[165]

Die Bindung von Fettsäuren an HSA wurde als erstes von Kendall 1941 beobachtet, der durch Extraktion von kristallisiertem HSA erkannte: „The crystalline albumin is associated with a small amount of free fatty acid that cannot be removed without first denaturing the albumin.“[166] 1958 beschrieb Goodman[167] zwei Bindungsstellen mit hoher Affinität, fünf Sites mit mittlerer Affinität und zahlreiche niedrigaffine Bindungsstellen für langkettige Fettsäuren, wobei die Unterscheidung zwischen hoher und mittlerer Affinität eher willkürlicher Natur ohne klare Grenzen vorgenommen wurde.[168–169] Die Lage der Bindungsstellen höchster Affinität wurde bereits früh in Domäne III vermutet,[162] was durch Kristallisation in der Gegenwart von Fettsäuren durch Carter bestätigt wurde.[170] Später wurden durch Curry *et al.* sieben Bindestellen für langkettige Fettsäuren an HSA beschrieben.[144, 171] Diese sind asymmetrisch im HSA-Molekül verteilt, wobei die beiden höchstaffinen Bindungsstellen (FA4 und FA5) in Domäne III liegen (siehe Abbildung 1.4), was die vorherige Annahme bestätigte.[123] Wenskowsky *et al.* zeigten 2018 durch Fluoreszenzkompetitions-experimente mit einer fluorophormarkierten Fettsäure und Kristallstrukturanalyse, dass auch die Site FA7, die mit Drug-Site 1 überlappt, eine hochaffine Bindungsstelle für langkettige Fettsäuren wie Myristinsäure darstellt.[124]

1.6.2.2 Einfluss von Albuminbindung auf Pharmazeutika

Die Bindung an Plasmaproteine hat einen großen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der meisten häufig verschriebenen Arzneimittel, beispielsweise durch eine verbesserte Löslichkeit lipophiler Substanzen.[172–177] Der tatsächliche Einfluss auf die pharmakologische Aktivität ist jedoch in der Literatur umstritten und wird kontrovers diskutiert.[177–183]

Eine hohe Affinität an Plasmaproteinen kann für die Wirksamkeit von Arzneimitteln je nach Eigenschaften und Target von Vorteil oder von Nachteil sein.[184] Die meisten Arzneistoffe binden vor allem an Serumalbumin, oft mit einer sehr hohen Plasmaproteinbindung, wie beispielsweise Warfarin, Phenylbutazon und Ibuprofen.[123] Von einer hohen Plasmaproteinbindung spricht man bei einem gebundenen Anteil von mehr als 90%.[185]

Die Bindung eines Arnzeistoffs an HSA beeinflusst in vielen Fällen dessen Stoffwechsel und seine Ausscheidung, da sowohl die hepatische Aufnahme als auch die glomeruläre Filtration direkt proportional zum Anteil des freien Arzneimittels im Plasma sind.[177, 186] Die Bindung kann aber durch den effizienten Transport im Blutkreislauf bei einem hohen Extraktionsverhältnis in der Leber oder in der Niere aufgrund aktiver tubulärer Sekretion die Ausscheidung beschleunigen, meist verlängert sich die Halbwertszeit durch eine Albuminbindung jedoch.[123, 177, 186]

Eine Verlängerung der Halbwertszeit kann bewusst herbeigeführt werden, indem der Arzneistoff mit Albumin kombiniert wird. Die kann entweder nicht-kovalent (Assoziation) oder kovalent durch eine Konjugation oder direkte genetische Fusionierung erreicht werden.[133, 187–189] Dies ist insbesondere für Peptide interessant, welche aufgrund einer sehr effizienten renalen Clearance ansonsten kurze Halbwertszeiten zeigen.[187] Die Kombination mit Albumin kann hier die Halbwertszeit verlängern, indem es aufgrund seiner Größe und der Reabsorption durch die FcRn-Bindung die renale Ausscheidung verhindert.[133] Unabhängig vom Mechanismus der Bindung des Arzneimittels an das Albumin ist die Halbwertszeit des resultierenden Assoziats, Konjugats oder Fusionsprodukts im Blutkreislauf länger als die des nativen Arzneimittels selbst, wobei das Ausmaß dieser Verlängerung von verschiedenen Faktoren abhängt, einschließlich des endogenen Clearance-Mechanismus des Arzneimittels selbst. Darüber hinaus ist die theoretische Obergrenze für die Halbwertszeit des Albumin-Wirkstoff-Komplexes im Blutkreislauf die Halbwertszeit von Albumin selbst (~20 Tage).[133]

Für die nicht-kovalente Bindung an Albumin ist die Konjugation der Wirkstoffe mit Fettsäuren weit verbreitet,[189] und wurde in den 90er-Jahren bei Novo Nordisk als Strategie zur Synthese langzeitwirksamer Insuline untersucht.[190–191] Nachdem im Jahr 2004 das Insulin detemir als erstes lipidkonjugiertes Biopharmazeutikum die Zulassung erhielt, wurden weitere Antidiabetika basierend auf der selben Strategie entwickelt (Insulin degludec, Liraglutid und Semaglutid). Bei Liraglutid und Semaglutid handelt es sich um GLP-1-Rezeptor-Agonisten, die die Wirkung des humanen Inkretin-Glucagon-ähnlichen Peptids-1 (GLP-1) nachahmen. Beide besitzen an Position 26 eine über einen Linker an das Lys-26 gebundene Fettsäure, die für die Albuminbindung sorgt und dadurch die Halbwertszeit gegenüber GLP-1 deutlich erhöht.[189] Semaglutid besitzt zusätzlich eine Aminosäuresubstitution, die das Peptid vor einem Abbau durch die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) schützt, wodurch sich die Halbwertszeit gegenüber Liraglutid nochmals deutlich erhöhen ließ.[192–193]

Neben einer Bindung über einen Fettsäure-Liganden erlauben die Bindeeigenschaften von Albumin die Verwendung unterschiedlichster Molekülstrukturen für eine Assoziation, bisher wurden jedoch keine Arzneistoffe mit solchen Liganden zugelassen, es wurden jedoch zahlreiche Strukturen entwickelt[189] und die Suche nach neuen Bindungsmotiven ist Gegenstand aktueller Forschung.[194–198]

2 Allgemeiner Teil

2.1 Polyaza[7]helicene als Photokatalysatoren

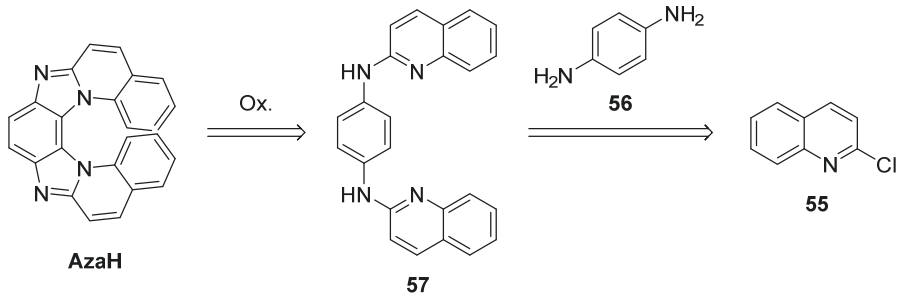
2.1.1 Zielsetzung

Organische Photoredoxkatalysatoren sind gegenüber metallbasierten Katalysatoren zu bevorzugen. Viele der gebräuchlichen Photoredoxkatalysatoren sind Komplexe der Edelmetalle Ruthenium und Iridium, da diese viele der für solche Katalysatoren wünschenswerten photophysikalischen Eigenschaften besitzen (hohe Absorptionskoeffizienten im Bereich des sichtbaren Lichts, langlebige angeregte Zustände, einfache Variation der Redoxpotentiale durch Ligandenaustausch).[33, 67, 199–201] Aufgrund der hohen Kosten, der begrenzten Verfügbarkeit und der problematischen Umweltauswirkungen bei der Gewinnung der Metalle[202] ist jedoch eine Vermeidung ihrer Verwendung wünschenswert. Organische Photoredoxkatalysatoren stellen eine nachhaltigere und wesentlich günstigere Alternative zu diesen Edelmetallkomplexen dar.[202] Und obwohl bereits viele solcher Katalysatoren beschrieben wurden und diese regelmäßige Anwendung in lichtinduzierten Reaktionen finden, basieren die meisten Katalysatorklassen (unter anderem Acridiniumsalze,[56, 203–204] Benzophenone,[205–206] Chinoliniumsalze,[56, 207–208] Chinone,[61, 209–210] Cyanoarene[203])[24] auf kationischen oder elektronenziehend substituierten aromatischen Strukturen. Diese elektronendefizitären Verbindungen sind in der Lage, nach elektronischer Anregung als starke Oxidationsmittel über einen reduktiven Löschzyklus ein Elektron aufzunehmen. Organische Photoredoxkatalysatoren, die über einen oxidativen Löschzyklus reagieren, sind weniger häufig und nur in einigen Beispielen werden im angeregten Zustand Reduktionspotentiale erreicht, die mit denen von metallbasierten Katalysatoren vergleichbar sind (z.B. Thiazine, Phenoxazine, Dihydrophenazine und donorsubstituierte Cyanoarene wie 3DPA2FBN **22**).[77–78, 84] Die Entwicklung neuer, stark reduzierender organischer Photoredoxkatalysatoren ist daher von großem Interesse.

Helicene besitzen „einzigartige“ photophysikalische Eigenschaften und sind vielversprechende Kandidaten für Photokatalysatoren. Obwohl die spektroskopischen und photochemischen Eigenschaften von (Hetero)helicenen gut untersucht sind[211–214] und ihre Synthese und Funktionalisierung mittels Photoredoxkatalyse bereits Gegenstand der Forschung war,[215–218] ist ihre Verwendung als Photokatalysator bisher noch wenig erforscht.[214, 219–222] Dabei werden Helicene bereits als (chirale) Katalysatoren, häufig in der Form von Liganden, eingesetzt und besitzen aufgrund ihrer helicalen Struktur in Kombination mit ihrem ausgedehnten π-System interessante photophysikalische Eigenschaften.[223–224] Die vorliegende Arbeit hat daher zum Ziel, helicale Verbindungen zu synthetisieren und diese auf ihre Eignung als Photokatalysatoren zu untersuchen. Im Jahr 2020 beschrieben Otani *et al.* die Synthese verschiedener Tetraazahelicene in zwei Stufen,[225] nachdem sie bereits drei Jahre zuvor ähnliche Verbindungen synthetisiert

hatten.[226] Die beschriebenen Azahelicene besitzen Absorptions- und Emissionseigenschaften, die eine Anwendung als Photoredoxkatalysator vielversprechend erscheinen lassen, und wurden daher als Ausgangspunkt für diese Arbeit gewählt.

Die Synthese und Charakterisierung des Tetraazahelicens **AzaH** soll Aufschluss über seine Eignung als Photoredoxkatalysator geben. Da das Projekt vor der Publikation der Ergebnisse durch Otani *et al.*[225] begonnen wurde, wurde die Synthese ausgehend von 2-Chlorchinolin (**55**) und *p*-Phenylendiamin (**56**) auf Grundlage der vorausgehenden Publikation aus der Arbeitsgruppe von Prof. Shibata[226] geplant (Schema 2.1). Dazu sollte in einem ersten Schritt in einer doppelten nucleophilen aromatischen Substitution (S_NAr) der Helicen-Präkursor **57** enstehen, wobei die Aktivierung der 2-Position im Chinolinsystem durch das Heteroatom die Reaktion auch ohne Zugabe eines (metallbasierten) Katalysators ermöglichen sollte. Der Präkursor **57** sollte dann in einer doppelten oxidativen Cyclisierung zum Helicen **AzaH** umgesetzt werden. Als Oxidationsmittel sollten hypervalente Iodreagenzien verwendet werden, wie bereits von Otani[226] beschrieben. Nach erfolgreicher Synthese sollte eine Charakterisierung der photophysikalischen und Redox-Eigenschaften Aufschluss darüber geben, ob die Verbindung **AzaH** als Photoredoxkatalysator geeignet ist und in entsprechenden Reaktionen eingesetzt werden kann.

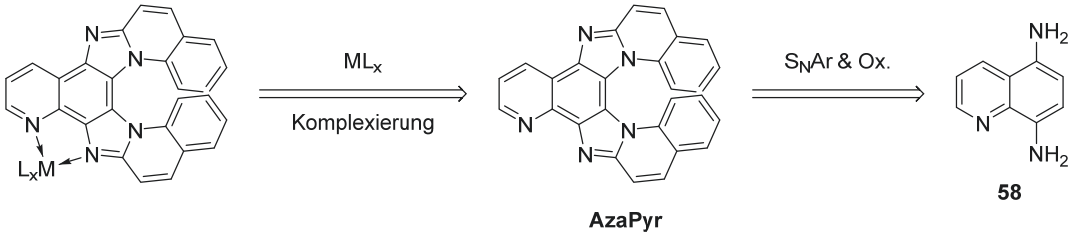


Schema 2.1. Retrosynthetische Analyse des Tetraazahelicens **AzaH**.

Die Chiralität der Helicene legt ihre Verwendung als chirale Katalysatoren nahe. Über die erste Anwendung von Helicenen in der asymmetrischen Katalyse berichteten Reetz *et al.* im Jahr 1997, wobei sie bereits zuvor in stöchiometrischen Mengen als chirale Auxiliare oder Reagenzien eingesetzt wurden.[227–231] Seitdem wurden zahlreiche Beispiele für asymmetrische Helicenkatalyse gezeigt,[224, 232] wobei sich die Anwendung in der Photokatalyse auf den Einsatz als chirale Photoinitiatoren für kationische und radikalische Polymerisationen[221–222] und die Erwähnung als potentielle asymmetrische Sensibilisatoren in Energie- und Elektronentransferprozessen[233] beschränkt. Daher sollte auch die Anwendung von **AzaH** als chiraler Katalysator untersucht werden, wofür eine Trennung der Enantiomere notwendig ist, die, wie von Otani[225] beschrieben, chromatographisch an einer chiralen stationären Phase möglich ist. Neben der direkten Anwendung von **AzaH** als chiraler Photokatalysator sollte auch die Verwendung als Ligand in Metallkomplexen getestet werden. So könnte das Helicen in einer Reaktion mit dualem

Katalysatorsystem sowohl als Photoredoxkatalysator als auch als Ligand für den als zweiten Katalysator eingesetzten Metallkomplex fungieren.

Die Synthese verschiedener Derivate der Stammverbindung **AzaH** führt zu veränderten Eigenschaften. Eine Derivatisierung des Tetraazahelicens kann durch Postfunktionalisierung des Helicengerüsts oder durch Synthese aus substituierten Ausgangsmaterialien erfolgen. Am einfachsten ist dies durch den Einsatz unterschiedlich substituierter 2-Chlorchinoline möglich, weshalb dieser Ansatz gewählt wurde. Ausgehend von 5,8-Diaminochinolin (**58**) als Diaminkomponente sollte **AzaPyr** als zweizähniger Ligand zugänglich sein, welcher die Darstellung stabiler Metallkomplexe ermöglichen könnte (Schema 2.2).



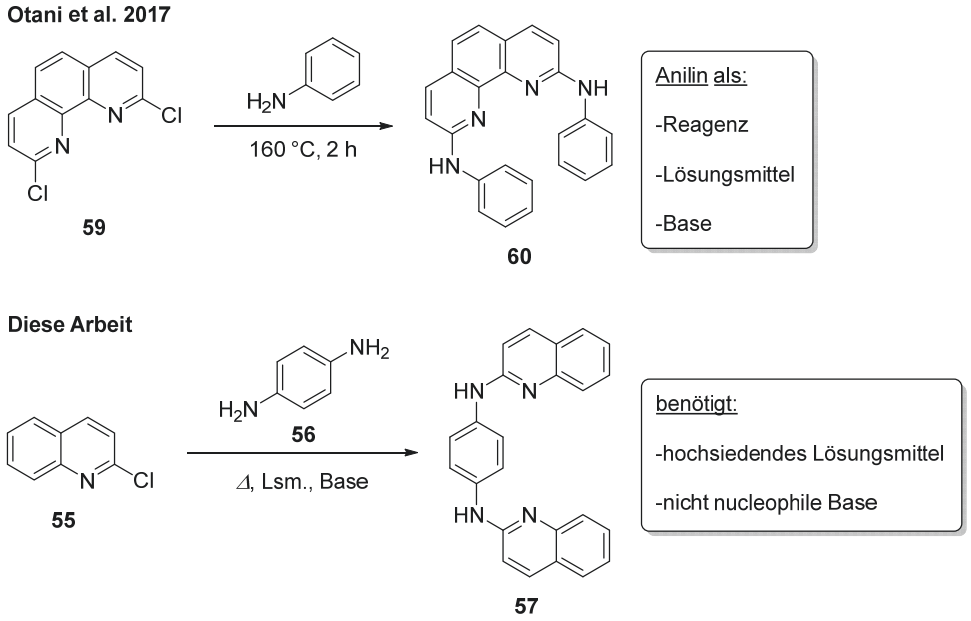
Schema 2.2. Retrosynthetische Analyse des Bidentat-Liganden **AzaPyr** und Struktur der geplanten Komplexe.

2.1.2 Synthese und Charakterisierung von AzaH

Die folgenden Ergebnisse wurden in der Publikation „Alternatives to Iridium: A Polyaza[7]helicene as a Strongly Reductive Visible Light Photoredox Catalyst“ veröffentlicht.[234]

2.1.2.1 Synthese

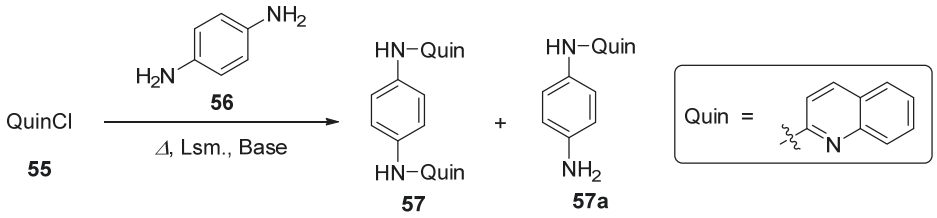
Die Synthese des Azahelicens **AzaH** wurde wie beschrieben ausgehend von 2-Chlorchinolin (**55**) und *p*-Phenylendiamin (**56**) durchgeführt. Als Ausgangspunkt für die doppelte nucleophile Substitution zu **57** wurde die Vorschrift von Otani[226] zur Herstellung des strukturell ähnlichen Moleküls **60** verwendet. Hierbei wird ausgehend von 2,9-Dichlorphenanthrolin (**59**) und Anilin die Verbindung **60** erhalten. Das Anilin hat in dieser Reaktion drei Funktionen: Als Nucleophil substituiert es das Chlorid in Verbindung **59**, es dient als (hochsiedendes) Lösungsmittel und fängt als Base den entstehenden Chlorwasserstoff ab. Ein Katalysator ist nur bei der Verwendung elektronenarmer Anilinkomponenten (z. B. 2-Aminopyridin) erforderlich. In diesen Fällen wurde das Produkt in einer Buchwald-Hartwig-Kupplung unter Pd-Katalyse erhalten.[226] Da bei der Synthese von **57** der nucleophile Baustein *p*-Phenylendiamin (**56**) die Unterschusskomponente ist, war die Zugabe einer Base notwendig, um die Protonierung von **56** oder der monosubstituierten Zwischenstufe **57a** durch den entstehenden Chlorwasserstoff zu verhindern, die zu einer verringerten Nucleophilie führen würde (Schema 2.3).



Schema 2.3. Vergleich der Referenzreaktion der geplanten Synthese von **57**.

Zunächst wurden Natriumcarbonat als Base und DMF als hochsiedendes aprotisches Lösungsmittel eingesetzt, wobei das Produkt **57** nach 15 h bei 130 °C in 55%iger Ausbeute erhalten wurde. Da bei einer Wiederholung der Synthese unter diesen Bedingungen keine Umsetzung zum Produkt **57** beobachtet werden konnte, wurde vermutet, dass eine Verunreinigung als Katalysator gewirkt hatte. Deshalb wurde die Reaktion unter Zugabe kleiner Mengen von Palladium auf Aktivkohle und Kupferacetat wiederholt, um metallische Verunreinigungen zu simulieren. Aber auch hier konnte keine Produktbildung beobachtet werden (Tabelle 2.1, Eintrag 2+3). In refluxierendem DMF und unter Zugabe katalytischer Mengen von Kaliumiodid (0.1 Äq) wurde das Reaktionsprodukt in geringer Menge (3%) erhalten. Jedoch wurde als Hauptprodukt das Monosubstitutionsprodukt **57a** isoliert (Tabelle 2.1, Eintrag 5). Um höhere Reaktionstemperaturen zu erreichen, wurden Diethylenglycol (DEG), Triethylenglycoldimethylether (Triglyme) und *N*-Methylpyrrolid-2-on (NMP) als Lösungsmittel getestet. Als Base wurde hier Kaliumhydroxid verwendet, um eine Gasentwicklung zu vermeiden. Doch selbst bei 210 °C wurde Verbindung **57** nur in 14%iger Ausbeute erhalten (Tabelle 2.1, Eintrag 13). Die Verwendung nicht nucleophiler Stickstoffbasen (DBU, NBu_3) führte schließlich zum Erfolg. Bei der Verwendung von DBU und hohen Temperaturen (Tabelle 2.1, Eintrag 14+15) konnten bereits größere Mengen von **57** erhalten werden, allerdings traten häufig Zersetzungsreaktionen auf, wodurch sich die Ausbeuten stark verringerten. Mit Tributylamin als Base und Lösungsmittel konnte **57** schließlich zuverlässig in hohen Ausbeuten unter Einsatz stöchiometrischer Mengen von 2-Chlorchinolin (**55**) erhalten werden (Tabelle 2.1, Eintrag 16+17). Die Reinigung des Produkts erfolgte in den ersten Versuchen durch Säulenchromatographie, wurde dann aber durch einen Umkristallisationsschritt als bevorzugte Reinigungstechnik ersetzt, da so in kürzerer Zeit ein Produkt höherer Reinheit erhalten werden konnte.

Tabelle 2.1. Screening der Reaktionsbedingungen zur Synthese von **57**.[a]



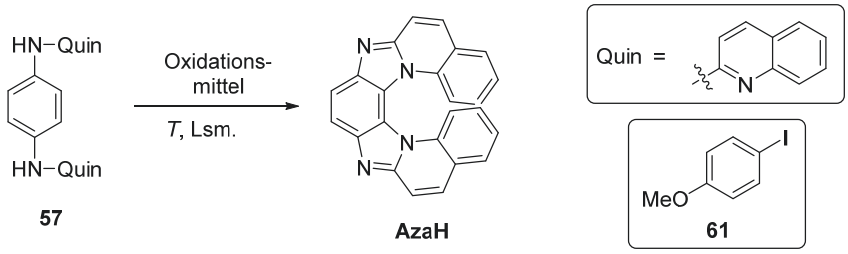
Eintrag	Lösungsmittel	Base	Katalysator	T (°C)	Ausbeute (%)	Anmerkung
1	DMF	Na_2CO_3		130	55	nicht reproduzierbar
2	DMF	Na_2CO_3	Pd/C	130	-	
3	DMF	Na_2CO_3	$Cu(OAc)_2$	130	-	
4	DMF	Na_2CO_3		reflux	-	
5	DMF	Na_2CO_3	KI	reflux	3	**57a**: 67%
6	DMSO	Na_2CO_3		130	-	Nur **57a** beobachtet
7	DMF	K_3PO_4		120	-	
8	DMF	K_3PO_4		160		μ-Wellenreaktion
9	EtOH	NaOMe		reflux	-	
10	DEG	KOH		180	12	
11	DEG	KOH		200	9	**57a**: 66%
12	NMP	KOH		200	-	**57a**: 34%
13	Triglyme	KOH		210	14	
14	-	DBU		235	46	
15	-	DBU		240	15	Zersetzung
16	**NBu_3**	**NBu_3**		**200**	**80**	
17	NBu_3	NBu_3		180	75	Multigramm-Maßstab

[a] Es wurden jeweils 2.2–3.0 Äq **55** verwendet und die Menge an Base entsprechend angepasst. Bei der Verwendung von Tributylamin (Eintrag 16+17) wurden 2 Äq **55** und 4 Äq NBu_3 verwendet.

Um aus **57** das Helicen **AzaH** zu erhalten, ist eine doppelte oxidative Kupplung zwischen den Chinolin-Stickstoffatomen und den 2- und 3-Positionen des Phenylendiaminrings notwendig. Für die oxidative Cyclisierung des Helicen-Präkursors **57** wurden zunächst verschiedene hypervalente Iodreagenzien als Oxidationsmittel getestet (Tabelle 2.2, Einträge 1–3). Neben PIFA und PIDA wurde auch *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) in Kombination mit 4-Iodanisol (**61**) eingesetzt, das *in situ* hypervalente Iodspezies bildet. Unter diesen Reagenzien lieferte PIFA die höchsten Ausbeuten des gewünschten Helicens **AzaH**. Als Lösungsmittel wurde in allen Fällen Hexafluorisopropanol (HFIP) verwendet. Bei der elektrochemischen Oxidation von **57** an einer Glaskohlenstoffanode (Nickelkathode, Stromdichte 2 mA/cm², Ladungsmenge 4.4 F/mol) konnte das Produkt zwar massenspektroskopisch nachgewiesen werden, jedoch wurde auch bei schrittweiser Erhöhung der Ladungsmenge auf 12 F/mol kein vollständiger Umsatz des Edukts und keine selektive Produktbildung beobachtet werden (Tabelle 2.2, Eintrag 4). Dies lässt auf eine Überoxidation des gebildeten Helicens schließen. Mit DMSO und Trifluorethanol (TFE)

wurden zwei alternative Lösungsmittel getestet (Tabelle 2.2, Einträge 6+7), wobei es in DMSO zur Bildung vieler Nebenprodukte kam. In TFE war das Edukt **57** nicht ausreichend löslich, um eine effiziente Reaktion zu ermöglichen. Eine Steigerung der Ausbeute konnte schließlich durch die Verwendung von frisch hergestelltem PIFA[a] und Rühren über Nacht erreicht werden (Tabelle 2.2, Eintrag 9).

Tabelle 2.2. Screening der Reaktionsbedingen zur oxidativen Cyclisierung von **57** zu Azahelicen **AzaH**.



Eintrag	Lösungsmittel	Oxidationsmittel[a]	*T* (°C)	Ausbeute (%)	Anmerkung
1	HFIP	PIFA	RT	63	
2	HFIP	PIDA	RT	<8	
3	HFIP	**61**, *m*CPBA	RT	<30	
4	HFIP	Strom	RT	-	Überoxidation
5	HFIP	PIFA[b]	RT	-	viele Nebenprodukte
6	DMSO	PIFA	RT	-	viele Nebenprodukte
7	TFE	PIFA	RT	-	**57** unlöslich
8	HFIP	PIFA	0°C	<34	viele Nebenprodukte
9	**HFIP**	**PIFA**	**RT**	**80[c]**	
10	HFIP	PIFA	RT	73[c]	Gramm-Maßstab
11	HFIP	PIFA	RT	55[c,d]	Gramm-Maßstab

[a] 2 Äq des Oxidationsmittels wurden in Portionen von 0.4 Äq/0.5 h zugegeben, und der Reaktionsfortschritt mittels DC oder LCMS kontrolliert. Danach wurde weiter portionsweise (0.1–0.3 Äq) Oxidationsmittel zugegeben, bis die Reaktion vollständig war (∑2.2–2.8 Äq), wobei die Abstände zwischen den Zugaben verlängert wurden.
[b] Wenn PIFA schlechter Qualität verwendet wurde (feucht, verfärbt) sanken die Ausbeuten und es entstanden gelbe Nebenprodukte, die sich chromatographisch unter den verwendeten Bedingungen nicht abtrennen ließen.
[c] Nach der letzten Zugabe von Oxidationsmittel wurde über Nacht nachgerührt.
[d] Die Reinigung erfolgte ohne Chromatographie durch Umfällen (siehe Experimentalteil).

Schließlich wurde die Synthese skaliert, um größere Mengen des Azahelicens **AzaH** herstellen zu können. Eine Synthese im Gramm-Maßstab wurde mit ähnlichen Ausbeuten durchgeführt (Tabelle 2.2, Eintrag 10), wobei die Reaktionszeiten zwischen den letzten Zugaben des Oxidationsmittels verlängert wurden. Dies war notwendig, um eine Zugabe überschüssigen PIFAs zu vermeiden, die zu Überoxidation und damit einer Bildung von

[a] Nach einer Vorschrift von Almond *et al.*:[235] „[*I*,*I*-Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene is prepared by dissolving, with heating, a given number of grams of (*I*,*I*-diacetoxyiodo)benzene [..] in twice that number of milliliters of trifluoroacetic acid that has been distilled from a small amount of phosphorus pentoxide. [..] The [*I*,*I*-bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene crystallizes and is isolated by suction filtration within 2 hr (53–70% yield)."

Nebenprodukten geführt hätte. Da die chromatographische Reinigung aufwendig war und Verfärbungen nur unzureichend entfernte, wurde eine chromatographiefreie Vorschrift entwickelt, bei der auch größere Mengen des Produkts durch Ausfällen als Hydrochlorid in Isopropanol leicht gereinigt werden konnten (Tabelle 2.2, Eintrag 11). Die Ausbeute verringerte sich bei dieser Durchführung um circa 20%.

2.1.2.2 Charakterisierung

Um die Eigenschaften von **AzaH** als potentiellen Photoredoxkatalysator einschätzen zu können, werden die Energien der angeregten Zustände benötigt. Diese können aus den Absorptions- und Emissionsspektren bestimmt werden (siehe 1.3.2). Werden sowohl die Absorptions- als auch die Emissionsbande des entsprechenden Übergangs beobachtet, kann man die Energie des Null-Null-Übergangs aus dem Mittelwert der Peakenergien abschätzen.[22, 24] Dies ist für die Energie des Singuletts $^1E_{0,0}$ in der Regel möglich, indem die Energie des Mittelwerts der langwelligsten beobachteten Absorptionsbande und der kurzwelligsten beobachteten Fluoreszenzbande bestimmt wird. Da die Absorptionsbanden aus dem Grundzustand in den Triplettzustand häufig nicht beobachtet werden können, wird die Triplettenergie $^3E_{0,0}$ oft nur aus dem Phosphoreszenzspektrum bestimmt. Sie entspricht dabei der kurzwelligsten Phosphoreszenzbande.[22]

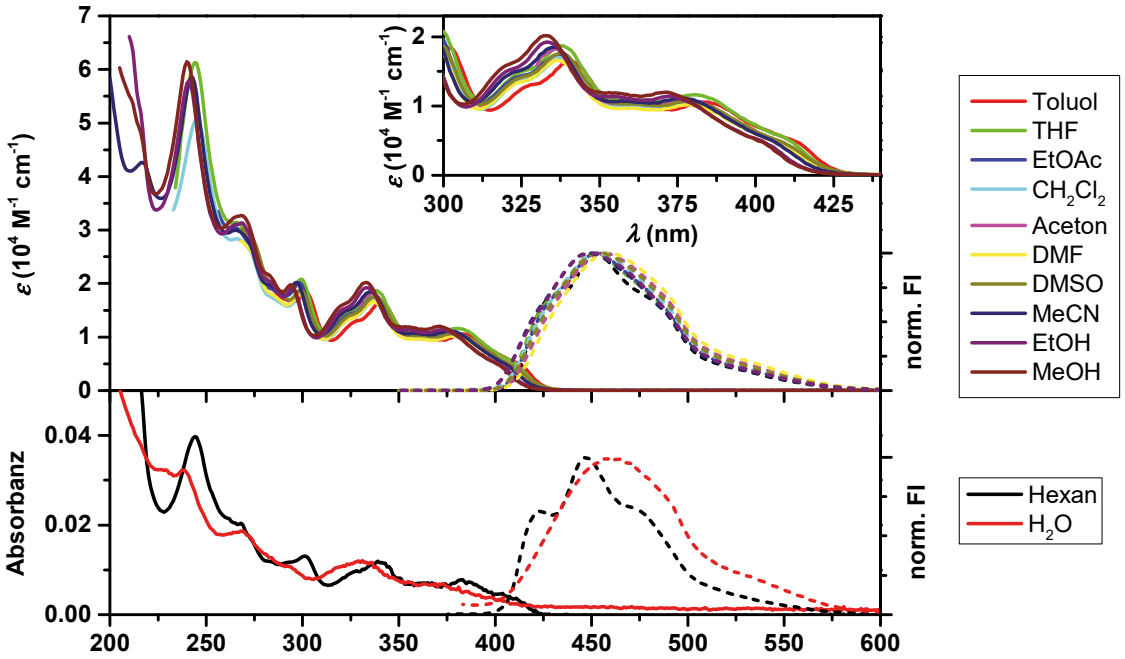


Abbildung 2.1. Absorptions- und Fluoreszenzspektren des Azahelicens **AzaH** in verschiedenen Lösungsmitteln (10 µM, λ_{ex} = 330 nm). Die Spektren in Hexan und Wasser wurden in gesättigter Lösung aufgenommen.

Die Absorptions- und Emissionsspektren von **AzaH** wurden in verschiedenen Lösungsmitteln aufgenommen, um den solvatochromen Effekt einzuschätzen (Abbildung 2.1). Hierdurch kann sich in verschiedenen Lösungsmitteln die Lage der Absorptions- und Emissionsbanden teils drastisch verschieben, wodurch auch die Energien der angeregten

Zustände variieren. **AzaH** zeigt einen schwachen negativen Solvatochromismus.[a] Die Position des ersten Absorptionsmaximums liegt in Hexan und Toluol bei 383 nm und in Methanol bei 371 nm (wegen der geringen Löslichkeit konnte das Absorptionsmaximum in Wasser nicht bestimmt werden, hier könnte eine stärkere Blauverschiebung vorliegen). Die Lage des Fluoreszenzmaximums verschiebt sich von 447 nm in Hexan zu 461 nm in Wasser, wobei in Ethanol und Methanol eine vergleichsweise hohe Fluoreszenzenergie ($\lambda_{f,max}$ = 449 nm bzw. 451 nm) beobachtet wird.

Die Absorption des Helicens **AzaH** liegt am Rande des sichtbaren Spektralbereichs, so dass für dessen Anregung keine UV-Lampen benötigt werden, sondern LEDs mit blau-violetter Emission verwendet werden können. Aus der Absorption und der Position der blauen Fluoreszenzbande errechnet sich ein Singulettenergie des angeregten Zustands $^1E_{0,0}$ von ~3.0 eV in allen verwendeten Lösungsmitteln. So liegt die berechnete Bande des (1,0→0,0) -Übergangs in Acetonitril, Ethylacetat und Hexan bei 415 nm (≙ 2.99 eV bzw. 288 kJ mol^{-1}), in Ethanol und Methanol bei 411 nm (≙ 3.01 eV bzw. 291 kJ mol^{-1}). In polar aprotischen Lösungsmitteln wie DMF (417 nm ≙ 2.97 eV) oder DMSO (419 nm ≙ 2.96 eV) liegt sich nur minimal niedriger. Die Phosphoreszenz von **AzaH** konnte bei 77 K in EtOH/MeOH-Glas (4:1) beobachtet werden. Dabei wurden auch Tieftemperaturfluoreszenzspektren aufgenommen (Abbildung 2.2). Aus der Lage der ersten Phosphoreszenzbande (535 nm) ließ sich die Triplettenergie $E_T = {}^3E_{0,0}$ = 2.32 eV (224 kJ mol^{-1}) bestimmen.

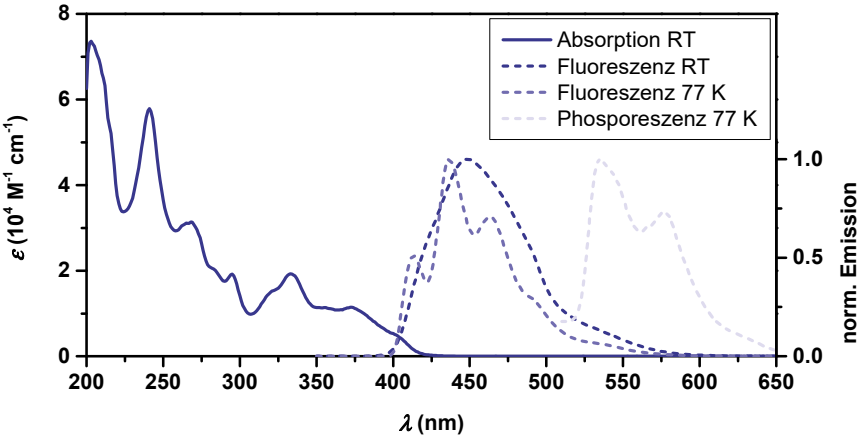


Abbildung 2.2. Absorptions- und Fluoreszenzspektren des Azahelicens **AzaH** in EtOH (10 µM, λ_{ex} = 330 nm) bei Raumtemperatur, sowie Emissionspektren in EtOH/MeOH-Glas (4:1, 100 µM, λ_{ex} = 340 nm) bei 77 K.

Um die Redoxpotentiale des angeregten Zustands zu berechnen werden neben der Energie des angeregten Zustands die Redoxpotentiale im Grundzustand benötigt. Diese wurden cyclovoltammetrisch bestimmt. In Acetonitril wird ein reversibler Oxidationspeak bei einem Halbstufenpotential von E_{0x}(**AzaH**$^{\bullet+}$/**AzaH**) = +1.12 V (gegen SCE) beobachtet. Bei weiteren Messungen fehlt teilweise der Rückreduktionspeak, was auf eine eher geringe

[a] Entspricht einer hypsochromen (Blau-)Verschiebung der Absorptionsbanden bei steigender Polarität des Lösungsmittels. Für aromatische Verbindungen ohne Donor- oder Akzeptorsubstitution (wie **AzaH**) ist kein starker Solvatochromismus zu erwarten, da die Ladungsverteilung des Grund- und angeregten Zustands, und somit das Dipolmoment, ähnlich sind.[236]

Stabilität des entstehenden Radikalkations hinweist. Mithilfe der Gleichung der Gibbs-Energie des photoinduzierten Elektronentransfers (Gleichung 7) ergibt sich hieraus das Oxidationspotential des angeregten Singulettzustands E_{0x}*(**AzaH**$^{\bullet+}$/^{1}**AzaH***) = 1.12 V – 2.99 eV = –1.87 V (gegen SCE). Das ist gleichzeitig auch das Potential, bei dem im Cyclovoltammogramm der Reduktionspeak ungefähr zu erwarten wäre. Dieser wurde jedoch nicht beobachtet.

Ein Potential von –1.87 V im angeregten Zustand steht für eine stark reduzierende Spezies. **AzaH** kann also im angeregten Zustand sehr leicht ein Elektron abgeben. Um dies in einer Reaktion produktiv nutzen zu können, muss die Fluoreszenzlebensdauer ausreichend hoch

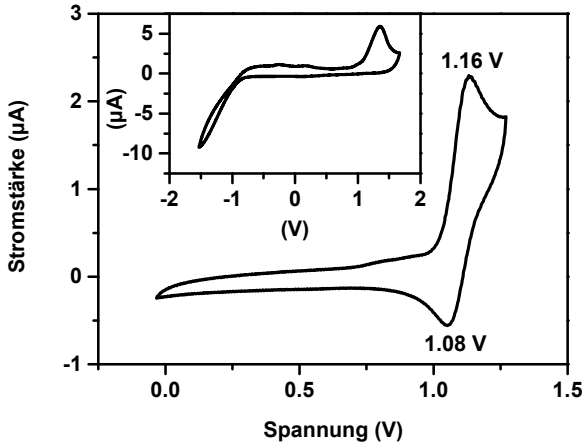
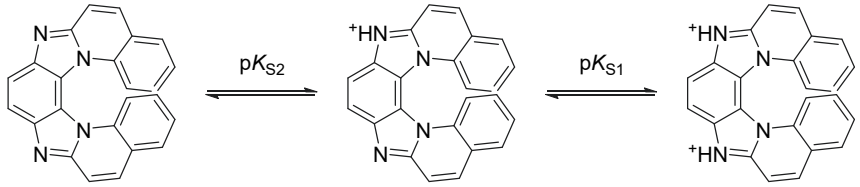


Abbildung 2.3. Cyclovoltammogramm von **AzaH** in MeCN vs. SCE(1 mM, Scangeschwindigkeit 100 mV s^{-1}, Leitsalz 100 mM NBu_4PF_6). Als Referenzelektrode wurde eine Ag/AgCl-Elektrode (3 M KCl) verwendet. Einschub: Scan im reduktiven Bereich.

sein, bevor durch Fluoreszenz oder strahlungslosen Zerfall wieder der Grundzustand erreicht wird. Um eine bimolekulare Reaktion einzugehen, sind Lebensdauern des angeregten Singulettzustands τ_{S1} >1 ns notwendig, da sich die Zerfallsrate $k = \tau^{-1}$ sonst der Geschwindigkeitskonstante der Diffusion ($k_{diff} \sim 1{\cdot}10^{10}$–$2{\cdot}10^{10}$ s^{-1}) annähert. Die Lebensdauer des angeregten Singulettzustands τ_{S1} entspricht der Fluoreszenzlebensdauer τ_f. Diese wurde in Kooperation mit [redacted] für **AzaH** mittels TCSPC in entgastem Acetonitril zu τ_f = 9.6 ns bestimmt, was für eine Verwendung als Photokatalysator ausreichend ist. Zusätzlich wurde die Fluoreszenzquantenausbeute des Azahelicens in Acetonitril bestimmt (Φ_f = 0.48). Die ISC-Quantenausbeute kann somit bei maximal 52% liegen, wodurch sich ähnliche Geschwindigkeitskonstanten für das ISC und den Fluoreszenzzerfall ergeben. Dadurch ist sichergestellt, dass der Singulettzustand für eine Anwendung als Photoredoxkatalysator ausreichend populiert ist.

Die photophysikalischen Eigenschaften und Redox-Eigenschaften einer Verbindung sind abhängig vom Protonierungsgrad. **AzaH** besitzt zwei basische Stickstoffatome, deren freie Elektronenpaare nicht Teil des aromatischen Systems sind, so dass zwei protonierte, kationische Formen möglich sind (Schema 2.4). Da die Verbindung zwei (Benz)imidazol-Einheiten enthält, wird der pK_S des ersten Protonierungsschritts im Grundzustand in einer

ähnlichen Größenordnung vermutet (Imidazol pK_S = 7.05, Benzimidazol pK_S = 5.55).[237] Da sich die Eigenschaften der protonierten Formen vermutlich deutlich von der charakterisierten ungeladenen Form unterscheiden, sollten die Säurekonstanten des Azahelicens im Grundzustand und im angeregten Zustand bestimmt werden. So kann abgeschätzt werden, in welchem pH-Bereich **AzaH** protoniert vorliegt. Die pK_s-Werte des Grundzustands können aus den Absorptionsspektren bestimmt werden, während die pK_s-Werte des angeregten Zustands aus den Fluoreszenzspektren erhalten werden können.



Schema 2.4. Protonierungsschritte von **AzaH**.

Dafür wurden Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindung bei verschiedenen pH-Werten in wässrigem, phosphatgepuffertem (250 mM) Ethanol (10% EtOH, 10^{-5} M) gemessen. Die Absorptionswerte bei den Wellenlängen 230 nm und 355 nm wurden gegen den pH-Wert geplottet und der Kurvenverlauf mit Gleichung 11 für zwei voneinander abhängige pK_S-Werte gefittet (Abbildung 2.4).[238]

$$A_{\text{total}} = \frac{A_{\text{A}_2} + A_{\text{A}_2\text{H}_m}10^{m(\text{p}K_2-\text{pH})} + A_{\text{A}_2\text{H}_{n+m}}10^{n\cdot\text{p}K_1+m\cdot\text{p}K_2-(n+m)\text{pH}}}{1 + 10^{m(\text{p}K_2-\text{pH})} + 10^{n\cdot\text{p}K_1+m\cdot\text{p}K_2-(n+m)\text{pH}}} \qquad \text{Gleichung 11}$$

Da die Anregungswellenlänge λ_{ex} = 280 nm nicht exakt auf einem isosbestischen Punkt gewählt wurde, wurden die Fluoreszenzspektren vor der Auswertung mit dem Faktor $A_{280\text{nm},7.825} \cdot A_{280\text{nm,pH}}{}^{-1}$ korrigiert, um die pH-Abhängigkeit der Absorbanz bei der Anregungswellenlänge zu berücksichtigen. Dadurch wurden höherwertige Fits erhalten. Anschließend wurden die Fluoreszenzintensitäten bei 460 nm und 540 nm gegen den pH-Wert aufgetragen und der Kurvenverlauf mit Gleichung 11 gefittet, wobei die Absorbanzwerte gegen die Fluoreszenzintensitäten ausgetauscht wurden (Abbildung 2.4).

Die aus den Absorptionsdaten bei 230 nm (pK_{S1} = 1.87±0.05, pK_{S2} = 3.73±0.04) und 355 nm (pK_{S1} = 1.93±0.07, pK_{S2} = 3.67±0.11) berechneten Grundzustands-pK_s-Werte stimmen im Bereich des Standardfehlers überein. **AzaH** ist somit deutlich weniger basisch als erwartet und wird erst unterhalb eines pH-Werts von 4 signifikant protoniert. Im angeregten Zustand nimmt die Basizität von **AzaH** zu, wie die aus den Fluoreszenzdaten berechneten pK_S-Werte bei 460 nm (p$K_{S1}{}^*$ = 4.07±0.03, p$K_{S2}{}^*$ = 6.57±0.09) und 540 nm (p$K_{S1}{}^*$ = 3.67±0.06, p$K_{S2}{}^*$ = 5.99±0.09) zeigen. Anders als die Werte im Grundzustand unterscheiden sich die aus den Fluoreszenzdaten bei verschiedenen Wellenlängen berechneten Werte um ΔpK_{S1} = 0.31 beziehungsweise ΔpK_{S2} = 0.41, wenn die Standardfehler berücksichtigt werden. Dennoch zeigen die Messungen, dass der angeregte

Zustand von **AzaH** um etwa zwei Größenordnungen basischer als der Grundzustand ist und bereits unterhalb eines pH-Wertes von 7 ein deutlicher Anteil des Helicens als protonierte Spezies H**AzaH**$^{+}$* vorliegt.

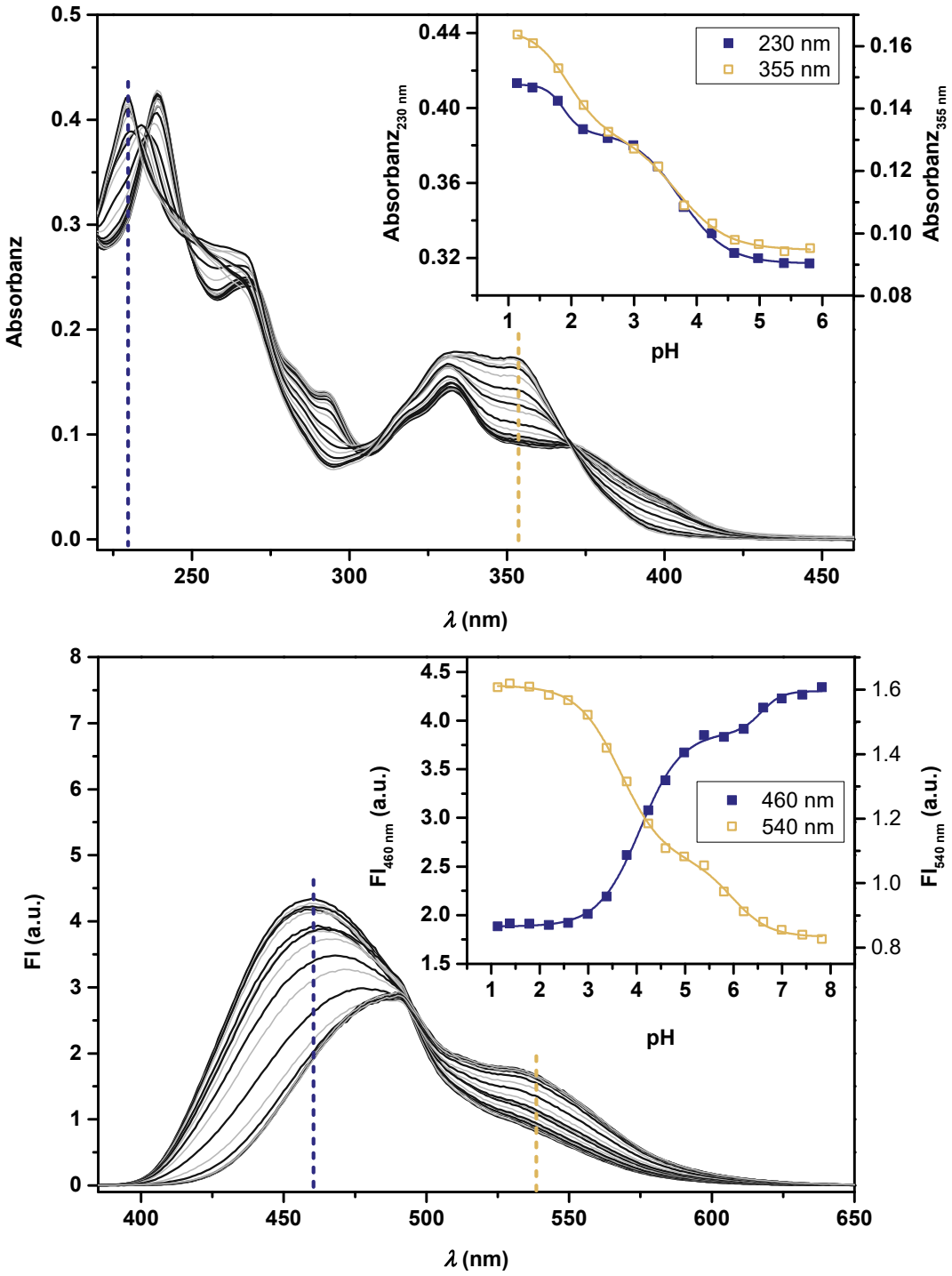
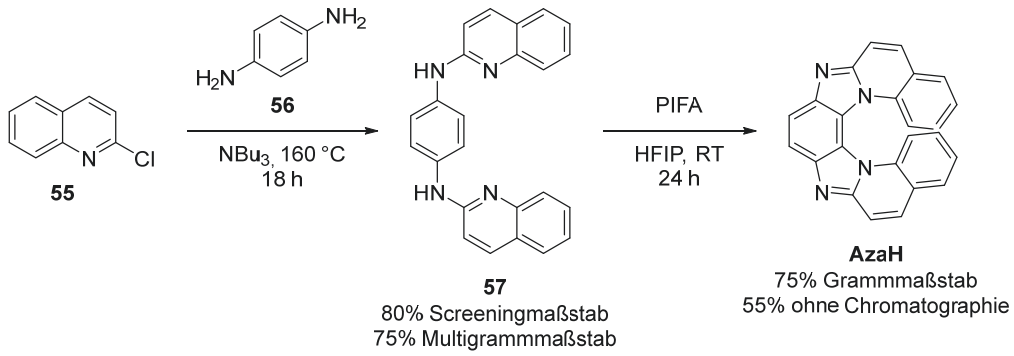


Abbildung 2.4. pH-abhängige Absorptions- (oben) und korrigierte Fluoreszenzspektren (unten) von **AzaH** (10 µM) und Kurvenverläufe der Absorbanz und Fluoreszenzintensität bei den markierten Wellenlängen mit Kurvenfits nach Gleichung 11.

2.1.2.3 Zusammenfassung

Es wurde eine zweistufige Synthese des Tetraaza[7]helicens **AzaH** entwickelt. Die Route vermeidet metallbasierte Katalysatoren und Reagenzien sowie chromatographische Reinigungsschritte. Im Laufe der Arbeit wurde eine Synthese derselben Verbindung von Otani *et al.*[225] veröffentlicht: Die nucleophile Substitution wurde hier in 1-Butanol mit 3 Äq 2-Chlorchinolin (**55**) bei 115 °C durchgeführt und lieferte **57** in 52% Ausbeute. Mit der hier entwickelten Vorschrift wurden Ausbeuten von bis zu 80% ohne Überschuss an 2-Chlorchinolin (**55**) erreicht. Die Oxidation wurde von Otani *et al.* mit einem Iodanisol-*m*CPBA-System durchgeführt. Sie erzielten damit Ausbeuten von 38%, was vergleichbar zu den Versuchen mit demselben System in der vorliegenden Arbeit ist. Die Verwendung von PIFA als Oxidationsmittel lieferte in dieser Arbeit das Azahelicen **AzaH** in einer Ausbeute von bis zu 80%, wobei unter Verwendung einer chromatographiefreien Vorschrift eine isolierte Ausbeute von 55% erzielt wurde. Die Synthese von **AzaH** konnte verglichen mit der literaturbekannten Vorschrift somit deutlich verbessert werden (Schema 2.5).



Schema 2.5. Synthese des Azahelicens **AzaH** über zwei Stufen mit erreichten Ausbeuten.

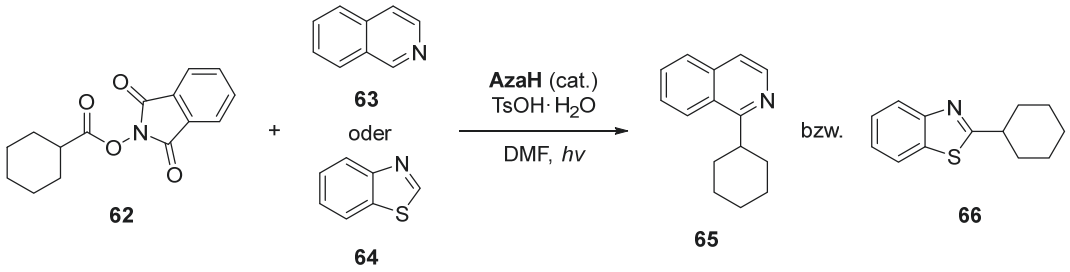
Die für die Verwendung als Photokatalysator relevanten Eigenschaften von **AzaH** wurden untersucht und bestimmt. Das Azahelicen zeigte in verschiedenen Lösungsmitteln eine schwache Solvatochromie, was auf ähnliche Dipolmomente im Grund- und angeregten Zustand hinweist. Aus den Absorptions- und Emissionspektren wurden die Singulett- ($E_{0,0}$ = 2.98 eV) und Triplettenergie (E_T = 2.32 eV) von **AzaH** bestimmt, aus denen nach Messung der Redoxpotentiale (E_{Ox} = +1.12 V) im Grundzustand das Oxidationspotential im angeregten Singulettzustand berechnet werden konnte (E_{Ox}* = –1.87 V). Das Oxidationspotential im Triplettzustand ergibt sich aus der Triplettenergie ($^3E_{Ox}$* = –1.20 V). Auch wurden die Lebensdauer des angeregten Singulettzustands (τ_f = 9.6 ns) und die Säurestärken von **AzaH** im Grund- und angeregten Zustand ($pK_{S1}(H_2\mathbf{AzaH}^{2+}/H\mathbf{AzaH}^{+})$ = 1.90 → *3.78 und $pK_{S2}(H\mathbf{AzaH}^{+}/\mathbf{AzaH})$ = 3.70 → *6.28) bestimmt. Aufgrund dieser Eigenschaften wurden die Photoreaktionen ausgewählt, die mit **AzaH** als Katalysator durchgeführt wurden.

2.1.3 Photoredoxkatalyse mit AzaH

Als erste Testreaktion wurde die Minisci-ähnliche Alkylierung von Heteroaromaten mit NHP-Estern gewählt (Schema 2.6).[239] Hierbei wird durch oxidatives Löschen ein

Carboxylradikal generiert, welches nach Verlust von CO_2 nucleophil an Heterocyclen wie Isochinolin (**63**) oder Benzothiazol (**64**) addieren kann. Die Zugabe einer Säure begünstigt dabei den nucleophilen Angriff des Alkylradikals.[240] Aus dem Cyclohexylcarbonsäure-NHP-Ester **62** wurden die alkylierten Verbindungen **65** und **66** erhalten.

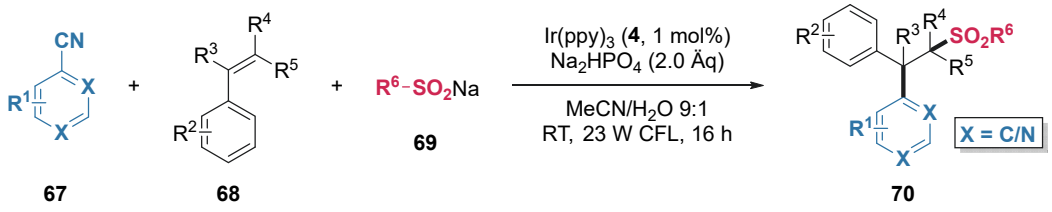
In Kontrollexperimenten zeigte sich jedoch, dass die erzielten Ausbeuten ohne Katalysator denen der mit **AzaH** katalysierten Reaktion entsprachen. Die verwendeten Wellenlängen (390 nm oder 427 nm LEDs) sind in der Lage, die Edukte direkt anzuregen und die Zugabe des Helicens **AzaH** führt nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute der Reaktion.



Schema 2.6. Alkylierung von Heteroaromaten mit NHP-Estern in einer photoredoxkatalysierten Minisci-Reaktion.

2.1.3.1 Sulfonylierung/Arylierung von Styrolen in einer 3CR (3CSAR)

Als nächste potentielle Reaktion wurde die Sulfonylierung/Arylierung von Styrolen (**68**) mit Cyanopyridinen (**67**) und Sulfinatsalzen (**69**) gewählt. In der Originalpublikation von Lipp *et al.*[44] wurde als Photoredoxkatalysator der Iridiumkomplex $Ir(ppy)_3$ verwendet, welcher sich durch ein besonders niedriges Oxidationspotential im angeregten Zustand (E_{0x}* = –1.73 V)[30] auszeichnet (Schema 2.7). Das für **AzaH** bestimmte Oxidationspotential (E_{0x}* = –1.87 V) liegt noch etwas niedriger, weshalb auch ^{1}**AzaH*** in der Lage sein sollte, die Reaktion zu katalysieren.

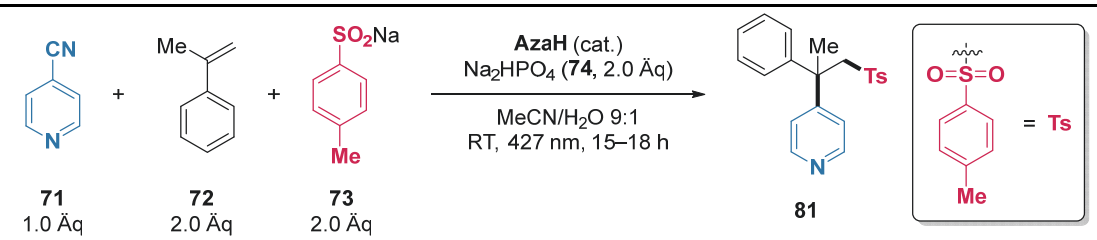


Schema 2.7. Photoredoxkatalysierte Sulfonylierung/Arylierung von Styrolen in einer 3-Komponentenreaktion (3CR) nach Lipp *et al.*[44]

In einer Reaktion mit den Testsubstraten 4-Cyanopyridin (**71**), α-Methylstyrol (**72**) und Natrium-*p*-toluolsulfinat (**73**) und **AzaH** anstelle des $Ir(ppy)_3$-Katalysators **4** wurde bereits Produktbildung beobachtet (26%, 390 nm LED). Mit $Ir(ppy)_3$ (**4**) wird unter den Bedingungen aus Schema 2.7 eine Ausbeute von 96% erreicht.[44] Um mit **AzaH** vergleichbare Ausbeuten zu erhalten, musste die Katalysatorbeladung angepasst werden (Tabelle 2.3). Es wird vermutet, dass dies notwendig ist, da die reaktive Spezies von **4** der Triplettzustand $^3[Ir(ppy)_3]$* ist und dieser den Vorteil eines langsameren

Rückelektronentransfers aus dem Kontaktionenpaar besitzt.[24] Zudem besitzt $^3[Ir(ppy)_3]^*$ eine längere Lebensdauer (τ_T = 1.9 µs)[30] als ^{1}**AzaH***, weshalb die Bildung eines Begegnungskomplexes im angeregten Zustand wahrscheinlicher ist. Bei einer Katalysatorbeladung von 1 mol% wurde das Produkt **81** in einer Ausbeute von 48% erhalten, mit $Ir(ppy)_3$ wurde bei der gleichen Katalysatormenge von Lipp *et al.*[44] eine Ausbeute von 96% erreicht. Die Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 3 mol% steigerte die Ausbeute auf 89% und ab einer Beladung von 5 mol% wird aus dem Startmaterial **71** mit Ausbeuten von ≥ 95% nahezu quantitativ das Produkt **81** erhalten (Tabelle 2.3). Bei späteren Untersuchungen des Reaktionsverlaufs wurde festgestellt, dass der Katalysator sich durch eine Additionsreaktion mit der im Überschuss enthaltenen Styrolkomponente deaktiviert. Diese Beobachtung wird im Folgenden noch näher diskutiert. Kontrollreaktionen unter Ausschluss von Licht oder Katalysator zeigten, dass ohne beide keine vollständige Reaktion abläuft (Eintrag 6 und 7). Die langsame Reaktion, die ohne Katalysator abläuft, kann auf eine direkte aber ineffiziente Anregung der Substrate zurückgeführt werden.[234]

Tabelle 2.3. Screening der Katalysatorbeladung und Kontrollreaktionen bei der Sulfonylierung/Arylierung von Styrolen. Es wurden jeweils 0.15 mmol 4-Cyanopyridin (**71**) und 8 mL Lösungsmittel eingesetzt.



71 1.0 Äq + **72** 2.0 Äq + **73** 2.0 Äq → **81**

Eintrag	Kat.-Beladung (mol%)	Ausbeute (%)	Anmerkungen
1	1	48	
2	3	89	
3	**5**	**95**	
4	10	95	
5	20	97	
6	5	0	Kein Licht
7	-	7	Kein Katalysator
8	5	96	Gramm-Maßstab[a]

[a] 3 mmol 4-Cyanoypridin (**71**) in 160 mL MeCN.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die optimierten Bedingungen der Literatur nach Anpassung der Katalysatormenge auf die Reaktion mit **AzaH** als Katalysator übertragen werden können, wurden verschiedene Substrate getestet, um einen breiteren Vergleich mit dem Iridiumkatalysator **4** zu haben (Abbildung 2.5). Die Ergebnisse sind in Schema 2.8 zusammengefasst. Zusätzlich zum in der Modellreaktion (Tabelle 2.3) verwendete Substrat **73** wurden drei weitere Sulfinatsalze getestet. Mit Natriumbenzolsulfinat (**75**) und

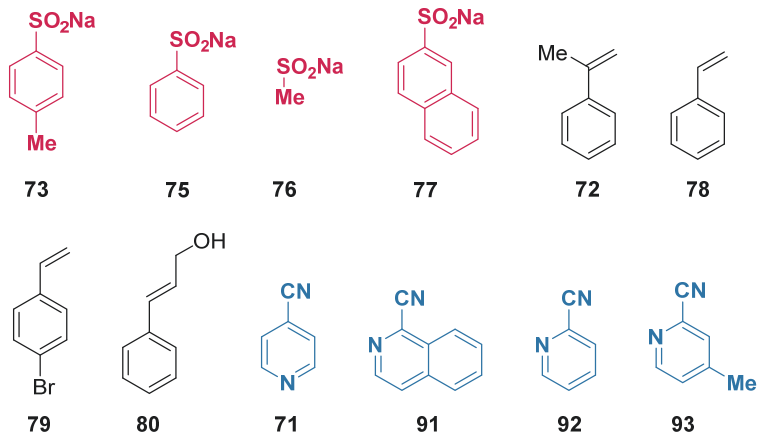
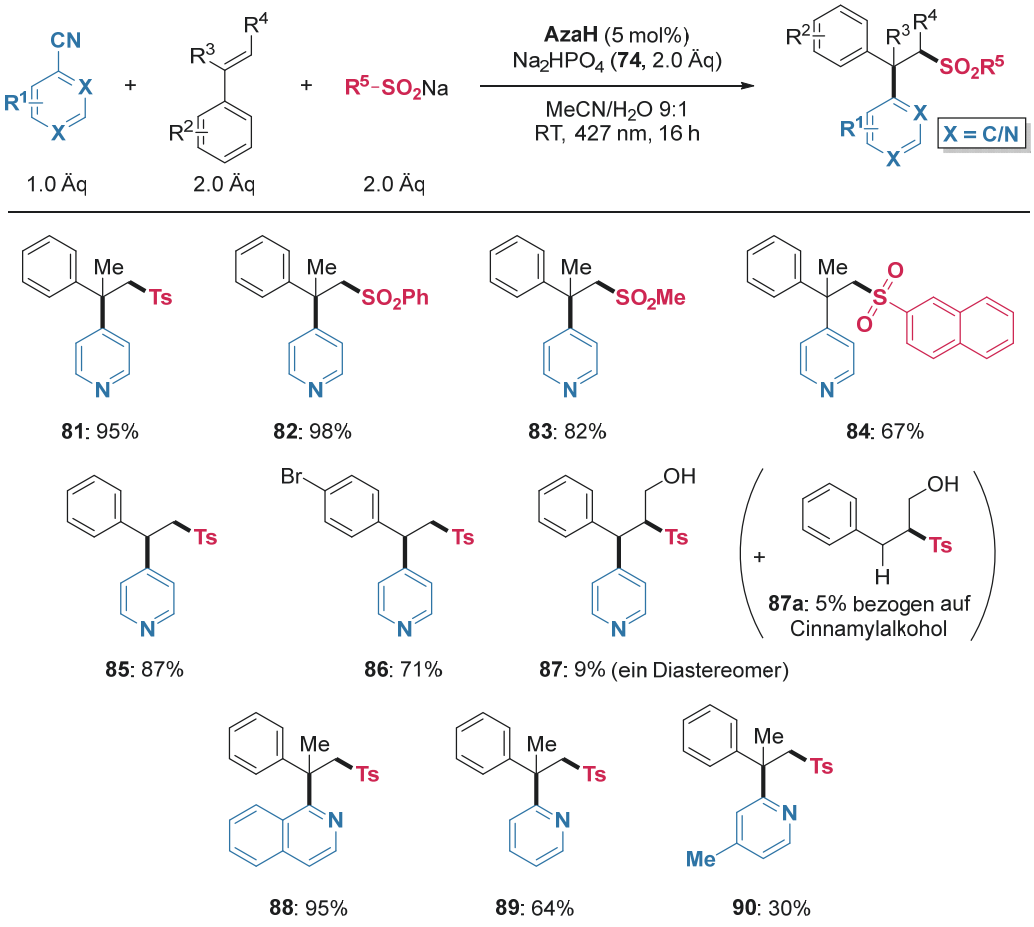


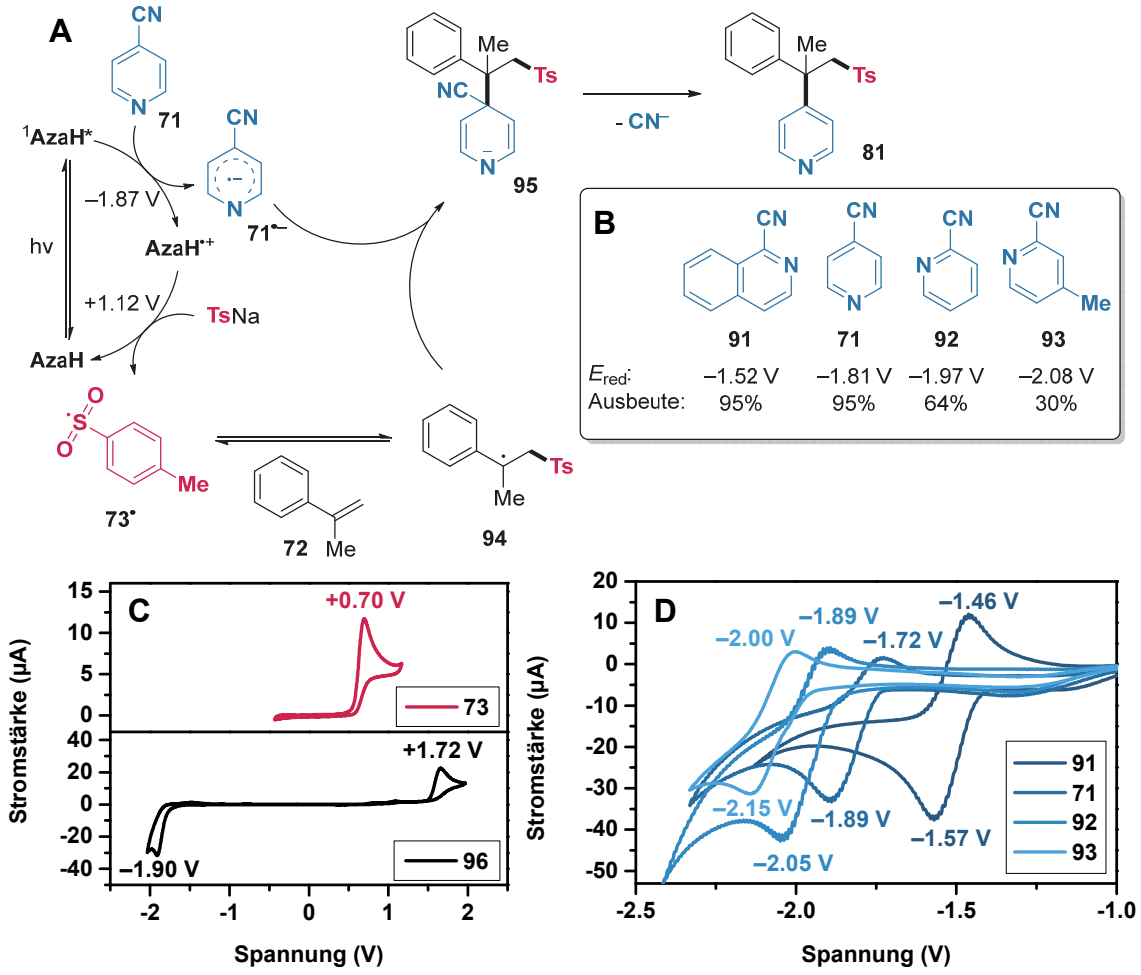
Abbildung 2.5. Verwendete Substrate für die 3CSAR.

Natriummethansulfinat (**76**) wurden hohe Ausbeuten von 98% bzw. 82% des entsprechenden Produkts isoliert. Natrium-2-naphthalinsulfinat (**77**) ergab das Produkt in 67% Ausbeute. Vergleichbare Ausbeuten wurden auch mit $Ir(ppy)_3$ erhalten.[44] Als Styrolderivate wurden Styrol (**78**) selbst, 4-Bromstyrol (**79**) und Cinnamylalkohol (**80**) eingesetzt. **78** und **79** lieferten Ausbeuten von 87% und 71%, vergleichbar mit der



Schema 2.8. Getestetes Substratspektrum der Sulfonylierung/Arylierung von Styrolen mit **AzaH** als Katalysator. Es wurden jeweils 0.15 mmol Cyanopyridin und 8 mL Lösungsmittel eingesetzt.

Literatur.[44] Cinnamylalkohol (**80**) ergab das gewünschte Produkt nur in 9% Ausbeute, wobei auch der Iridiumkatalysator hier nur eine Ausbeute von 23% erreicht.[44] Zusätzlich wurde hier das Additionsprodukt **87a** der Sulfinsäure an Cinnamylalkohol (**80**) in geringer Ausbeute isoliert. Als Cyanopyridinsubstrate wurden neben 4-Cyanopyridin (**71**) noch 1-Cyanoisochinolin (**91**), 2-Cyanopyridin (**92**) und 2-Cyano-4-methylpyridin (**93**) gewählt. Die erhaltene Ausbeute an Produkt fällt hier von **81** und **85** (je 95%) über **89** (64%) zu **90** (30%) ab. Zwar sind die Ausbeuten mit $Ir(ppy)_3$ (**4**) in den letzten beiden Fällen auch niedriger (52% und 80%), der Effekt ist jedoch nicht so stark ausgeprägt.[44] Erklären lässt sich die niedrige Ausbeute von **89** und **90**, wenn man den postulierten Mechanismus der Reaktion betrachtet (Schema 2.9). Der angeregte Katalysators ^{1}**AzaH*** überträgt über oxidatives Löschen ein Elektron auf das Cyanopyridin **71** und wird durch Reduktion mit einem Sulfinat-Anion **73**$^-$ regeneriert. Das entstehende Sulfonylradikal **73**$^\bullet$ greift dann die Styrolkomponente **72** an, wobei das stabilisierte Benzylradikal **95** gebildet wird. Dieses rekombiniert mit dem Cyanopyridinradikalanion **71**$^{\bullet-}$ und nach Eliminierung von Cyanid ensteht das Produkt **81**.



Schema 2.9. **A**: Reaktionsmechanismus der Sulfonylierung/Arylierung von Styrolen. **B**: Reduktionspotentiale der verwendeten Cyanopyridinsubstrate und Ausbeuten in der Reaktion mit **72** und **73**, dazu **D**: zugehörige Cyclovoltammogramme. **C**: Cyclovoltammogramme von Sulfinat **73** und Benzylidenanilid (**96**). Alle Potentiale sind gegen SCE angegeben.

Die Reduktion von Cyanopyridinen erfordert einen stark reduzierenden Katalysator. Während ^{1}**AzaH*** 1-Cyanoisochinolin (**91**) und 4-Cyanopyridin (**71**) effizient zum Radikalanion reduziert werden, sind die Reduktionspotentiale von 2-Cyanopyridin (**92**, E_{red} = –1.97 V) und 2-Cyano-4-methylpyridin (**93**, E_{red} = –2.08 V) niedriger als das des angeregten Katalysators (E_{0x}* = –1.87 V), so dass ein Elektronenübertrag thermodynamisch ungünstig ist (Schema 2.9, B und D). Die Folge sind deutlich geringere Ausbeuten mit diesen beiden Substraten. Die Rückbildung des Katalysators **AzaH** durch Oxidation eines Sulfinat-Anions **73**$^-$ ist weniger anspruchsvoll. Das Reduktionspotential des Radikalkations **AzaH**$^{\bullet+}$ liegt mehr als 0.4 V über dem Oxidationspotential des Toluolsulfinats **73**$^-$ und andere Sulfinate besitzen ähnlich Redoxeigenschaften (z.B. E_{0x} = 0.83 V für Benzolsulfinat),[241] weshalb die unterschiedlichen Sulfinatsubstrate einen kleineren Einfluss auf die erhaltenen Ausbeuten haben, als die Cyanopyridinkomponente.

Um das Oxidationspotential des Katalysators im Grundzustand zu bestätigen, wurde zusätzlich die literaturbekannte[242] Reaktion zwischen 4-Cyanopyridin (**71**) und dem Cäsiumsalz der geschützten Aminosäure Prolin (Boc-Pro-OCs) durchgeführt. Das Oxidationspotential des Carboxylats liegt mit E_{0x} = +0.95 V[77] in der Nähe des für **AzaH**$^{\bullet+}$ ermittelten Reduktionspotentials E_{red} = +1.12 V und eine erfolgreiche Reaktion kann nur stattfinden, wenn das Reduktionspotential des Katalysators mindestens dem Oxidationspotential des Substrats entspricht. Das Kupplungsprodukt **97** konnte mit einer Ausbeute von 49% erhalten und das Redoxpotential (E_{red}(**AzaH**$^{\bullet+}$/**AzaH**) ≥ +0.95 V) dadurch bestätigt werden.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass **AzaH** den Ir(ppy)$_3$-Katalysator in der durchgeführten 3CR ersetzen kann und dabei in den meisten Fällen vergleichbare Ausbeuten erreicht werden, ohne die Reaktionszeiten zu verlängern. Es ist jedoch notwendig, die Katalysatorbeladung auf 5 mol% zu erhöhen.

Beim Screening des Substratspektrums wurde beobachtet, dass am Ende der Reaktion zwar noch fluoreszente Spezies vorlagen, diese sich jedoch von der Ausgangssubstanz **AzaH** unterschieden. Erst bei der Durchführung der Versuche im Gramm-Maßstab konnten Additionsprodukte des Katalysators **AzaH** und des α-Methylstyrols (**72**) massenspektrometrisch beobachtet werden. Bei Bestrahlung von **AzaH** in Gegenwart von 40 Äq α-Methylstyrol wurden fünf verschiedene Addukte [M+Styrol] und zehn verschiedene Addukte [M+2Styrol] beobachtet werden. Dies spricht für eine unselektive Additionsreaktion zwischen dem angeregten Helicen und dem Styrol, wahrscheinlich im Sinne einer [2+2]-Photocycloaddition. Dazu muss das Helicen **AzaH** im Triplettzustand vorliegen, der bereits durch die Phosphoreszenz bei 77 K nachgewiesen wurde. Um die Zersetzung des Katalysators zu untersuchen wurden Reaktionskinetiken in Gegenwart von α-Methylstyrol (**72**) und in der 3CSAR aufgenommen (Abbildung 2.6). Die Halbwertszeit des Helicens in Gegenwart von 40 Äq α-Methylstyrol (**72**) wurden aus dem aufgenommenen Daten (◆) zu 14.2±0.2 min berechnet und nach 3 h Belichtung konnte kein

AzaH mehr detektiert werden. Im Gegensatz dazu ist die Rate der Zersetzung in der 3CSAR deutlich langsamer. Bei den Bedingungen, die in Schema 2.8 gezeigt sind, besitzt **AzaH** eine Halbwertszeit von 42±3 min (Abbildung 2.6, ▲). Die erhöhte Stabilität unter diesen Bedingungen lässt sich durch das effiziente Löschen des angeregten Singulettzustands ^{1}**AzaH*** durch das vorhandene Cyanopyridin **71** erklären. Die Population des Triplettzustands durch ISC wird unterdrückt und eine Reaktion mit der Styrolkomponente findet nicht statt. Erst mit abnehmender Konzentration an Cyanopyridin beschleunigt sich die Zersetzung, da die Singulett-Löschrate abnimmt.

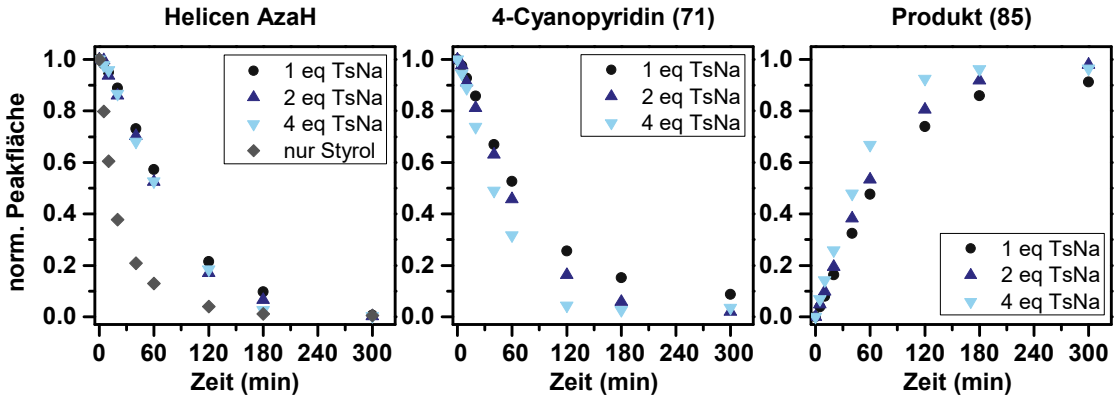
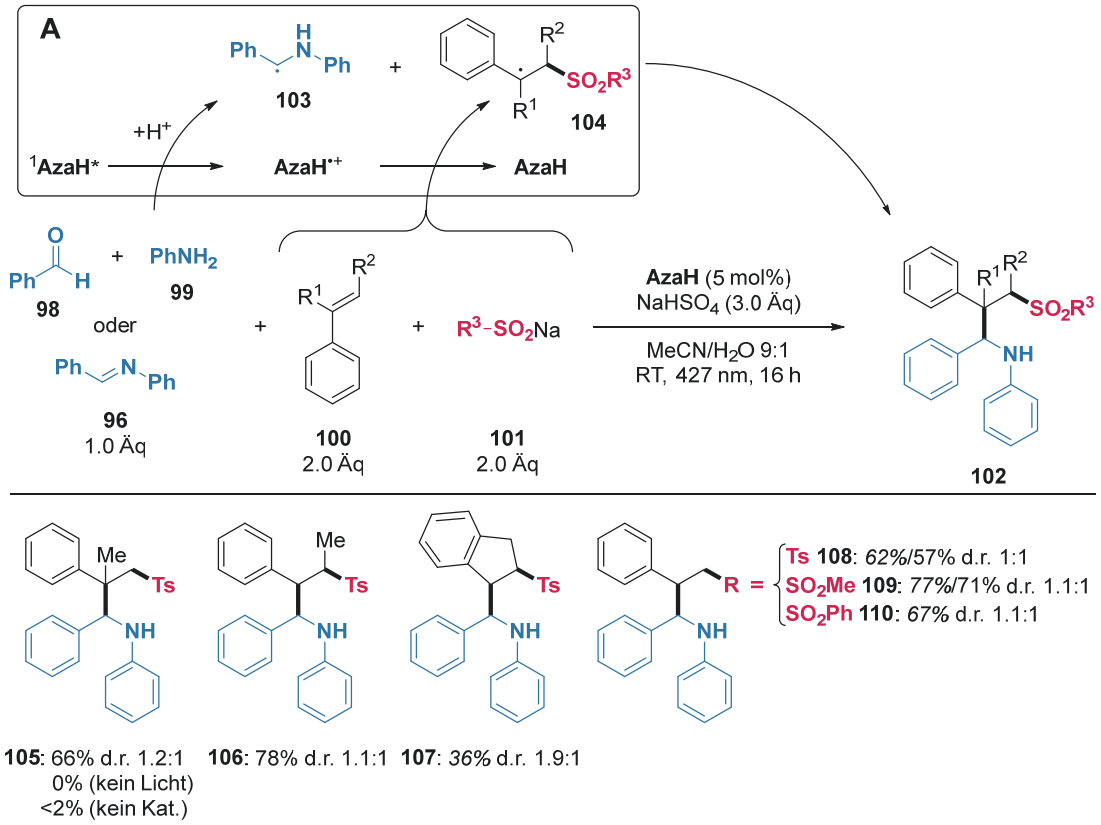


Abbildung 2.6. Zersetzungsgeschwindigkeit von **AzaH** in MeCN mit 40 Äq α-Methylstyrol (**72**) und Reaktionsverlauf der 3CSAR.

Als letztes soll auf den Einfluss der Sulfinatkonzentration auf die Reaktionsgeschwindigkeit eingegangen werden. Mit steigender Konzentration von TsNa (**73**) wurde eine Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet. Dies könnte durch eine effizientere Rückbildung des Katalysators aus dem Radikalkation **AzaH**$^{\bullet+}$ oder durch eine bessere Trennung des nach dem PET resultierenden Kontaktionenpaares erklärt werden. Letzteres kann durch eine höhere Ionenstärke begünstigt werden, und die Zugabe anorganischer Salze (hier der Sulfinate) ist eine übliche Methode, um den Rückelektronentransfer zu unterdrücken und die Bildung freier Ionen zu fördern.[243]

2.1.3.2 Sulfonylierung/Aminierung von Styrolen in einer 4CR (4CSAR)

Eine der oben beschriebenen 3CSAR ähnliche Reaktion ersetzt die eingesetzten Cyanopyridine durch aromatische Imine.[45] Durch eine Protonierung im sauren Milieu zum Iminiumkation kann auch hier durch oxidatives Löschen ein Elektron von ^{1}**AzaH*** übertragen werden, um ein α-Aminoradikal zu generieren. Der postulierte Mechanismus der Reaktion verläuft danach ähnlich zu dem der Sulfonylierung/Arylierung, die im Abschnitt vorher behandelt wurde und ist in Schema 2.10A skizziert. Auch diese Reaktion wurde anstelle des Ir(ppy)$_3$-Katalysators (**4**) mit einer Katalysatorbeladung von 5 mol% **AzaH** durchgeführt. In Gegenwart von Hydrogensulfat ist das Vorliegen einer protonierten Form des Katalysators **AzaH** wahrscheinlich. Die erzielten Ausbeuten zeigen jedoch, dass **AzaH** auch unter diesen Bedingungen in der Lage ist als Photoredoxkatalysator zu wirken (Schema 2.10).



Schema 2.10. Sulfonylierung/Aminierung von Styrolen in einer MCR. Kursive Ausbeuten wurden ausgehend von **98** und **99** in einer *4CR* isoliert, andere Ausbeuten wurden ausgehend von **96** in einer 3CR erreicht. **A**: postulierter Mechanismus der Reaktion.

In der Reaktion wurden vier verschiedene Styrolsubstrate eingesetzt. Als Iminkomponente wurde entweder Benzylidenanilin (**96**) direkt verwendet oder *in situ* aus Anilin (**99**) und Benzaldehyd (**98**) gebildet. Neben Natrium-*p*-toluolsulfinat (**73**) wurden auch das Benzolsulfinat (**75**) und das Methansulfinat (**76**) eingesetzt. Die erzielten Ausbeuten sind bei der Durchführung als 4CR in den Beispielen **108** und **109** im Vergleich zur 3CR etwas höher (Δ = 5% bzw. 6%), so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Bildung des Imins während der Reaktion effizient abläuft. Die direkte Verwendung ist jedoch deutlich einfacher in der Handhabung, da das Benzylidenanilin (**96**) als Feststoff stabil gegen Luftsauerstoff ist. Dagegen müssen Anilin (**99**) und Benzaldehyd (**98**) als luftempfindliche Flüssigkeiten vor der Verwendung destilliert werden. Vorteile ergeben sich, wenn die Carbonyl- oder Anilinkomponente variiert werden sollen und keine vorherige Isolation des Imins stattfinden muss. Dies wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. Die isolierten Ausbeuten der Produkte sind in Übereinstimmung mit der Literatur,[45] wobei teilweise auch höhere Ausbeuten erhalten werden konnten (**109**: 77% gegenüber 66%). Lediglich mit 2*H*-Inden als Substrat wurde eine geringere Ausbeute als beschrieben erhalten (36% gegenüber 71%).[45] Wie bereits von Kammer *et al.* beschrieben, ist die Diastereoselektivität der Reaktion nur sehr schwach ausgeprägt und in einigen Fällen gar nicht vorhanden. Dies konnte unter den hier angewandten Bedingungen bestätigt werden

und die ermittelten Diastereomerenverhältnisse sind mit denen aus der Literatur vergleichbar.[45]

2.1.3.3 Zusammenfassung

Die photoredoxkatalysierte Sulfonylierung/(Het)arylierung von Styrolen (3CSAR) konnte mit **AzaH** als Katalysator durchgeführt werden. Gegenüber des in der Literatur verwendeten Iridiumkatalysators $Ir(ppy)_3$ (**4**) war eine Anpassung der Katalysatorbeladung auf 5 mol% notwendig. Damit konnten jedoch vergleichbare Ausbeuten bei ähnlichen Reaktionszeiten erreicht werden. Während der Reaktion wurde die Zersetzung des Katalysators **AzaH** durch eine Reaktion mit der verwendeten Styrolkomponente beobachtet, was zu einer Deaktivierung des Katalysators führt. Diese findet wahrscheinlich aus dem Triplett von **AzaH** statt, weshalb sie sich durch ein effizientes Löschen des angeregten Singuletts unterbinden lässt. Dies erklärt auch die erhöhte Zersetzungsgeschwindigkeit zum Ende der Reaktion hin. Eine mögliche Strategie zur Verringerung der Zersetzung wird weiter unten besprochen (2.1.4.4).

Auch die photoredoxkatalysierte Sulfonylierung/Aminierung von Styrolen (4CSAR) ließ sich mit **AzaH** als Katalysator durchführen. Ausbeuten und Reaktionszeiten sind vergleichbar mit denen, die mit $Ir(ppy)_3$ (**4**) als Katalysator erreicht werden, wenn die Katalysatorbeladung auf 5 mol% angepasst wird.

2.1.4 Mechanistische Untersuchungen des Azahelicen-Katalysators

In Kooperation mit dem Arbeitskreis Kerzig der Universität Mainz sollten die katalytischen Eigenschaften von **AzaH** noch weiter untersucht werden. Dafür wurde mithilfe der Laserblitzlichtphotolyse (LFP) eine Untersuchung der Intermediate im Katalysezyklus der Sulfonylierung/Arylierung von Styrolen und weitere Experimente durchgeführt. Diese Messungen wurden hauptsächlich von [redacted] durchgeführt. Die Messungen zur Bestimmung der ISC-Quantenausbeute von **AzaH** wurden von [redacted] durchgeführt.

Die Laserblitzlichtphotolyse ermöglicht die Aufnahme transienter Absorptionsspektren, indem die Absorption einer Lösung vor und nach einem ultrakurzen Laserpuls gemessen wird. Die Differenz der Werte vor und nach dem Puls ergibt das Spektrum. Durch den Laserpuls entstehende Spezies und daraus entstehende Folgeprodukte können dadurch sichtbar gemacht werden, wenn sie andere Absorptionseigenschaften besitzen, als die Bestandteile, die vor dem Puls vorlagen. Durch eine Messung der Absorption an mehreren Zeitpunkten und über einen Zeitraum nach dem Laserpuls kann zusätzlich die Lebensdauer der Spezies beobachtet werden. Dadurch können Informationen über die Kinetiken der ablaufenden Prozesse gesammelt werden und eine Unterscheidung zwischen unterschiedlichen Spezies getroffen werden. Mithilfe der Laserblitzlichtphotolyse lassen sich so detaillierte Informationen über den Mechanismus einer Photoreaktion erlangen, [244–245] die mit anderen Methoden nicht zugänglich sind.

2.1.4.1 Stern–Volmer-Analyse & stationäre Spektroskopie

Als Vorversuche zur Aufklärung des Mechanismus wurden die Fluoreszenzlöschung von **AzaH** durch die in der 3CSAR und 4CSAR verwendeten Verbindungen bestimmt. Dadurch kann eine Deaktivierung des angeregten Singulettzustands, z. B. durch Elektronen- oder Energietransfer, beobachtet werden. Eine Unterscheidung zwischen den beiden Mechanismen ist jedoch hier nicht möglich. Aus den Daten können mithilfe der Stern–Volmer-Gleichung 9 zusätzlich die Löschkonstante der jeweiligen Substanzen bestimmt werden. Das Auftreten zusätzlicher Fluoreszenzbanden in Gegenwart einer weiteren Substanz kann zudem auf die Bildung von Exciplexen hindeuten, was bei der Messung der Fluoreszenzlöschung jedoch nicht beobachtet wurde.

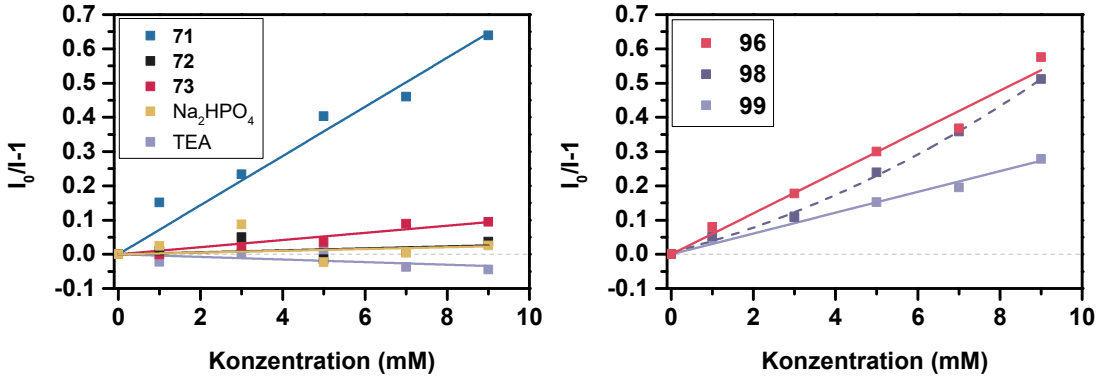


Abbildung 2.7. Stern–Volmer-Plots für die Fluoreszenzlöschung von **AzaH** (10 µM) durch die Edukte der durchgeführten photoredoxkatalytischen Reaktionen, 4-Cyanopyridin (**71**), α-Methylstyrol (**72**), TsNa (**73**), Benzylidenanilin (**96**), Benzaldehyd (**98**), Anilin (**99**) in entgastem MeCN/H_2O 9:1. Zusätzlich wurde das Löschen durch Triethylamin untersucht.

Außer für Benzaldehyd (**98**) wurde für alle vermessenen Substanzen eine lineare Abhängigkeit (oder Unabhängigkeit) der Fluoreszenzintensität von der zugegebenen Löscherkonzentration beobachtet, weshalb in diesen Fällen ein linearer Fit zur Bestimmung der Stern–Volmer-Konstanten durchgeführt werden konnte. Benzaldehyd hingegen zeigt eine überproportionale Fluoreszenzlöschung bei höheren Löscherkonzentrationen, was durch eine Kombination der beiden Löschmechanismen, statisches und dynamisches Löschen, erklärt werden könnte. Um zwischen dynamischem und statischem Löschen zu unterscheiden zu können, ist neben der Fluoreszenzintensität auch die Messung der Fluoreszenzlebensdauer τ in Gegenwart des Löschers notwendig. Diese Experimente wurden jedoch bislang nicht durchgeführt, so dass bei einer linearen Abhängigkeit nur auf das Vorhandensein eines der beiden Löschmechanismen geschlossen werden kann.

Sowohl TsNa (**73**) als auch 4-Cyanopyridin (**71**) bewirken eine Fluoreszenzlöschung von **AzaH**, wobei **71** ein deutlich effizienterer Löscher ist (K_{SV} = 72±4 M^{-1}). Unter Verwendung der in Acetonitril bestimmten Fluoreszenzlebensdauer τ_0 = 9.6 ns ergibt sich eine Löschkonstante von $k_q = 7.5\pm0.4\cdot10^9$ $M^{-1}s^{-1}$. Dies bedeutet ein nahezu diffusionskontrolliertes Löschen ($k_{diff}^{25\,°C} = 1.9\cdot10^{10}$ M^{-1} s^{-1} in Acetonitril)[22] der Fluoreszenz von **AzaH** durch **71**. TsNa (**73**) ist ein weniger starker Löscher

(K_{SV} = 10.5±0.9 M^{-1}), hier berechnet sich eine Löschkonstante von k_q = 1.08±0.09·10^9 M^{-1} s^{-1}. Na_2HPO_4 und α-Methylstyrol (**72**) verursachen keine Deaktivierung von ^{1}**AzaH***, die Steigungen der linearen Fits sind nicht signifikant unterschiedlich von 0. Von den in der 4CSAR verwendeten Substraten verursachen sowohl Benzylidenanilin (**96**, K_{SV} = 60±2 M^{-1}, k_q = 6.3±0.2·10^9 M^{-1} s^{-1}) als auch Anilin (**99**, K_{SV} = 30±1 M^{-1}, k_q = 3.1±0.1·10^9 M^{-1} s^{-1}) und Benzaldehyd (**98**) eine Fluoreszenzlöschung von **AzaH**. Da Benzaldehyd einen nichtlinearen Kurvenverlauf zeigt, liegt hier vermutlich eine Kombination aus statischem und dynamischem Löschen vor und auf eine Berechnung der Stern–Volmer-Konstante wurde nicht durchgeführt. Die Fluoreszenzlöschung wurde bei neutralem pH-Wert gemessen, da eine Messung in Gegenwart von $KHSO_4$ nicht aussagekräftig war.[234]

Eine mögliche Fluoreszenzlöschung durch Triethylamin wurde untersucht, um ein mögliches reduktives Löschen des Katalysators zu beobachten. Mit einem Oxidationspotential von E_{ox}(TEA$^{\bullet+}$/TEA) = +0.83 V[246] (gegen SCE) ist Triethylamin leicht in der Lage ein Elektron abzugeben. Es wurde jedoch keine Fluoreszenzlöschung beobachtet, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass das Reduktionspotential des Katalysators im angeregten Zustand unter dem des Oxidationspotentials von Triethylamin liegt (E_{red}*(^{1}**AzaH***/**AzaH**$^{\bullet-}$ < +0.83 V). Das Vorliegen eines reduktiven Löschzyklus ist daher unwahrscheinlich.

Zusätzlich wurden Absorptionsspektren aller einzelnen Komponenten der 3CSAR bzw. 4CSAR aufgenommen, sowie eine Mischung aller in der jeweiligen Reaktion vorhanden Komponenten (Abbildung 2.8). Die Summe der Einzelspektren entspricht in beiden Fällen dem Spektrum der Mischung, weshalb die Bildung von Komplexen im Grundzustand ausgeschlossen wurde.

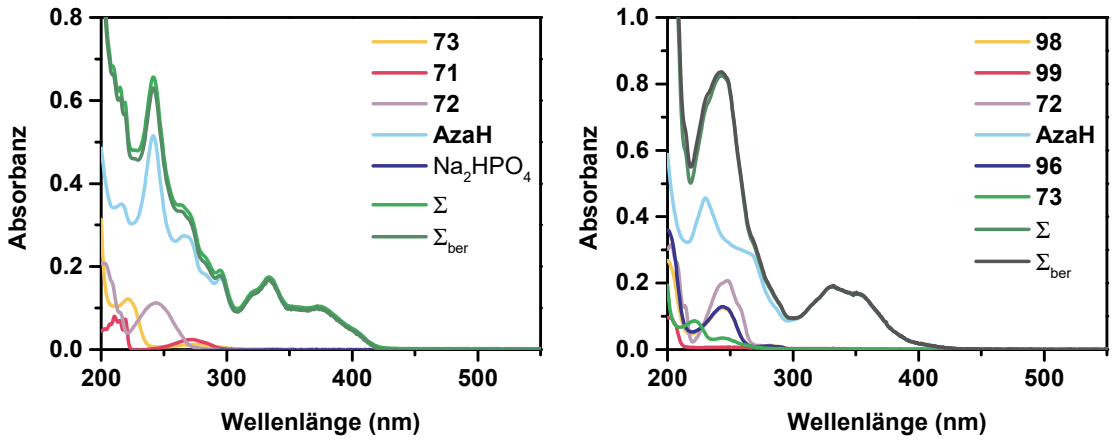


Abbildung 2.8. Absorptionsspektren der einzelnen Komponenten sowie einer Mischung aller Komponenten der Sulfonylierung/Arylierung (links) in MeCN/H_2O 9:1 und der Sulfonylierung/Aminierung (rechts) (je 10 µM) in MeCN/H_2O 9:1+0.015 M H_2SO_4. Die Summer der Einzelspektren $\sum_{ber}$ ergibt das Spektrum der Mischung $\sum$.

Da ^{1}**AzaH*** sowohl mit 4-Cyanopyridin (**71**), als auch mit TsNa (**73**) eine Fluoreszenzlöschung zeigte, wurden die Eigenschaften von angeregtem **AzaH** und

zusätzlich zur stationären Spektroskopie mithilfe von Laserblitzlichtphotolyse untersucht, um ein Verständnis für die involvierten Spezies bei der durchgeführten 3CSAR zu erhalten. Damit kann untersucht werden, ob die beobachtete Fluoreszenzlöschung zu neuen Spezies führt oder unproduktiv ist. Ebenso kann ein Einfluss des Triplettzustands überprüft werden, dessen Beteiligung in emissionsspektroskopischen Experimenten nicht ausgeschlossen werden kann.

2.1.4.2 Transiente Absorptionsspektroskopie

Der folgende Abschnitt basiert auf einem Manuskript in Vorbereitung, das zusammen mit [redacted] und [redacted] erarbeitet wurde.

Abbildung 2.9A zeigt erneut die Absorptions- und Emissionsspektren von **AzaH** in Acetonitril (Phosphoreszenz bei 77 K in MeOH/EtOH = 4:1). Zusätzlich sind die TA-Spektren von **AzaH** in Acetonitril 250 ns nach Anregung sowohl in O_2-freier Lösung und in Gegenwart von O_2 gezeigt. Durch eine Verzögerung von $\sim 25\tau_f$ ist einerseits eine Beteiligung des angeregten Singuletts ausgeschlossen, und andererseits sind 250 ns Verzögerung ausreichend, um einen potentiell langlebigen Triplettzustand in luftgesättigter Lösung vollständig zu löschen. In Abwesenheit von O_2 sind zwei breite Banden bei 440 nm und 640 nm sichtbar, wobei sich die Form des Spektrums über die Zeit deutlich verändert (Abbildung 2.9D). Dies lässt auf die Anwesenheit mehrerer transienter Spezies schließen, welche unterschiedliche Lebensdauern aufweisen, wie in den kinetischen Spuren bei 440 nm und 640 nm zu erkennen ist (Abbildung 2.9C). Durch die Messung in Gegenwart von O_2 kann ein Löschen des Triplettzustands ^{3}**AzaH** erreicht, und somit dessen Beitrag zur

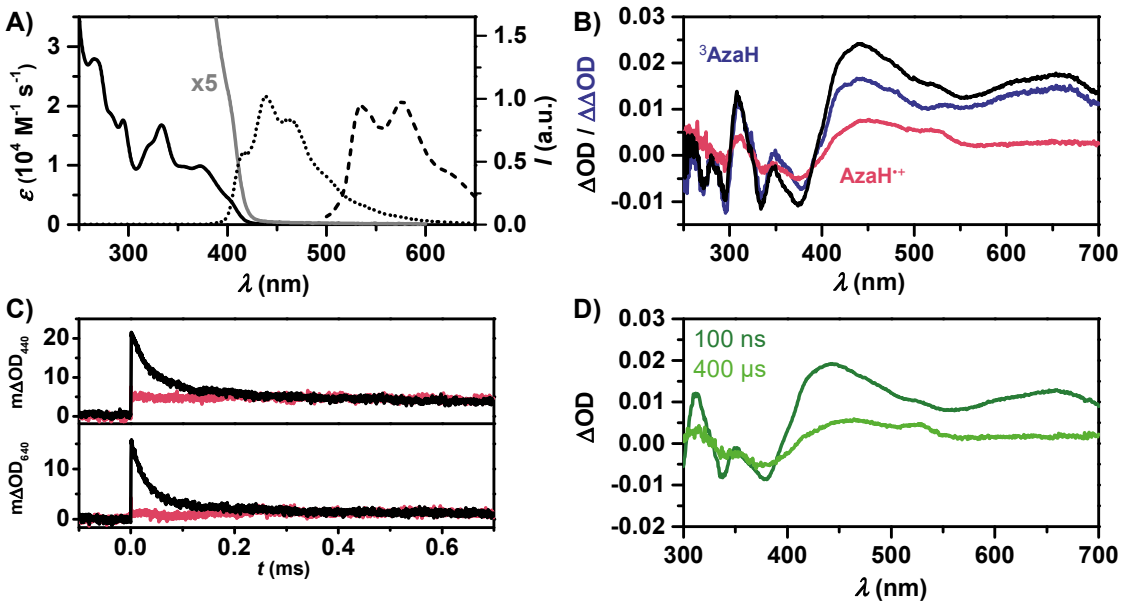


Abbildung 2.9. **A**: Absorptions- und Emissionsspektren von **AzaH** (25 µM) in MeCN. **B**: TA-Spektren (250 ns Verzögerung) von **AzaH** (25 µM) in MeCN/H_2O (9:1) unter Argon (schwarz) und in Gegenwart von O_2 (rot), sowie das Differenzspektrum (blau), welches dem Spektrum von ^{3}**AzaH** entspricht. **C**: Kinetische Spuren bei 440 nm und 640 nm in Gegenwart (rot) und Abwesenheit (schwarz) von O_2. **D**: TA-Spektrum von **AzaH** 100 ns und 400 µs nach Anregung in MeCN/H_2O (9:1).

transiente Absorption ausgeblendet werden (Abbildung 2.9B). Die Absorptionsbande bei 640 nm ist somit nahezu ausschließlich dem Triplettzustand zuzuschreiben, weshalb hieraus dessen Lebensdauer ($\tau_T \simeq 28$ µs) bestimmt wurde. Neben ^{3}**AzaH** entsteht aufgrund der hohen Intensität des Laserlichts durch eine Zweiphotonenabsorption,[247] die zu einer direkten Ionisation führt, das Radikalkation **AzaH**$^{\bullet+}$, welches die langlebigere der beiden beobachteten Spezies ist. Ein isoliertes Spektrum des Tripletts ^{3}**AzaH** kann durch die Differenz der Spektren in Gegenwart und in Abwesenheit von O_2 erhalten werden (Abbildung 2.9B).

Der erste Schritt des postulierten Mechanismus der 3CSAR ist der PET von ^{1}**AzaH*** auf 4-Cyanopyridin (**71**). In Gegenwart von **71** (200 mM) wird die Fluoreszenz von **AzaH** fast vollständig gelöscht ($\eta = 0.93$). Das TA-Spektrum, das unter Argon nach dem Löschen (250 ns) erhalten wird ist bei entsprechender Skalierung identisch mit dem des Radikalkations **AzaH**$^{\bullet+}$, welches in Abwesenheit von **71** durch direkte Ionisation gemessen wurde (Abbildung 2.10A). Die Differenz der Spektren ergibt den Anteil an **AzaH**$^{\bullet+}$, der durch das oxidative Löschen entsteht. Kinetische Messungen in Gegenwart von **71** zeigen einen multiexponentiellen Zerfall des Signals, vermutlich durch Rekombination der entstehenden Radikalkationen und Radikalanionen. Das entstehende Radikalanion **71**$^{\bullet-}$ konnte jedoch nicht detektiert werden. In der Literatur ist für durch Reduktion mit Kalium in THF generiertes **71**$^{\bullet-}$ ein Absorptionsmaximum bei 398 nm angegeben,[248] was nahezu dem isosbestischen Punkt der TA-Spektren von **AzaH** entspricht. Auch die Kontrollmessung mit $Ir(ppy)_3$ (**4**)und **71** zeigte diese Bande nicht. Stattdessen wird nach der Deaktivierung des angeregten $[Ir(ppy)_3]$* durch **71** nur das Radikalkation $[Ir(ppy)_3]^{\bullet+}$ beobachtet (Abbildung 5.2, Anhang). Es wird daher davon ausgegangen, dass aufgrund der geringen Konzentrationen und der niedrigen Extinktionskoeffizienten von **71**$^{\bullet-}$ dieses nicht detektiert werden konnte. Um die Identität der Spektren und damit der entstehenden Spezies sicherzustellen, wurde in Gegenwart von O_2 durch eine vervierfachte Laserintensität eine größere Menge von **AzaH** zum Radikalkation **AzaH**$^{\bullet+}$ direkt ionisiert, wodurch ein höherwertiges Spektrum erhalten werden konnte. Eine Skalierung zeigt eine fast vollständige Übereinstimmung mit dem Spektrum, welches in Gegenwart von **71** erhalten wurde (Abbildung 2.10C). Das effiziente Löschen des Singulettzustands bedingt auch die Abwesenheit von ^{3}**AzaH** im Spektrum. Wird eine geringere Konzentration an **71** (5 mM, $\eta \sim 0.25$) verwendet, die nur zu einem teilweisen Löschen der Fluoreszenz führt, kann eine verringerte Konzentration an ^{3}**AzaH** beobachtet werden (Abbildung 2.10B). Zusätzlich wird ein schwaches Löschen von ^{3}**AzaH** durch **71** beobachtet. Im Einklang mit der hohe Triplettenergie (E_T(**71**) = 3.31 eV)[22] im Vergleich zum Helicen **AzaH** (E_T = 2.32 eV) ist die Ratenkonstante um circa vier Größenordnungen langsamer als die der Singulett-Löschung ($k_q(T) \sim 10^5$ M^{-1} s^{-1}). Da bei hohen Konzentrationen an **71** durch das effiziente Löschen von ^{1}**AzaH*** die Konzentration an ^{3}**AzaH** niedrig ist, und aufgrund der kleinen Löschkonstante von ^{3}**AzaH**, spielt die Triplett-Löschung durch 4-Cyanopyridin (**71**) eine untergeordnete Rolle für den Reaktionsablauf.

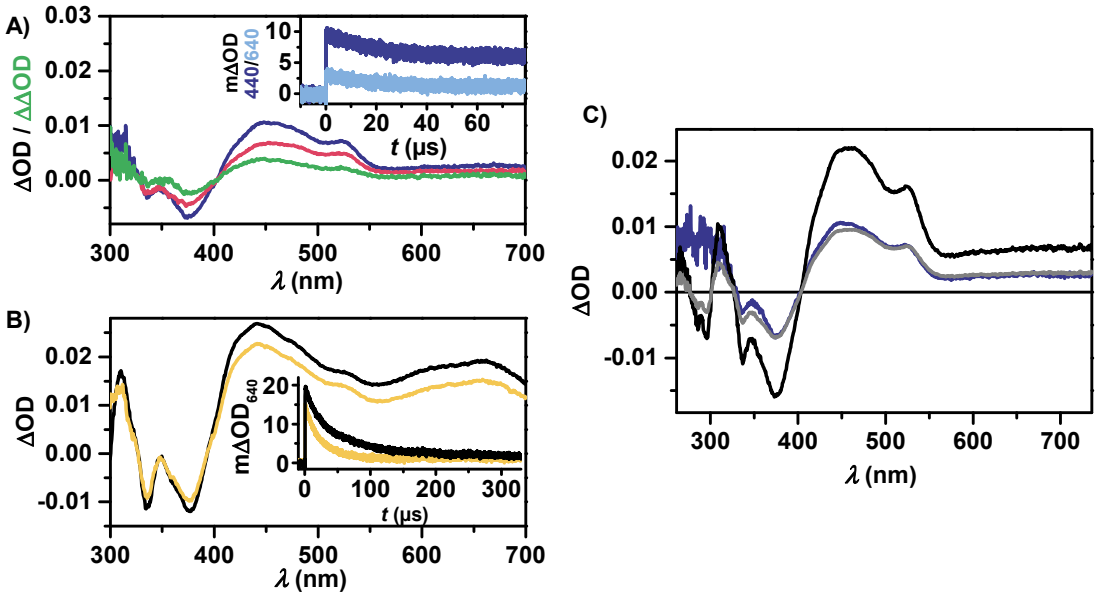


Abbildung 2.10. **A**: TA-Spektren (250 ns Verzögerung) von **AzaH** (25 µM) in Gegenwart von O_2 (rot) und unter Argon in Gegenwart von 4-Cyanopyridin (**71**, 200 mM, blau) in MeCN/H_2O (9:1), sowie das Differenzspektrum (grün). Einschub: Kinetische Messungen in Gegenwart von **71** (200 mM) bei 440 nm und 640 nm. **B**: TA-Spektren (250 ns Verzögerung) von **AzaH** unter Argon in Abwesenheit (schwarz) und Gegenwart (gelb) von **71** (5 mM). Einschub: Kinetische Messungen bei 640 nm. **C**: TA-Spektren (250 ns Verzögerung) von **AzaH** (25 µM) in Gegenwart von O_2 (schwarz) bei hoher Laserintensität und unter Argon in Gegenwart von 4-Cyanopyridin (**71**, 200 mM, blau) in MeCN/H_2O (9:1). Das schwarze Spektrum wurde auf das blaue Spektrum skaliert (grau).

Der nächste Schritt des Mechanismus ist die Reduktion des Radikalkations **AzaH**$^{\bullet+}$ durch das Sulfinat **73**. Zuerst wurde untersucht, ob ein direktes Löschen des angeregten **AzaH*** durch **73** zur Bildung neuer Spezies führt. Dafür wurden TA-Spektren von **AzaH** in Gegenwart von **73** unter Argon aufgenommen (Abbildung 2.11A). Trotz der beobachteten Fluoreszenzlöschung in Stern–Volmer-Experimenten von **AzaH** durch Sulfinat **73** konnte bei der Zugabe von **73** (50 mM) keine neuen Spezies beobachtet werden. Durch die teilweise Fluoreszenzlöschung entsteht weniger ^{3}**AzaH** (vgl. Intensität des dunkelblauen und des schwarzen Spektrums in Abbildung 2.11A), ein Löschen des Tripletts wird jedoch nicht beobachtet, was sich in einer unveränderten Lebensdauer τ_T ausdrückt. Anders als bei vorherigen Messungen wurde nach dem Zerfall von ^{3}**AzaH** (Verzögerung $10\tau_T$ = 250 µs) kein Radikalkation **AzaH**$^{\bullet+}$ detektiert (hellblaues Spektrum, Abbildung 2.11A), das durch die direkte Ionisierung im Laserlicht entsteht. Grund dafür ist vermutlich die effiziente Reduktion des entstandenen **AzaH**$^{\bullet+}$ durch das vorhandene Sulfinat **73**. Dies ist in Übereinstimmung mit dem postulierten Mechanismus, bei dem das Radikalkation **AzaH**$^{\bullet+}$ durch Elektronentransfer auf **71** entsteht und dann durch **73** reduziert wird. Sichtbar wird diese Reduktion bei deutlich geringeren Konzentrationen an Sulfinat **73** (200 µM). Dabei ermöglicht die direkte Ionisation von **AzaH** im Laserlicht eine isolierte Betrachtung des Reaktionsschritts, ohne **71** zugeben zu müssen. Durch die Messung in Gegenwart von O_2 wird der Triplettzustand ^{3}**AzaH** effizient gelöscht und es kann isoliert der Verlauf des Radikalkations **AzaH**$^{\bullet+}$ beobachtet werden (Abbildung 2.11B, das Löschen des Tripletts ist am Anfang der kinetischen Spuren durch den kurzen Abfall sichtbar, markiert durch

einen*). Bereits nach 10 µs ist das Signal verschwunden, was eine Ratenkonstante für den Elektronentransfer von **73** auf **AzaH**$^{\bullet+}$ von $k_q \sim 10^9$ M^{-1} s^{-1} ergibt.

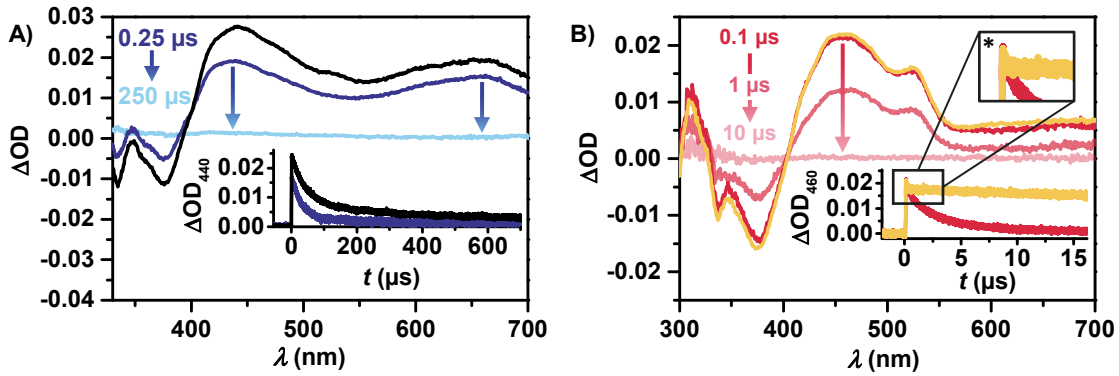


Abbildung 2.11. **A**: TA-Spektren von **AzaH** in Abwesenheit von **73** (Verzögerung 250 ns, schwarz) und in Gegenwart von **73** (50 mM) 250 ns und 250 µs nach Anregung (blau) in MeCN/H_2O (9:1) unter Argon. Einschub: Kinetische Messungen in Abwesenheit von **73** (schwarz) und in Gegenwart von **73** (50 mM, blau) bei 440 nm. **B**: TA-Spektren von **AzaH**$^{\bullet+}$ in Abwesenheit von **73** (Verzögerung 100 ns, gelb) und in Gegenwart von **73** (200 µM) 100 ns, 1 µs und 10 µs nach Anregung in Gegenwart von O_2 (rot) in MeCN/H_2O (9:1). Einschub: Kinetische Messungen in Abwesenheit von **73** (gelb) und in Gegenwart von **73** (200 µM, rot) bei 460 nm. Vergrößert dargestellt und mit * markiert ist die Löschung des Tripletts ^{3}**AzaH** durch den Sauerstoff. Die Bildung von **AzaH**$^{\bullet+}$ durch direkte Ionisation wurde durch die Verwendung einer hohen Laserintensität begünstigt, weshalb die Konzentration des entstehenden Tripletts ^{3}**AzaH** vergleichsweise niedrig ist.

Die Zugabe von α-Methylstyrol (**72**) führte nicht zu einer Fluoreszenzlöschung von **AzaH**, es wird jedoch ein Löschen von ^{3}**AzaH** beobachtet (Abbildung 2.12A). Dies ist ein Hinweis auf den vermuteten Einfluss des Triplettzustands bei der beobachteten Zersetzung von **AzaH** in Gegenwart von **72**.

Als letzte Messung wurde das TA-Spektrum von AzaH in Gegenwart von 4-Cyanopyridin (**71**) und Sulfinat **72** aufgenommen (Abbildung 2.12B). Wie erwartet wird hier lediglich ein sehr geringe Differenz zur Grundlinie beobachtet, die vermutlich auf kleinere Mengen an ^{3}**AzaH** zurückzuführen ist. Im Einklang mit dem postulierten Mechanismus wird das, durch PET auf **71** entstehende, **AzaH**$^{\bullet+}$ durch das zugegebene Sulfinat **72** effizient reduziert und wird dann nicht mehr detektiert.

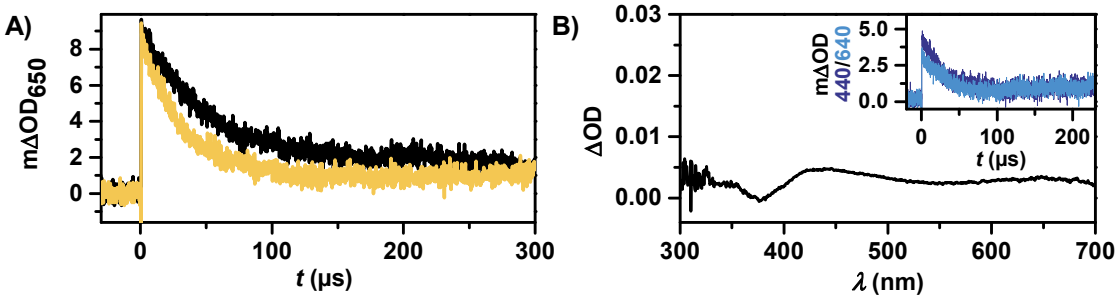
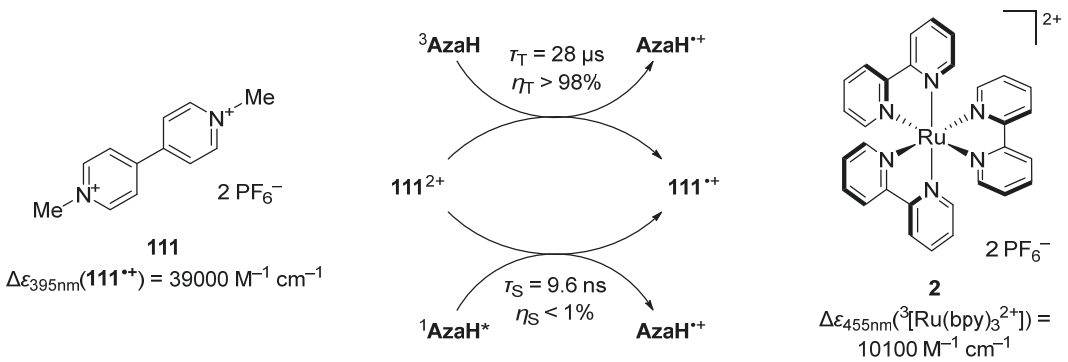


Abbildung 2.12. **A**: Triplett-Löschung von ^{3}**AzaH** durch α-Methylstyrol (**72**, 100 mM) in MeCN/H_2O (9:1). Kinetische Messung bei 650 nm. **B**: TA-Spektrum von **AzaH** in Gegenwart von 4-Cyanopyridin (**71**, 100 mM) und TsNa (**72**, 50 mM) in MeCN/H_2O = 9:1 unter Argon nach einer Verzögerung von 400 ns. Einschub: Kinetische Spuren bei 440 nm und 640 nm.

2.1.4.3 Bestimmung der ISC-Quantenausbeute

Die ISC-Quantenausbeute wurde mittels relativer Actinometrie bestimmt.[249–250] Dazu ist eine Konzentrationsbestimmung des entstehenden Triplettzustands ^{3}**AzaH** erforderlich. Da dessen Extinktionskoeffizienten jedoch nicht bekannt sind, kann diese nur indirekt erfolgen. Dazu wurde Methylviologen (**111**$^{2+}$) als oxidativer Löscher (E_{red}(**111**$^{2+}$/**111**$^{\bullet+}$) = –0.69 V)[251] mit bekannten Extinktionskoeffizienten verwendet (Schema 2.11). Da die absolute Abschwächung des Anregungslichts und damit die Anzahl der absorbierten Photonen nicht bekannt ist, wurde zusätzlich ein externer Standard mit bekannter ISC-Quantenausbeute benötigt. Ru(bpy)$_3^{2+}$ (**2**) geht nach Anregung innerhalb <<1 ns praktisch vollständig in den Triplettzustand über (Φ(^{3}MLCT) = 1) und eignet sich deshalb für diesen Zweck.[50]



Schema 2.11. Struktur von Methylviologen (**111**) und Extinktionskoeffizient des reduzierten Radikalkations.[252–253] Verwendeter Standard [Ru(bpy)$_3$](PF$_6$)$_2$ (**2**)(PF$_6$)$_2$ und Extinktionskoeffizient des angeregten Zustands.[249] Mitte: Oxidatives Löschen des angeregten Singulett- und Triplettzustands von **AzaH** führt zum Radikalkation **111**$^{\bullet+}$. Die Löscheffizienzen η beziehen sich auf die in den Experimenten verwendeten Konzentrationen (s.u.).

Die Konzentration des Azahelicens **AzaH** und von Ru(bpy)$_3^{2+}$ wurde so gewählt, dass bei der Laserwellenlänge (λ_{ex} = 355 nm) die gleiche optische Dichte vorlag. Die Zugabe von Methylviologen **111** beeinflusste die Absorption bei dieser Wellenlänge nicht und weder wurde eine direkte Anregung beobachtet, noch bildete sich ein Komplex mit **AzaH** (Abbildung 2.13, links). Um zu verhindern, dass bereits der angeregte Singulettzustand ^{1}**AzaH*** (τ_S = 9.6 ns) einen PET auf **111** eingeht, muss die Konzentration an **111** niedrig genug gewählt werden. Aufgrund der langen Lebensdauer des Triplettzustands ^{3}**AzaH** (τ_T = 28 µs) kann bei der Zugabe von 300 µM **111** eine Löscheffizienz η_T > 0.98 erreicht werden, während der angeregte Singulettzustand nicht gelöscht wird (η_S < 0.01) (Abbildung 2.14, links). Im transienten Absorptionsspektrum einer Mischung von **AzaH** und **111** ist die Bildung von **111**$^{\bullet+}$ zu erkennen. Die Absorption des oxidierten Helicens **AzaH**$^{\bullet+}$ ist bei 395 nm nahezu 0, weshalb keine Korrektur des ermittelten ΔOD-Werts erforderlich ist und Bande ausschließlich dem reduzierten Methylviologen **111**$^{\bullet+}$ zugeschrieben werden kann (Abbildung 2.13, rechts).

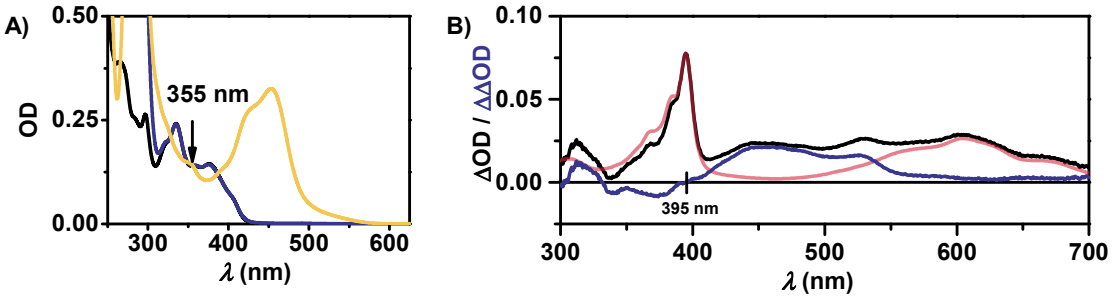


Abbildung 2.13. **A:** Absorptionsspektren von **AzaH** (14.5 µM) in MeCN (schwarz), **AzaH** (14.5 µM) und **111** (300 µM) in MeCN (blau) und $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ in H_2O (25 µM, gelb). **B:** Transientes Absorptionsspektren von **AzaH** und $\mathbf{111}^{2+}$ (300 µM) in MeCN (schwarz, 5 µs Verzögerung, 100 ns int), skaliertes Referenzspektrum von $\mathbf{111}^{\bullet+}$ aufgenommen via Spektroelektrochemie (rot), Differenz der Spektren (blau) ergibt das Spektrum des Radikalkations $\mathbf{AzaH}^{\bullet+}$.

Die kinetische Messung im Absorptionsmaximum zeigt eine maximale Konzentration von $\mathbf{111}^{\bullet+}$ nach 5 µs. Aus der im Maximum bestimmten ΔOD und der maximalen ΔOD von **2*** (Abbildung 2.14, rechts) bei gleicher Pulsenergie kann die ISC-Quantenausbeute nach Gleichung 12 für beide verwendeten Pulsenergien bestimmt werden.[a]

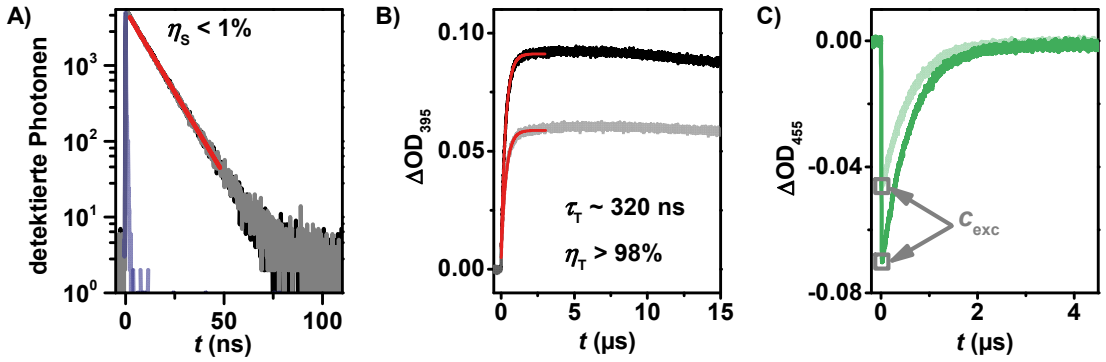


Abbildung 2.14. **A:** Fluoreszenzzerfall von **AzaH** in MeCN (schwarz), und in Gegenwart von $\mathbf{111}^{2+}$ (grau, 300 µM) zeigt eine Löschingeffizienz von <0.01 des angeregten Singulettzustands. IRF des Aufbaus (blau). **B:** Bildungskinetik von $\mathbf{111}^{\bullet+}$ zur Abschätzung der Lebensdauer von ^{3}**AzaH** in Gegenwart von $\mathbf{111}^{2+}$ bei 11.8 mJ (schwarz) und 7.0 mJ pro Laserpuls (grau). **C:** Bildung und Zerfall von $^3[Ru(bpy)_3^{2+}]$ in H_2O bei 11.8 mJ (grün) und 7.0 mJ pro Laserpuls (hellgrün).

$$\Phi_{ISC} \approx \frac{\Delta OD_{395\,nm}(\mathbf{111}^{\bullet+}) \cdot \left(\Delta\varepsilon_{395\,nm}(\mathbf{111}^{\bullet+})\right)^{-1}}{\Delta OD_{455\,nm}(\mathbf{2}^{*}) \cdot \left(\Delta\varepsilon_{455\,nm}(\mathbf{2}^{*})\right)^{-1}} \qquad \text{Gleichung 12}$$

Für beide Pulsenergien wurde eine ISC-Quantenausbeute von 34% berechnet (Tabelle 2.4). Dies ist in guter Übereinstimmung mit der gemessenen Fluoreszenzquantenausbeute $\Phi_f = 0.48$, welche eine maximale ISC-Quantenausbeute von 0.52 impliziert. Der bestimmte Wert von $\Phi_{ISC} = 0.34$ nimmt einen Transmissionskoeffizient von eins für die Reaktion zwischen dem entstandenen Triplett ^{3}**AzaH** und dem Methylviologen $\mathbf{111}^{2+}$ zu $\mathbf{111}^{\bullet+}$ an. Verringert sich die Effizienz des produktiven PET aus ^{3}**AzaH**, beispielsweise durch Rückelektronentransfer oder andere deaktivierende Prozesse, so wäre die tatsächliche

[a] Die Brechungsindices von H_2O und MeCN sind nahezu gleich,[22] weshalb keine Korrektur nötig ist.

ISC-Quantenausbeute höher. Da der Rückelektronentransfer jedoch spinverboten ist, wird er wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle spielen.[24]

Tabelle 2.4. Actinometrisch bestimmte Intersystem Crossing-Quantenausbeute von **AzaH** in MeCN.

E/Laserpuls (mJ)	$\Delta OD_{455\,nm}(Ru(bpy)_3^{2+})$	$\Delta OD_{455\,nm}(\mathbf{111}^{\bullet+})$	Φ_{ISC}
11.8	0.06987	0.09247	0.34
7.0	0.04570	0.06050	0.34

2.1.4.4 Photostabilität von AzaH im Vergleich zu anderen Photosensibilisatoren

Um die Photostabilität von **AzaH** in Relation zu anderen häufig verwendeten Photosensibilisatoren zu setzen wurden Lösungen von **AzaH**, 4CzIPN (**9**), $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ (**2**) und Riboflavin (**112**) über 100 min mit einer 390 nm LED (Kessil, 20 W) bestrahlt. Die Konzentration der Fluorophore wurde jeweils so eingestellt, dass bei der Anregungswellenlänge eine Absorbanz von 0.1 vorlag. Die Emissionspektren zu Beginn und nach der Bestrahlung wurden verglichen, um etwaige neu entstandene emittierende Spezies zu detektieren. Bei allen vier Fluorophoren wurden keine neuen Banden beobachtet, weshalb der Konzentrationsverlauf während der Bestrahlung aus der relativen Emissionsintensität bestimmt werden konnte. Aus einem linearen Fit innerhalb der ersten Minuten der Bestrahlung konnte die relative Zersetzungsgeschwindigkeit bestimmt werden (Abbildung 2.15–Abbildung 2.18). Die Abbildungen wurden von [redacted] erstellt.

Die Photostabilität von **AzaH** ist vergleichbar mit der von $Ru(bpy)_3^{2+}$, es ist aber deutlich instabiler als 4CzIPN (**9**), die Emissionsintensität nimmt 25-mal schneller ab als die des TADF-Emitters. Die Zugabe von Stilben (10 mM, Abbildung 2.19) bei der Bestrahlung von **AzaH** bewirkt ein effizientes Löschen des Tripletts ^{3}**AzaH**, beeinflusst den angeregten Singulettzustand aber nicht. Dadurch wird die Photostabilität drastisch erhöht und übertrifft sogar die von 4CzIPN (**9**). Die vergleichsweise schnelle Zersetzung von **AzaH** unter Bestrahlung ist somit auf den langlebigen Triplett ^{3}**AzaH** zurückzuführen. Jedoch wird unter typischen Reaktionsbedingungen der angeregte Singulett- oder Triplettzustand effizient gelöscht (3CSAR, 4CSAR, Stilben-Isomerisierung), wodurch die Stabilität des Photokatalysators **AzaH** unter sauerstofffreien Bedingungen die anderer typischer Organokatalysatoren erreicht oder möglicherweise sogar übertreffen kann.[254]

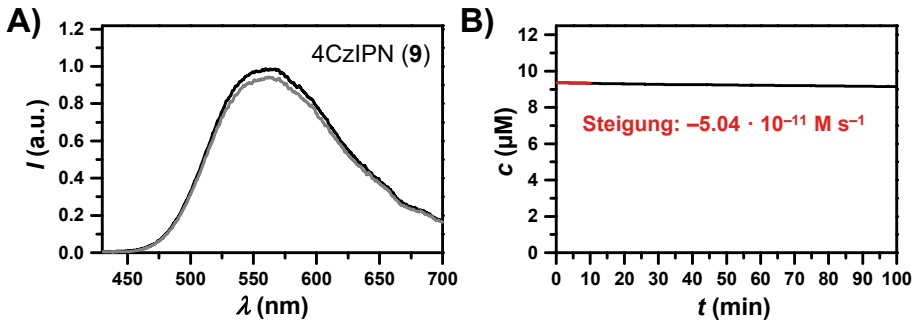


Abbildung 2.15. Photostabilitätsmessung von 4CzIPN (**9**) in entgasten MeCN. **A**: Emissionspektrum vor (schwarz) und nach (grau) der Messung. **B**: Konzentration (bestimmt aus der relativen Abnahme des Emissionsmaximums) von **9** während der Bestrahlung. Die Ratenkonstante wurde aus der Abnahme in den ersten 10 min bestimmt.

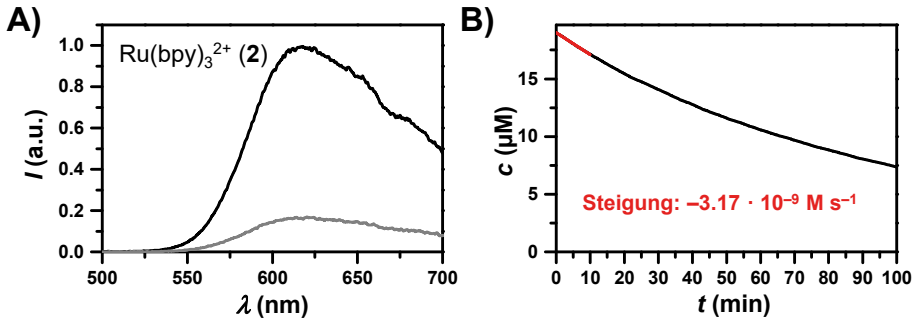


Abbildung 2.16. Photostabilitätsmessung von $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ (**2**) in entgasten MeCN. **A**: Emissionspektrum vor (schwarz) und nach (grau) der Messung. **B**: Konzentration (bestimmt aus der relativen Abnahme des Emissionsmaximums) von **2** während der Bestrahlung. Die Ratenkonstante wurde aus der Abnahme in den ersten 10 min bestimmt.

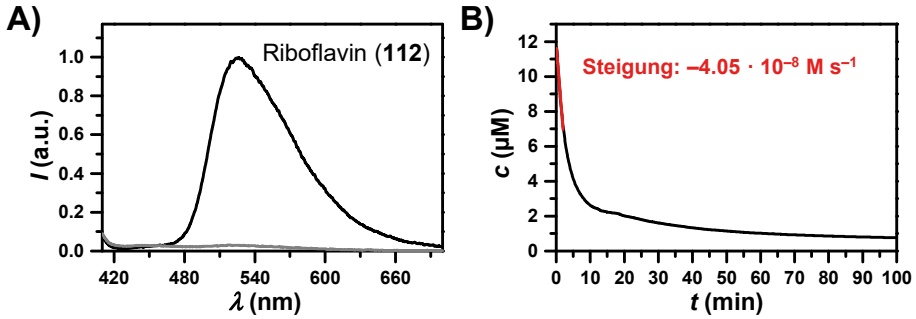


Abbildung 2.17. Photostabilitätsmessung von Riboflavin (**112**) in entgasten H_2O. **A**: Emissionspektrum vor (schwarz) und nach (grau) der Messung. **B**: Konzentration (bestimmt aus der relativen Abnahme des Emissionsmaximums) von **112** während der Bestrahlung. Die Ratenkonstante wurde aus der Abnahme in den ersten 2 min bestimmt.

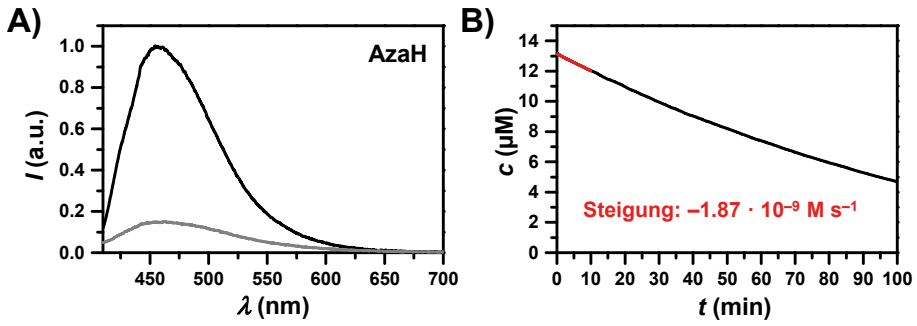


Abbildung 2.18. Photostabilitätsmessung von Azahelicen **AzaH** in entgasten MeCN. **A**: Emissionspektrum vor (schwarz) und nach (grau) der Messung. **B**: Konzentration (bestimmt aus der relativen Abnahme des Emissionsmaximums) von **AzaH** während der Bestrahlung. Die Ratenkonstante wurde aus der Abnahme in den ersten 10 min bestimmt.

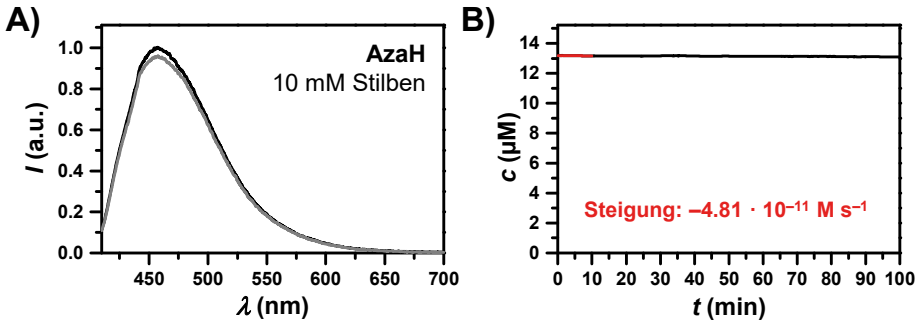


Abbildung 2.19. Photostabilitätsmessung von Azahelicen **AzaH** in Gegenwart von Stilben (**114**, 10 mM) in entgasten MeCN. **A**: Emissionspektrum vor (schwarz) und nach (grau) der Messung. **B**: Konzentration (bestimmt aus der relativen Abnahme des Emissionsmaximums) von **AzaH** während der Bestrahlung. Die Ratenkonstante wurde aus der Abnahme in den ersten 10 min bestimmt.

2.1.4.5 Zusammenfassung

Der postulierte Mechanismus der 3CSAR konnte durch stationär-spektroskopische Stern–Volmer-Experimente und Laserblitzlichtphotolyse-Untersuchungen bestätigt werden, wobei **AzaH**$^{\bullet+}$ als Zwischenprodukt beobachtet wurde und die Beteiligung der angeregten Zustände differenziert werden konnte. Neben der Bestimmung der Singulettlebensdauer und Fluoreszenzquantenausbeute konnten mithilfe der durchgeführten LFP-Experimente sowohl die Lebensdauer des Tripletts ^{3}**AzaH** (τ_T = 28 µs) als auch die ISC-Quantenausbeute (Φ_{ISC} = 0.34) bestimmt werden.

Die Photostabilitätsmessungen zeigten eine vergleichsweise schnelle Zersetzung, die sich durch den Zusatz des Triplett-Löschers Stilben (**114**) deutlich steigern ließ. In Gegenwart von 10 mM Stilben (**114**) liegt die Photostabilität von **AzaH** auf einem Niveau mit dem häufig verwendeten TADF-Emitter 4CzIPN (**9**). In Reaktionen, in den die Singulettreaktivität von **AzaH** genutzt werden soll kann also die Zugabe eines Triplett-Löschers die Stabilität von **AzaH** deutlich verbessern und so möglicherweise geringere Katalysatorbeladungen ermöglichen, auch wenn der angeregte Singulett nur wenig effizient gelöscht wird.

2.1.5 Energietransferkatalyse mit AzaH

Die beobachtete unerwünschte Reaktion zwischen dem angeregten **AzaH** und α-Methylstyrol (**72**) legt die Idee nahe, die Triplettreaktivität des Katalysators in TTET-Reaktionen zu nutzen. Um die Triplettenergie E_T = 2.32 eV = 224 kJ mol^{-1} von **AzaH** einordnen zu können sind in Abbildung 2.20 verschiedene Photosensibilisatoren und ihre Triplettenergien gezeigt. Hohe Triplettenergien erreichen dabei vor allem Iridiumkomplexe und TADF-Emitter wie das 4CzPIN (**9**) die eine kleine Singulett-Triplett-Lücke ($\Delta E_{S1\text{-}T1}$) besitzen. Je nach Anwendung werden unterschiedliche Anforderungen an den Sensibilisator gestellt. So kann beispielsweise in Isomerisierungsreaktionen eine ganz bestimmte Triplettenergie notwendig sein. Da im Bereich von 2.3 eV nur wenige Triplett-Sensibilisatoren existieren,[255–256] kann **AzaH** möglicherweise dabei helfen, diese Lücke zu schließen.

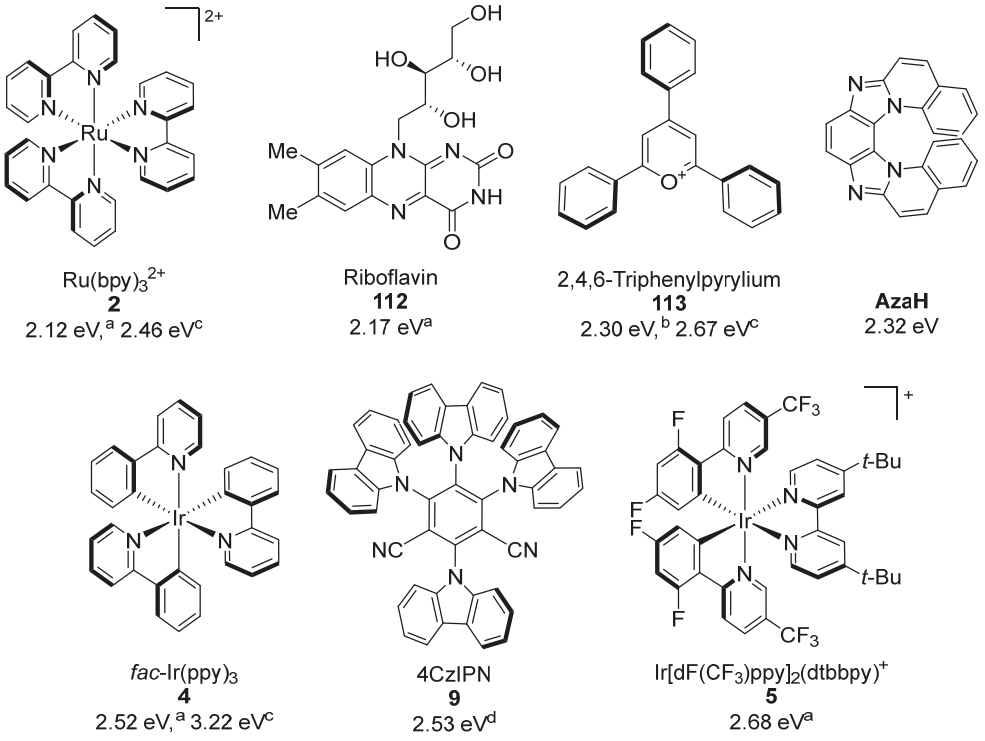
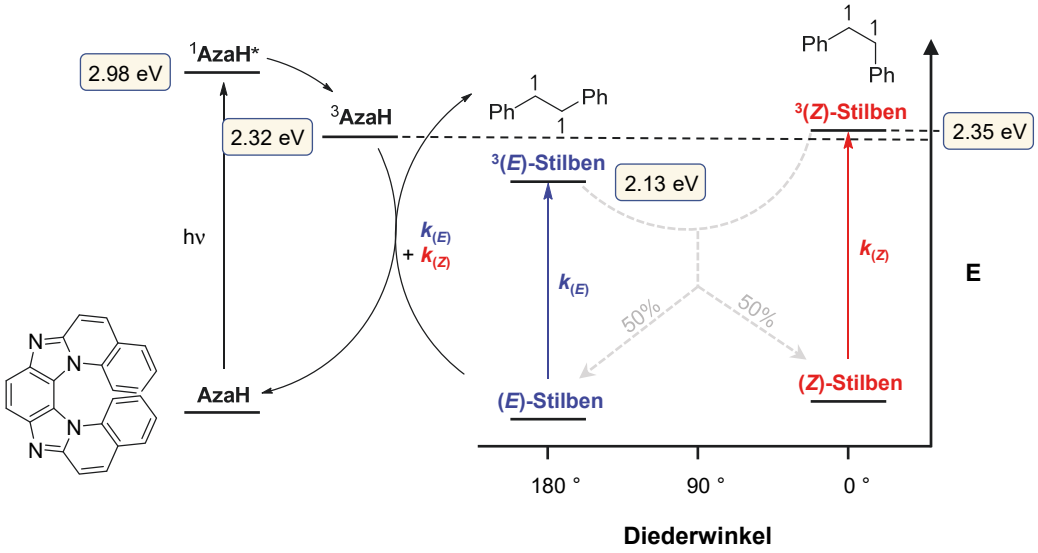


Abbildung 2.20. Triplettenergien ausgewählter Photosensibilisatoren. Experimentelle Werte: a[256], b[22], d[257]. Berechnet mittels TD-DFT [uM062X/DGDZVP-SMD(acetonitrile)]: c[258].

Eines der einfachsten Beispiele für einen produktiven Energietransferprozess ist die Isomerisierung von Alkenen. Aufgrund der Differenz der Triplettenergien der (*E*)- und (*Z*)-Isomere findet der Energietransfer vom angeregten Photosensibilisator auf eines der beiden Konfigurationsisomere bevorzugt statt. Dies führt zu einer Anreicherung des nicht bevorzugten Reaktionspartners, die je nach energetischer Lage der der Triplettzustände unterschiedlich ausgeprägt ist. In Schema 2.12 ist der Mechanismus der Isomerisierung von Stilben (**114**) mit **AzaH** als Photosensibilisator gezeigt. Der Triplettzustand besitzt ein Minimum in einer um 90 ° verdrehten Konfiguration,[259] aus der sich durch ISC der



Schema 2.12. Mechanismus der Isomerisierung von Stilben (**114**) unter Energietransferkatalyse mit **AzaH**.

Singulettzustand zurückbildet und mit gleicher Wahrscheinlichkeit entweder die (*E*)- oder die (*Z*)-Konfiguration ergibt.[260] Der Energietransfer von ^{3}**AzaH** auf (*E*)-Stilben (E_T = 2.13 eV)[22] ist aufgrund der niedrigeren Triplettenergie bevorzugt, während der Energietransfer auf (*Z*)-Stilben (E_T = 2.36 eV)[22] weniger effizient ist. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Ratenkonstanten für den Energietransfer, die durch Stern–Volmer-Plots aus den TA-Spektren des Tripletts von **AzaH** bei Zugabe von Stilben (**114**) bestimmt wurden (Abbildung 2.21). Das Verhältnis der ermittelten Geschwindigkeitskonstanten stimmt mit dem Verhältnis von (*E*)- und (*Z*)-Stilben überein, das sich im Gleichgewicht unter Bestrahlung einstellt. Dies bestätigt die gleichen Wahrscheinlichkeiten für den Zerfall des Tripletts in die (*E*)- oder (*Z*)-Konfiguration. Um den Einfluss des angeregten Singulettzustands ^{1}**AzaH*** auszuschließen wurde die Fluoreszenzlöschung von **AzaH** durch (*E*)-Stilben untersucht, wobei keine Abnahme der Emission und keine Exciplexemission beobachtet wurden (Abbildung 5.1). Die Absorptionseigenschaften einer Mischung von **AzaH** und (*E*)-Stilben zeigten keine zusätzlichen Banden, so dass auch eine Komplexbildung

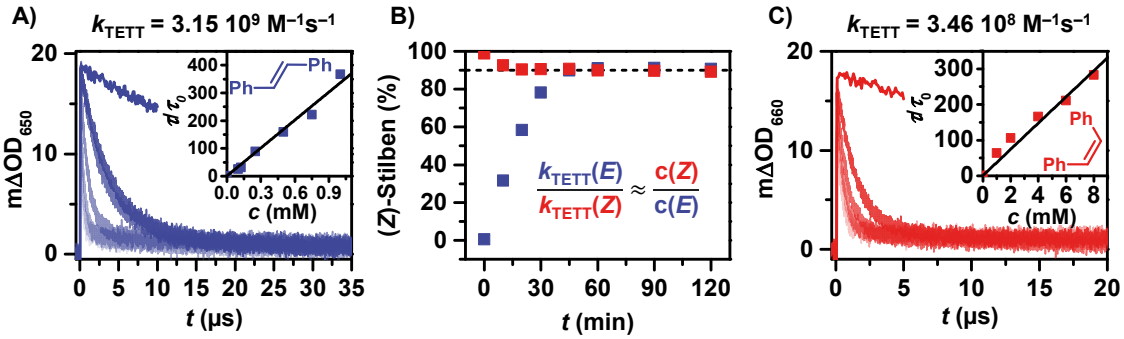
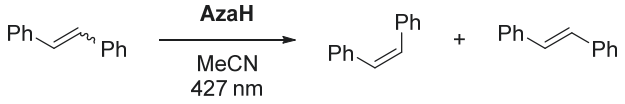


Abbildung 2.21. Außen: Triplett-Löschungsexperimente von **AzaH** mit steigenden Konzentrationen an (*E*)- und (*Z*)-Stilben und daraus erhaltene Stern–Volmer-Plots sowie TTET-Ratenkonstanten. Mitte: Isomerenverhältnis bei der Bestrahlung von (*E*)- bzw. (*Z*)-Stilben (50 mM) mit 2 mol% **AzaH** (427 nm LED).

im Grundzustand ausgeschlossen wurde. In Acetonitril wurde bei Bestrahlung einer 50 mM Lösung von (*E*)- bzw. (*Z*)-Stilben sowie 2 mol% **AzaH** jeweils ein *E*/*Z*-Verhältnis im Gleichgewicht von 9:91 beobachtet (Abbildung 2.21).

Zusätzlich wurde eine Verringerung der Katalysatorbeladung untersucht, um die Stabilität des Katalysators unter den TTET-Bedingungen zu untersuchen (Tabelle 2.5). Aufgrund der deutlich längeren Lebensdauer des Tripletts ^{3}**AzaH** (τ_T = 28 µs) gegenüber dem angeregten Singulett ^{1}**AzaH*** (9.6 ns) ist die Wahrscheinlichkeit für die Bildung eines Begegnungskomplexes deutlich höher. Dadurch sind auch bei geringerer Katalysatorbeladung, bei entsprechender Stabilität des Katalysators, noch ausreichend hohe Reaktionsgeschwindigkeiten zu beobachten. In nahezu gesättigter Lösung von (*E*)-Stilben konnten Umsatzzahlen von >1000 erreicht werden.

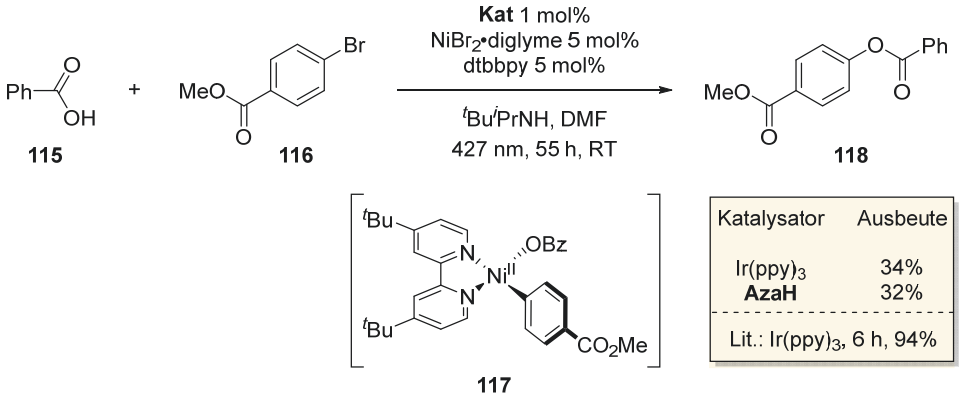
Tabelle 2.5. Bestrahlung von Stilben (**114**) in Gegenwart von **AzaH** in MeCN. Wenn nicht anders angegeben, wurde das (*E*)-Isomer in Abwesenheit von Sauerstoff mit einer 427 nm LED (40 W) bestrahlt. Die E/Z-Verhältnisse wurden mittels GC-FID bestimmt.



Eintrag	Stilbenisomer (mM)	**AzaH** (mol%)	Bestrahlungszeit	Finales *E*/*Z*-Verhältnis (TON)
1	50	1 mM (2)	2 h	9:91 (45)
2	50[a]	1 mM (2)	2 h	9:91 (45)
3	100	0.1 mM (0.1)	14 h	17:83 (820)
4	140	0.1 mM (0.07)	72 h[c]	17:83 (1160)
5	„1000“[b]	0.1 mM (0.01)	100 h	56:44 (4440)

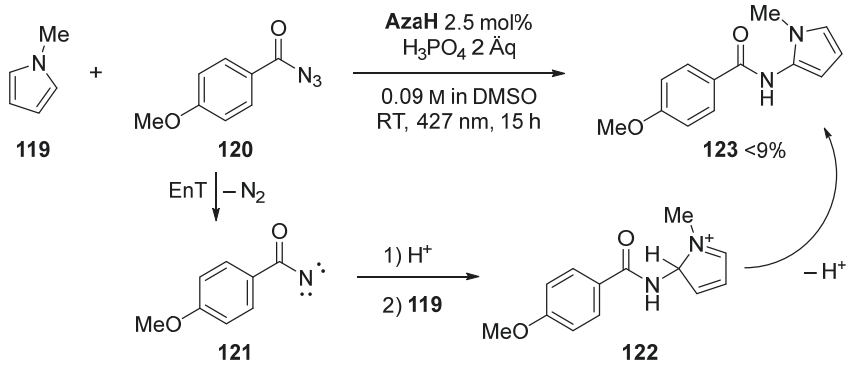
[a] Ausgehend von (*Z*)-Stilben.
[b] Die Löslichkeit von (*E*)-Stilben in MeCN beträgt circa 1 mmol/7 mL = 140 mM. (*Z*)-Stilben löst sich deutlich besser. Es wurde in Suspension bestrahlt und am Ende der Bestrahlung in EtOAc gelöst um das erreichte *E*/*Z*-Verhältnis zu bestimmen.
[c] Durch stetige Probennahme wurde O_2 eingebracht, der den Katalysator deaktivierte und somit die Reaktion im Vergleich zu Eintrag 3 verlangsamte.

Neben der synthetisch eher uninteressanten Isomerisierung von Stilben (**114**) wurden daraufhin weitere Reaktionen gesucht, die nach einem Energietransfermechanismus ablaufen, um die Anwendbarkeit von **AzaH** als Triplett-Sensibilisator zu untersuchen. 2017 berichteten Welin *et al.*[261] über die Kupplung von Arylbromiden mit Carbonsäuren in Gegenwart eines Nickelkatalysators und eines Iridiumkomplexes als Photosensibilisator (Schema 2.13). Dabei entsteht als Zwischenprodukt aus einer Ni(0)-Spezies durch oxidative Addition und Ligandenaustausch gegen die Carbonsäure der vergleichsweise stabile Nickel(II)-Komplex **117**. Dieser liefert erst nach einer Anregung durch den Photosensibilisator nach reduktiver Eliminierung den Ester **118**.



Schema 2.13. Energietransfer auf Nickelkomplexe zur Kupplung von Arylbromiden und Carbonsäuren.[261]

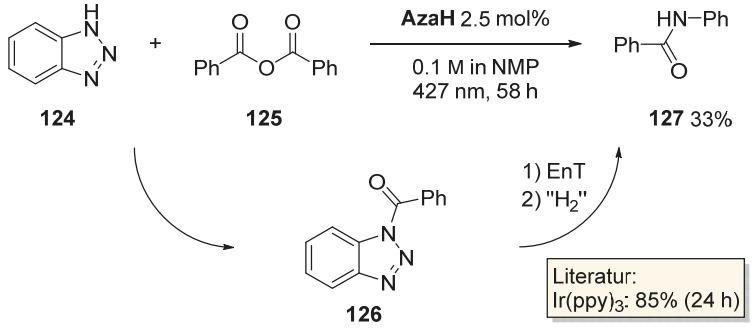
Die in der Literatur erreichten Ausbeuten konnten jedoch weder mit dem Azahelicen **AzaH**, noch mit dem dort verwendeten $Ir(ppy)_3$ (**4**) reproduziert werden. Erst deutlich längere Bestrahlungszeiten lieferten das Produkt in 32% bzw. 34% Ausbeute. Die energetische Betrachtung zeigt, dass der Komplex eine Triplettenergie im Bereich von ~2.0 eV besitzt,[261] ein Energietransfer von **AzaH** also thermodynamisch möglich ist. Entgegen der Beobachtung von Welin *et al.* führte auch die Verwendung der Base ^{t}Bu^{i}PrNH, anstelle von üblicherweise verwendeten Aminbasen, zur Bildung eines Niederschlags des Aminiumcarboxylats, weshalb die Bestrahlung in Suspension erfolgte. Die Bildung dieses Niederschlags wurde bereits von Schmid *et al.* beobachtet.[262] Ein weiteres Problem bei der Verwendung von Metallkomplexen in Kombination mit dem Katalysator **AzaH** könnte die kompetitive Komplexierung des Nickels durch das die äußeren Stickstoffatome des Helicens **AzaH** sein, wodurch dieses vermutlich deaktiviert würde.



Schema 2.14. C-H-Amidierung von *N*-Methylpyrrol (**119**) unter Energietransferkatalyse. In der Literatur wurde mit $Ru(bpy)_3^{2+}$ unter äquivalenten Bedingungen eine Ausbeute von 71% erreicht.[263]

2015 wurde von Brachet *et al.*[263] die C-H-Amidierung von Heteroarenen beschrieben. Dabei wird durch einen Energietransfer auf Benzoylazide eine Fragmentierung zum Benzoylnitren bewirkt, welches nach Protonierung mit dem Heteroaren zum Amid reagieren kann. Als Modellreaktion wurde 4-Methoxybenzoylazid (**120**) in Gegenwart von **AzaH**, H_3PO_4 und *N*-Methylpyrrol (**119**) bestrahlt (Schema 2.14). Das Produkt wurde jedoch nur in geringer Ausbeute erhalten, was möglicherweise auf eine Protonierung des

Katalysators **AzaH** zurückzuführen ist; außerdem wurde eine Zersetzung des Katalysators beobachtet, der als elektronenreicher Aromat selbst als Substrat für den elektrophilen Angriff des Nitreniums dienen kann. Die Triplettenergie von Benzoylazid wird mit Bezug auf Sukigara *et al.*[264] mit 41 kcal/mol = 1.79 eV angegeben. Dieser Wert wurde jedoch nur aus Rechnungen erhalten, während experimentell aus der Phosphoreszenz eine Triplettenergie von 3.10 eV bestimmt wurde.[a] Der verwendete $Ru(bpy)_3^{2+}$-Katalysator scheint dennoch zu einem Energietransfer auf die Azidsubstrate in der Lage zu sein, weshalb auch AzaH mit seiner vergleichbaren Triplettenergie als Katalysator in Betracht gezogen wurde. Weitere Versuche wurden aufgrund der schlechten Ergebnisse in der Modellreaktion nicht durchgeführt.

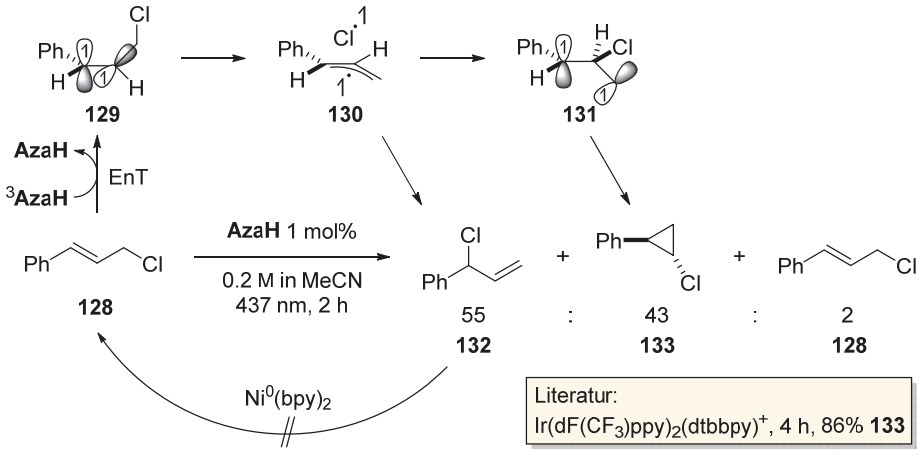


Schema 2.15. Synthese von Amiden durch Fragmentierung von *N*-Benzoylbenzotriazol (**126**). Ein Redoxprozess ist notwendig, um das Produkt zu erhalten. Da kein Reduktionsmittel als Opferreagenz zugegeben wurde, wird vermutlich das Lösungsmittel NMP oxidiert.

In einer ähnlichen Reaktion werden Benzotriazole unter Stickstoffverlust zu Amiden umgesetzt.[265] Hierbei handelt es sich jedoch nicht um einen redox-neutralen Prozess, weshalb die Annahme von Strieth-Kalthoff *et al.*,[256], dass es sich hierbei um einen Energietransfermechanismus handelt, nicht den gesamten Katalysezyklus erklären kann. Die Reaktion verläuft mit **AzaH** deutlich langsamer und mit deutlich geringeren Ausbeuten als in der Literatur beschrieben (Schema 2.15) und wurde nicht weiter untersucht.

2020 zeigten Xu *et al.*[258] die photosensibilisierte Isomerisierung von Cinnamylchloriden zu Cyclopropanen (Schema 2.16). Sie untersuchten den zugrunde liegenden Mechanismus mit quantenmechanischen Rechnungen. Dabei wurde ein PET-Mechanismus ausgeschlossen und stattdessen die Bildung eines Triplettradikalpaares (**130**) nach Energietransfer auf das Cinnamylchlorid als wahrscheinlichster Reaktionspfad beschrieben. Dieses bildet dann (mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten) das verzweigte Allylchlorid **132** oder das gewünschte Cyclopropan **133**. Durch Zugabe eines Ni(0)-Cokatalysators war es zudem möglich **132** wieder zum Cinnamylchlorid (**128**) zu reisomerisieren und somit als Nebenprodukt zu verhindern.

[a] Die Autoren vermuten, dass die Phosphoreszenz aus T_2 stammt, der auf dem Phenylring lokalisiert ist. Der T_1 niedriger Energie soll auf der Azidfunktion lokalisiert sein.[264]



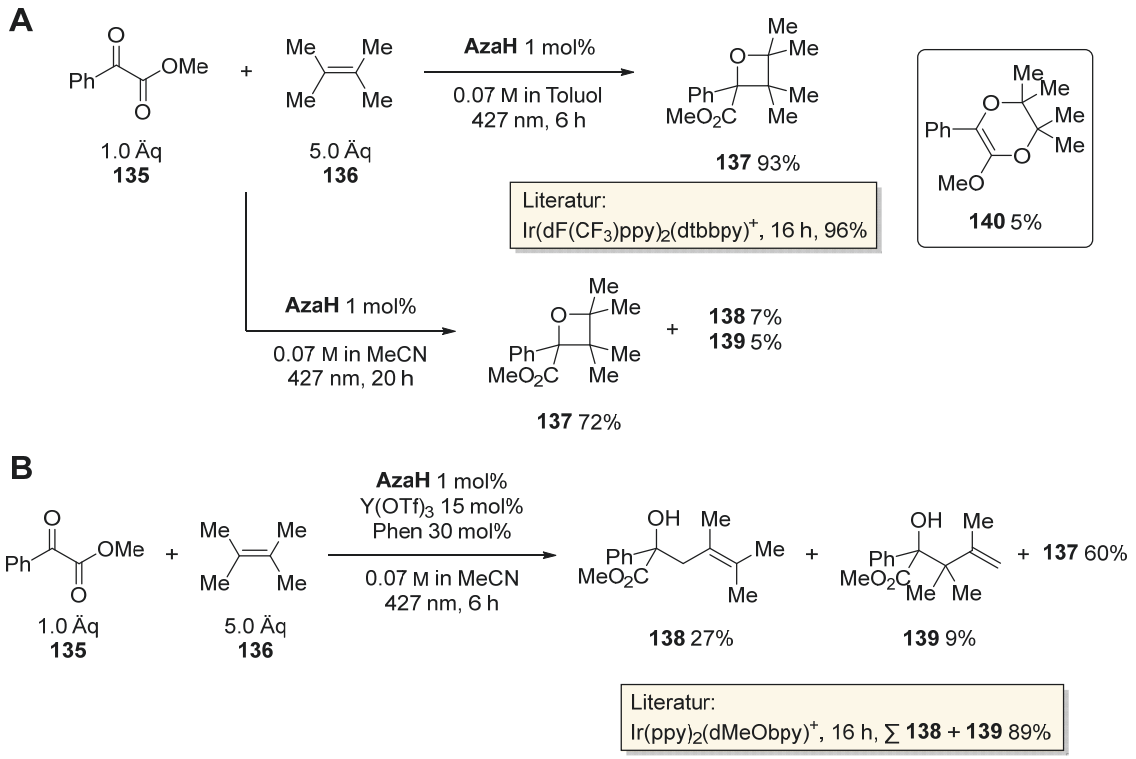
Schema 2.16. Isomerisierung von Cinnamylchlorid **128** zu Cyclopropan **133** unter TTET-Katalyse mit **AzaH**. Der Mechanismus wurde durch Xu *et al.* beschrieben.[258]

Bei Bestrahlung von Cinnamylchlorid (**128**) und **AzaH** in Acetonitril-Lösung wird nach zwei Stunden ein nahezu vollständiger Umsatz zu den Produkten **132** und **133** im Verhältnis 1.3:1 beobachtet, was mit den von Xu *et al.* beobachteten Produktverhältnissen bei Verwendung von $Ir(ppy)_2(dtbbpy)^+$ und $Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbbpy)^+$ (**5**) übereinstimmt. Mit $Ru(bpy)_3^{2+}$ (**2**) und dem Pyryliumsalz **113** wurde kein Umsatz beobachtet, während $Ir(ppy)_3$ (**4**) eine langsame Reaktion zeigte.[258] In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung wurde die Triplettenergie E_T des Substrats Cinnamylchlorid (**128**) von Xu *et al.* auf der Basis von (TD-)DFT-Berechnungen mit 3.23 eV[a] angegeben, was der für $Ir(ppy)_3$ berechneten Triplettenergie E_T (3.22 eV, experimentell 2.52 eV, vgl. Abbildung 2.20) entspricht. Insofern ist es erstaunlich, dass der Energietransfer von **AzaH** (E_T = 2.32 eV) auf das Cinnamylchlorid (**128**) so effizient ist, obwohl es eine zum Pyryliumsalz **113** vergleichbare Triplettenergie E_T (berechnet 2.67 eV, experimentell 2.30 eV, vgl. Abbildung 2.20) besitzt, das von Xu *et al.* erfolglos als Katalysator getestet wurde.

Die Zugabe von Ni(0) und einem Liganden ermöglichte bei Katalyse durch **4** ein Reisomerisieren des gebildeten Nebenprodukts **132** zum Ausgangsmaterial, wodurch eine isolierte Ausbeute des Cyclopropans von 86% erreicht wurde.[258] Bei der Verwendung von **AzaH** als Katalysator konnte jedoch bei der Zugabe von $Ni(COD)_2$ und 2,2'-Bipyridin kein Umsatz mehr beobachtet werden, so dass nur das Ausgangsmaterial Cinnamylchlorid (**128**) zurückerhalten wurden. Dies lässt sich nur durch eine Komplexbildung des Katalysators **AzaH** durch den Ni(0)-Komplex erklären, so dass kein freies Azahelicen **AzaH** mehr zur Aktivierung des Substrates zur Verfügung steht.[b] Obwohl **AzaH** also zu einem TTET auf **128** in der Lage zu sein scheint, ist die Strategie zur Vermeidung des Nebenprodukts **132** bei Verwendung von Azahelicen **AzaH** als Katalysator nicht möglich und die erreichbare

[a] Die absoluten berechneten Werte sind wenig aussagekräftig, jedoch lassen sich durch die relativen Lagen der Energien Vorhersagen treffen, da Differenzen deutlich exakter wiedergegeben werden.
[b] Beim Rühren einer Mischung von $Ni(COD)_2$, 2,2'-Bipyridin und Azahelicen **AzaH** in MeCN bildet sich ein tiefblauer Komplex, der sich bei Zugabe des Cinnamylchlorids sofort entfärbt. Ein stabiler, koordinativ abgesättigter Komplex (z. B. $Ni(bpy)_2$(**AzaH**)$_2$) liegt also nicht vor.

Ausbeute ist aufgrund der Selektivität der Reaktion begrenzt. Weitere Untersuchungen dieser Reaktion wurden daraufhin nicht durchgeführt. Interessant wäre sowohl die Bestätigung des TTET-Mechanismus durch Triplett-Löschungsexperimente zwischen **AzaH** und Cinnamylchlorid, als auch der Ursprung der Deaktivierung des Katalysators in Gegenwart des Nickelkomplexes. Ein besseres Verständnis dieses Prozesses könnte es ermöglichen, eine Strategie zu entwickeln, um die Reaktivität zu erhalten und gleichzeitig die Reisomerisierung durchzuführen, um die Selektivität für das cyclisierte Produkt zu verbessern.



Schema 2.17. Photokatalysierte Reaktionen von Methylphenylgyoxylat (**135**) und 2,3-Dimethylbut-2-en (**136**). Ausbeuten in MeCN wurden mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard im NMR bestimmt.

Als letzte TTET-Reaktion wurde eine [2+2]-Cycloaddition zwischen Alkenen und Carbonylen (Paterno-Büchi-Reaktion) untersucht. Da die Triplettenergien einfacher Ketone deutlich zu hoch liegen, um einen TTET durch einen Photokatalysator mit sichtbarem Licht zu ermöglichen (E_T(Aceton) = 3.44 eV ≙360 nm),[22] kommen als Substrate nur Carbonylverbindungen in Frage, deren Triplettenergien unter 3 eV liegen, da höhere Energien durch einfache Anregung mit Photonen >400 nm nicht erreichbar sind. Im Jahr 2020 publizierten die Arbeitsgruppen von Schindler[266] und Yoon[267] nahezu zeitgleich die photosensibilisierte Paterno-Büchi-Reaktion von Phenylglyoxylaten mit elektronenreichen Alkenen. Diese Reaktion wurde bereits 1997 von Neckers katalysatorfrei unter UV-Bestrahlung (350 nm) beschrieben.[268] Yoon und Schindler verwendeten als Sensibilisator aufgrund seiner hohen Triplettenergie den Iridiumkomplex **5**. Die Triplettenergie von Ethylphenylglyoxylat (**135**) wurde zu 2.68 eV bestimmt,[269] und sollte somit nach energetischen Gesichtspunkten, wie auch das Cinnamylchlorid zu hoch liegen, um einen

effizienten TTET mit den Azahelicen **AzaH** zu ermöglichen. Dennoch konnte bei Bestrahlung von **135** und 2,3-Dimethylbut-2-en (**136**) in Gegenwart von **AzaH** als Katalysator in Toluol das Paterno-Büchi-Produkt **137** mit 93% Ausbeute isoliert werden (Schema 2.17A), was jedoch auf eine Hintergrundreaktion zurückzuführen ist (siehe unten). Darüber hinaus beobachteten Yoon *et al.* bei der Verwendung von Katalysatoren geringerer Triplettenergie (und niedrigerem E_{0x}*) sowie bei Zugabe einer Lewis-Säure eine Verschiebung der Selektivität hin zu einem PET-Mechanismus. Zusätzlich dient Acetonitril als polareres Lösungsmittel zur Stabilisierung der ionischen Zwischenprodukte. Dies begünstigt die Reduktion des Glyoxylats (E_{red} = 1.34 V vs. SCE)[267] und führt zu den beiden allylsubstituierten Isomeren **138** und **139** als Hauptprodukt. Da der S_1-Zustand des Azahelicens **AzaH** bereits stark reduzierende Eigenschaften besitzt (–1.87 V vs. SCE), sollten auch hier die Photoredoxprodukte erhalten werden können. Bereits bei Verwendung von Acetonitril anstelle von Toluol nahm die erhaltene Ausbeute an **137** ab und es wurden zusätzlich **138** und **139** in Ausbeuten von 7% bzw. 5% erhalten (Schema 2.17A). Bei zusätzlicher Zugabe von $Y(OTf)_3$ und 1,10-Phenanthrolin erhöhte sich die Ausbeute von **138** + **139** auf 36%, wobei das [2+2]-Cycloaddukt **137** weiterhin in einer Ausbeute von 60% erhalten wurde (Schema 2.17B). Grund für die im Vergleich zum Ir-basierten Katalysator geringere Selektivität ist vermutlich das Oxidationspotential des Alkens **136** (+1.45 V vs. SCE)[267], welches deutlich über dem des Radikalkations des Azahelicens **AzaH**$^{\bullet+}$ (+1.12 V vs. SCE) liegt und somit ein Schließen die Redoxzyklus erschwert.

In Toluol wurde als Nebenprodukt ein geringer Menge einer weiteren Substanz beobachtet (Schema 2.17A), deren NMR-Spektrum auf das [4+2]-Produkt (**140**) aus **135** und **136** schließen lässt. Einen weiteren Hinweis gibt das EI-Massenspektrum, das im Gegensatz zum Oxetan **137** zwar einen Molekülpeak [248.0] zeigt, jedoch keinen Fragmentpeak [M–CO_2Me]$^{\bullet+}$. Aufgrund der geringen Stabilität und Menge der Substanz konnten keine weiteren Untersuchungen zur Struktur gemacht werden. In der Literatur findet sich diese Art von [4+2]-Addition nur an 1,2-Diketonen, wobei in fast allen Fällen die Aromatisierung bei Catecholbildung als Triebkraft verwendet wird,[270–273] und nur in seltenen Fällen offenkettige Dicarbonyle verwendet wurden.[274–276]

Tabelle 2.6. Paterno-Büchi-Reaktion zwischen Methyl(phenylglyoxylat) (**135**, 0.07 M) und 2,3-Dimethylbuten (**136**, 0.34 M) in Toluol unter Bestrahlung mit einer 40 W LED.

Eintrag	AzaH (mol%)	LED	Bestrahlungszeit und Umsatz zu **137**[a]
1	1	427 nm	6 h (93% isoliert)
2	–	427 nm	6 h (98%)
3	1	440 nm	2 h (48%)
4	–	440 nm	2 h (68%)
5	1	456 nm	2 h (7%), 6 h (36%). 18 h (85%)
6	–	456 nm	2 h (9%), 6 h (23%), 18 h (77%)

[a] beobachtet durch GC-FID.

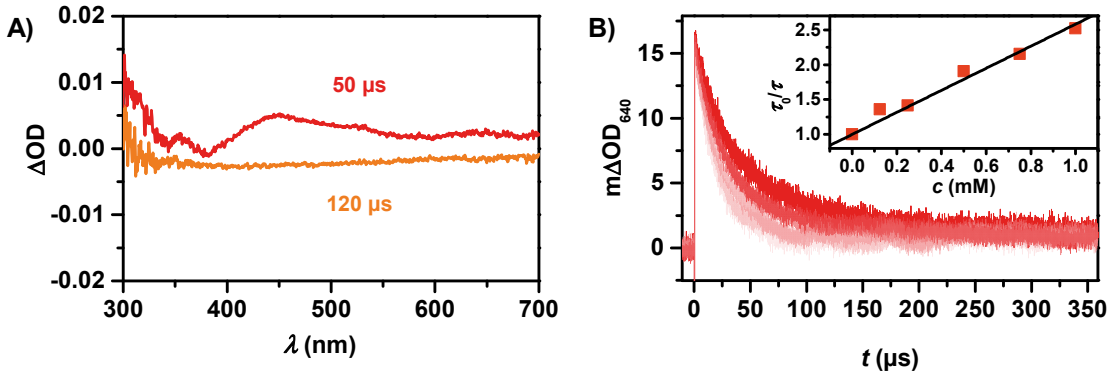


Abbildung 2.22. LFP-Messungen von **AzaH** und Methyl(phenylglyoxylat) (**135**). **A:** TA-Spektren von **AzaH** (50 µM) und **135** (1 mM) in O2-freiem MeCN nach unterschiedlichen Verzögerungen zeigen den Triplett ^{3}**AzaH** als einzig beobachtete Spezies. **B:** Kinetische Spuren der TA von **AzaH** bei 640 nm mit unterschiedlichen Konzentrationen an **135** (0–1 mM) in O_2-freiem MeCN. Einschub: Aus Lebensdauern abgeleitete Stern–Volmer-Analyse.

Bei Kontrollreaktionen (Tabelle 2.6) wurde überraschenderweise beobachtet, dass vergleichbare Ausbeuten an **137** auch ohne Katalysator erreichbar waren. So wurde bei der Verwendung einer 427 nm LED mit und ohne Katalysator nach 6 h ein vollständiger Umsatz zum Oxetan **137** erreicht. Dies wurde auf eine direkte Anregung des Glyoxylats **135** in den Triplettzustand über die sehr schwache (n→π*)-Bande (ε(366 nm) = 39 M^{-1} cm^{-1}) zurückgeführt. Der Überlapp mit dem Anregungslicht ist jedoch sehr gering (Abbildung 2.23) und es ist fraglich, ob dies als alleinige Erklärung gelten kann. Daraufhin wurden Versuche mit langwelligeren Lichtquellen durchgeführt und bei der Verwendung einer 440 nm LED eine schnellere Reaktion ohne die Zugabe von **AzaH** beobachtet. Auch unter der Verwendung einer 456 nm LED, wie sie von Schindler[266] und Yoon[267] eingesetzt wurden, wird nach 18 h Bestrahlung ein Umsatz zum Oxetan **137** von 77% beobachtet. Mit **AzaH** (1 mol%) wird hier zwar ein höherer Umsatz erreicht (85%), allerdings ist der Einfluss des Katalysators sehr gering. Dies deckt sich mit der niedrigen Triplett-Löschkonstante durch **135**, die in LFP-Messungen bestimmt wurde ($k_q \approx 10^6$ M^{-1} s^{-1}, Abbildung 2.22). Beobachtet wurde somit, dass die Reaktionsgeschwindigkeit der

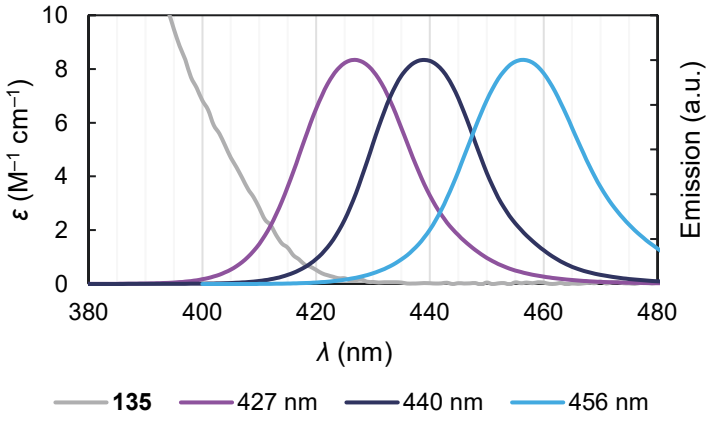


Abbildung 2.23. Absorptionsspektrum von **135** in MeCN und Emissionsspektren der verwendeten Kessil LEDs.

Hintergrundreaktion von der verwendeten Anregungswellenlänge abhängig ist. Dass die Verwendung der 456 nm LED nach 18 h Bestrahlung jedoch immer noch zu fast vollständigem Umsatz führt, ist aufgrund des extrem geringen Überlapps zwischen dem Emissionsspektrum der LED und dem Absorptionsspektrum von **135** (Abbildung 2.23) unerwartet. Ein Einfluss des Alkens durch katalytisch wirkende Verunreinigungen oder andere Einflüsse wurde nicht untersucht, könnte die Ergebnisse jedoch möglicherweise erklären.

Zusammenfassend ist die katalytische Wirkung von **AzaH** in der [2+2]-Cycloaddition ist vernachlässigbar, auch wenn sie bei der Verwendung der 456 nm LED bei längeren Reaktionszeiten beobachtet wurde. Als Photoredoxkatalysator in der Reaktion zu **138** und **139** ist **AzaH** anwendbar, jedoch dominiert hier die Hintergrundreaktion zum Oxetan, vermutlich aufgrund der ineffizienten Reduktion des Radikalkations **AzaH**$^{\bullet+}$, welche die Reaktionsgeschwindigkeit verringert.

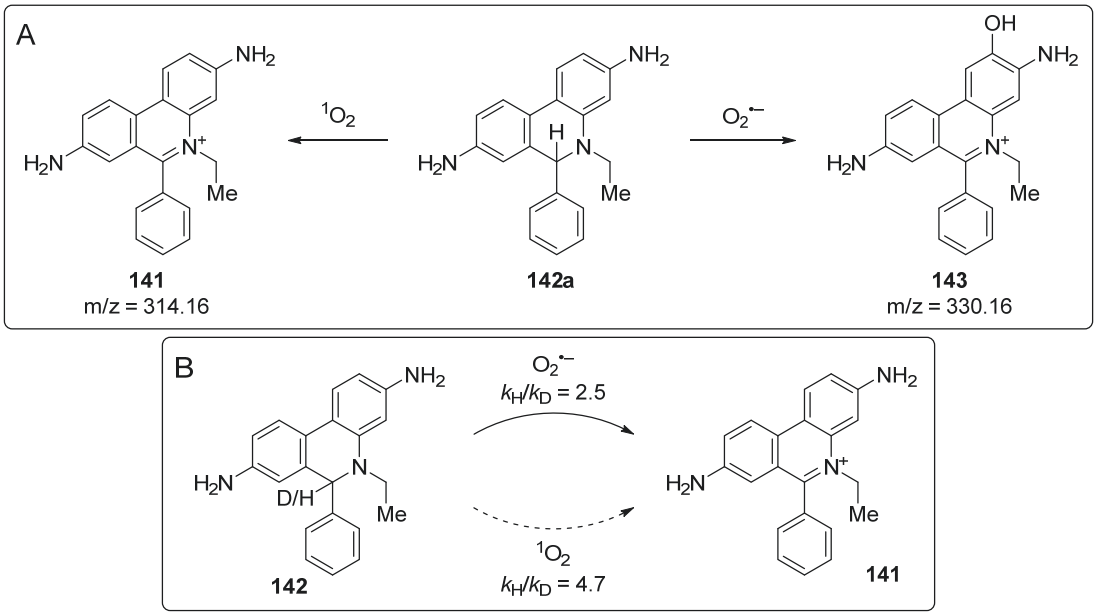
Neben der Isomerisierung von Stilben (**114**) konnte keine der untersuchten Reaktionen zufriedenstellend mit **AzaH** als Energietransferkatalysator reproduziert werden. In der Kupplung von Arylbromiden mit Carbonsäuren durch TTET auf die Ni-Komplexe konnten vergleichbare Ausbeuten mit **AzaH** und $Ir(ppy)_3$ (**4**) als Katalysator erreicht werden, diese lagen jedoch deutlich unter den in der Literatur erreichten Ausbeuten, vermutlich weil in Suspension bestrahlt werden musste. Einzig die Cyclisierung von Cinnamylchlorid (**128**) zum Cyclopropan verlief mit **AzaH** als Katalysator innerhalb von 2 h vollständig zu den Produkten **132** und **133** und damit genauso effizient wie bei Verwendung von iridiumbasierten Katalysatoren.[258] Bei der Zugabe von Ni(0) zur Reisomerisierung des Nebenprodukts **132** zu **128** wurde jedoch keine Reaktion des Cinnamylchlorids (**128**) mehr beobachtet, vermutlich aufgrund einer Deaktivierung des Katalysators **AzaH** durch Komplexierung durch die zugegebene Nickelspezies.

Die als Modellreaktion durchgeführte *E*-*Z*-Isomerisierung von Stilben (**114**) bestätigte die durch Phosphoreszenzmessungen bestimmten Triplettenergie E_T = 2.32 eV des Katalysators **AzaH**. Bei der Verwendung kleiner Katalysatormengen konnten hohe Wechselzahlen des Katalysators (>4000) erreicht werden, was die Stabilität unter den verwendeten Bedingungen unterstreicht. Die Stabilität ist allerdings nur unter sauerstofffreien Bedingungen gegeben, bei einem Sauerstoffeintrag durch regelmäßige Probennahme wurde eine Abnahme der Reaktivität beobachtet, die sich vermutlich auf eine Deaktivierung des Katalysators zurückführen lässt. Dabei spielt die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies eine Rolle, welche neben einer Zersetzung des Katalysators auch indirekt durch den massenspektrometrischen Nachweis von Stilbenoxid und Benzaldehyd aus dem Substrat beobachtet werden konnten. Ob es sich hierbei lediglich um Singulettsauerstoff $^1O_2$ handelt oder auch andere reaktive Spezies entstehen, sollte im Folgenden untersucht werden.

2.1.6 Generierung von $^1O_2$ & Versuche zum Nachweis von O_2^{-}

Die reduzierenden Eigenschaften von **AzaH** in Kombination mit einer beobachteten Fluoreszenzlöschung durch Sauerstoff (Φ_f = 0.48 in entgastem Acetonitril, vs. Φ_f = 0.35 in Gegenwart von O_2) führten zu der Frage nach dem Ursprung des Löschens. Der wahrscheinlichste Mechanismus ist eine Erhöhung der ISC-Rate durch den paramagnetischen Sauerstoff ($^3O_2$),[22] jedoch wäre auch ein Elektronentransfer zwischen angeregtem **AzaH*** und O_2 denkbar. Daher sollte untersucht werden, ob neben der Generierung von Singulettsauerstoff ($^1O_2$) aus dem Triplettzustand ^{3}**AzaH** auch ein PET aus dem angeregten Singulettzustand ^{1}**AzaH*** zu Superoxid-Radikalanionen führt.

Eine gängige Methode zum Nachweis von Superoxid (in biologischen Systemen) ist die Verwendung von Leukofarbstoffen, die in Gegenwart von $O_2^{\bullet-}$ zu einem fluoreszierenden Farbstoff oxidiert werden.[277–279] Ein Problem dieser Methode ist jedoch, dass auch andere Sauerstoffspezies, insbesondere Singulettsauerstoff, die Leukofarbstoffe oxidieren, so dass eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen reaktiven Sauerstoffspezies schwierig ist.[280] Es wurde jedoch berichtet, dass bei der Oxidation von Dihydroethidin (**142a**) in Gegenwart von $O_2^{\bullet-}$ 2-Hydroxyethidium (**143**) als Produkt entsteht, während in Gegenwart von (Singulett-)Sauerstoff ausschließlich Ethidium (**141**) als Oxidationsprodukt erhalten wird (Schema 2.18A).[281–282] Diese Produkte können dann entweder über ihre unterschiedlichen Fluoreszenzmaxima oder massenspektrometrisch differenziert werden. Kundu *et al.*[280] beschreiben darüber hinaus, dass durch Ausnutzung des kinetischen Isotopeneffekts eine weitergehende Differenzierung zwischen den beiden reaktiven Sauerstoffspezies $^1O_2$ und $O_2^{\bullet-}$ erreicht werden kann. Die Oxidationsgeschwindigkeit von



Schema 2.18. **A**: Unterschiedliche Oxidationsprodukte von Dihydroethidin in Gegenwart von $^1O_2$ bzw. $O_2^{\bullet-}$, wie von Zhao *et al.*[282] beschrieben. **B**: Kinetischer Isotopeneffekt durch einen H-D-Austauch bei der Oxidation von Dihydroethidin, wie von Kundu *et al.*[280] beschrieben.

[6-^{2}H]Dihydroethidin (**142b**) zu Ethidium (**141**) durch Singulettsauerstoff ist im Vergleich zum nicht deuterierten Dihydroethidin deutlich stärker reduziert, als mit Superoxid als Oxidationsmittel (Schema 2.1B). Auf die Unterscheidung der Produkte in Ethidium (**141**) und 2-Hydroxyethidium (**143**), wie von Zhao *et al.*[282] beschrieben, wird in der Publikation dagegen nicht eingegangen. Bei einem gleichzeitigen Auftreten von $^1O_2$ und $O_2^{\bullet-}$ sollte sich dadurch ein Selektivitätsvorteil für die Produkte der Oxidation durch Superoxid ergeben.

Daher wurde nach der Synthese von Dihydroethidin (**142a**) und [6-^{2}H]Dihydroethidin[a] (**142b**) durch Zugabe von Natriumborhydrid bzw. Natriumbordeuterid zu einer Lösung von Ethidiumbromid (**141**Br) eine Bestrahlung der Leukofarbstoffe in Gegenwart von **AzaH** und Sauerstoff durchgeführt. In einer Kontrollreaktion wurde eine Lösung des Leukofarbstoffs ohne Zugabe von **AzaH** bestrahlt. Dabei wurde wie erwartet eine Beschleunigung der Oxidationsreaktion durch **AzaH** beobachtet. Massenspektrometrisch konnte jedoch in Gegenwart von **AzaH** kein erhöhtes Auftreten des zu 2-Hydroxyethidium (**143**) gehörenden *m*/*z*-Verhältnisses [330.1] festgestellt werden. Die Bildung von Superoxid durch **AzaH** konnte somit nicht bestätigt werden, da die Bildung des spezifischen Oxidationsproduktes **143** nicht beobachtet werden konnte.

2.1.7 Substituierte Tetraaza[7]helicene

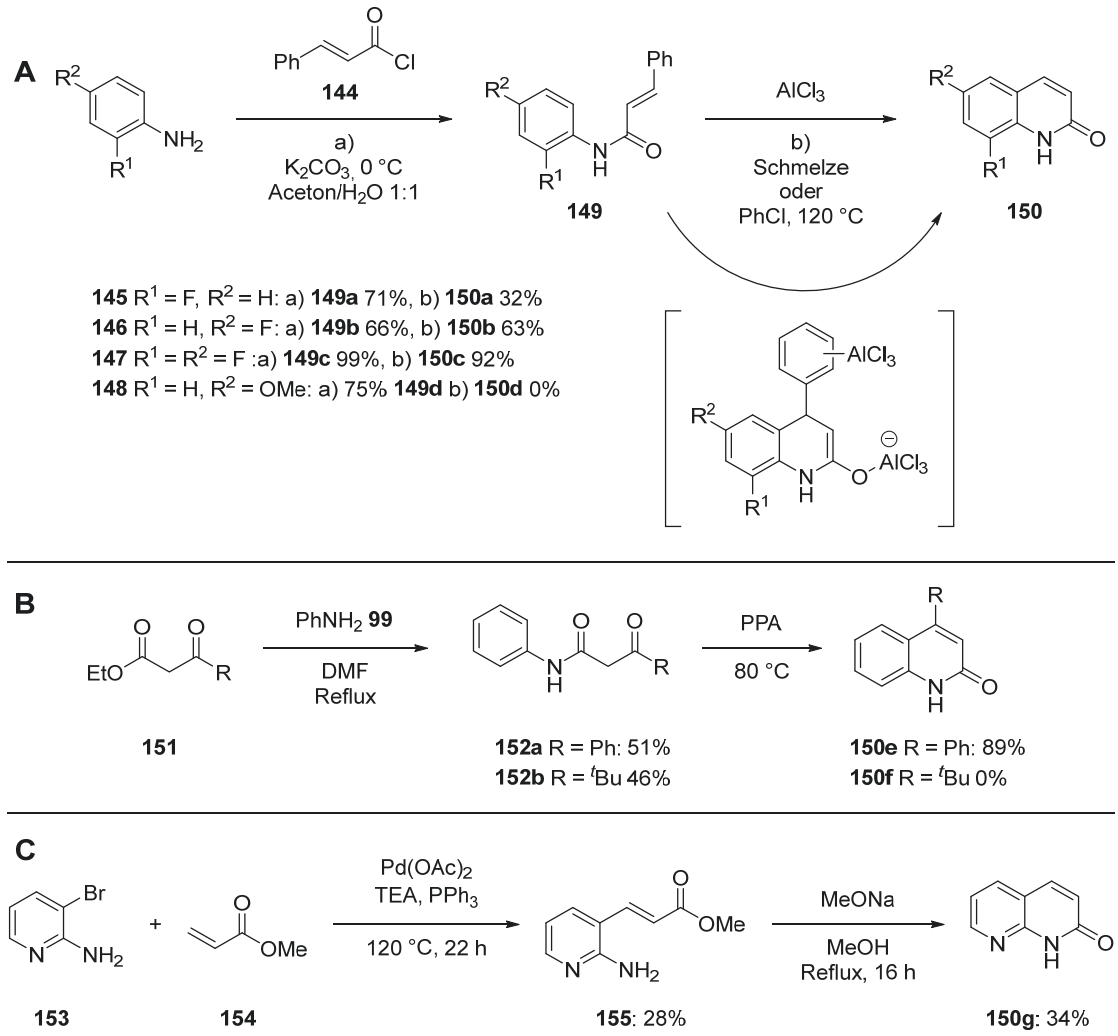
Dieser Abschnitt basiert auf der Publikation „Substitution Effects on the Photophysical and Photoredox Properties of Tetraaza[7]helicenes“[283] und einige Abbildungen wurden abgewandelt übernommen.[1]

2.1.7.1 Synthese

Dieser Teil des Projektes wurde maßgeblich von [redacted] (Synthese der substituierten Azahelicene) und [redacted] (Enantiomerentrennung der substituierten Helicene & Charakterisierung sowie Einsatz in der 3CSAR und 4CSAR) im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten unter der Betreuung von Johannes Rocker bearbeitet. Ihre Beiträge werden an entsprechender Stelle näher erläutert.

Nachdem die Anwendung von **AzaH** als Photoredox- und Energietransferkatalysator erfolgreich verliefen, sollten substituierte Derivate des Tetraaza[7]helicens synthetisiert werden. Dies sollte über die Synthese substituierter 2-Chlorchinoline erfolgen. Die 2-Chlorchinoline sollten dann mit *p*-Phenylendiamin (**56**) analog zur Synthese von **AzaH** in zwei Stufen zu den substituierten Helicenen umgesetzt werden (Schema 2.1). Allgemein können 2-Chlorchinoline durch Deoxychlorierung von 2(1*H*)-Chinolonen erhalten werden. Diese können beispielsweise über Kondensationsreaktionen oder elektrophile Substitutionen am Aromaten aufgebaut werden. So sind ausgehend von substituierten Anilinen und Zimtsäurechlorid (**144**), über die entsprechenden Aniliden, in einer vinylogen

[a] Das monodeuterierte Produkt wurde als Mischung mit dem zweifach deuterierten [2,6-$^2H_2$]Dihydroethidin (**142c**) in einem Verhältnis von 2:3 erhalten.

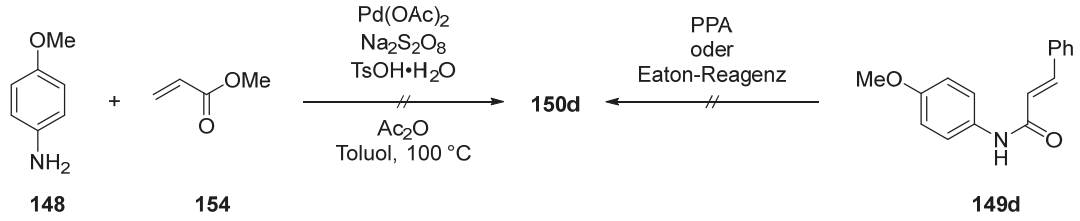


Schema 2.19. Synthese der 2(1*H*)-Chinolone **150** über verschiedene Routen.

Friedel–Crafts-Acylierung, unter Eliminierung von Benzol, verschiedene substituierte 2(1*H*)-Chinolone erhältlich.[284–285] Ausgehend von β-Ketoaniliden sind über die Knorr-Cyclisierung 4-substituierte 2(1*H*)-Chinolone zugänglich.[286–287]

Ausgehend von drei fluorierten Anilinen (**145–147**) wurden die drei fluorierten 2-Chlorchinoline **149a–c** in drei Stufen synthetisiert (Schema 2.19A). Eine Aminolyse mit Cinnamoylchlorid (**144**) liefert die Cinnamoylanilide, die unter $AlCl_3$-Katalyse zu den 2-Chinolonen **150** reagieren. Dabei kommt es nach einer elektrophilen Substitution am Anilinring bei hohen Temperaturen mit einem Überschuss an $AlCl_3$ (3 Äq) zur Eliminierung von Benzol. Bei Zugabe geringerer Mengen an Lewis-Säure (1.75 Äq) wird stattdessen, durch Ausbleiben der Eliminierung, das 3,4-Dihydro-4-phenylchinolon als Produkt erhalten.[284] Bei der Verwendung von *p*-Anisidin (**148**) war die Cyclisierung mit Aluminiumchlorid nicht erfolgreich. Auch die Verwendung von Polyphosphorsäure (PPA) oder Eaton-Reagenz (P_4O_{10} in $MeSO_3H$) führte nicht zum Produkt. Massenspektrometrisch wurde das Cyclisierungsprodukt beobachtet, jedoch nicht die Eliminierung zum Chinolon. Eine ähnliche Reaktion ist in der Literatur unter vergleichbaren Bedingungen in PPA bei

115 °C beschrieben, jedoch ausgehend von *p*-Methoxycinnamoylchlorid und *p*-Anisidin (**148**).[288] Auch ein weiteres Protokoll zur Synthese von **150d**, ausgehend von *p*-Anisidin (**148**) und Methylacrylat,[289] führte nicht zum Produkt. Als Konkurrenzreaktion zur Heck-Reaktion trat eine Demethylierung auf, die zum Phenol führte, bevor die Kupplung vollständig war (Schema 2.20).

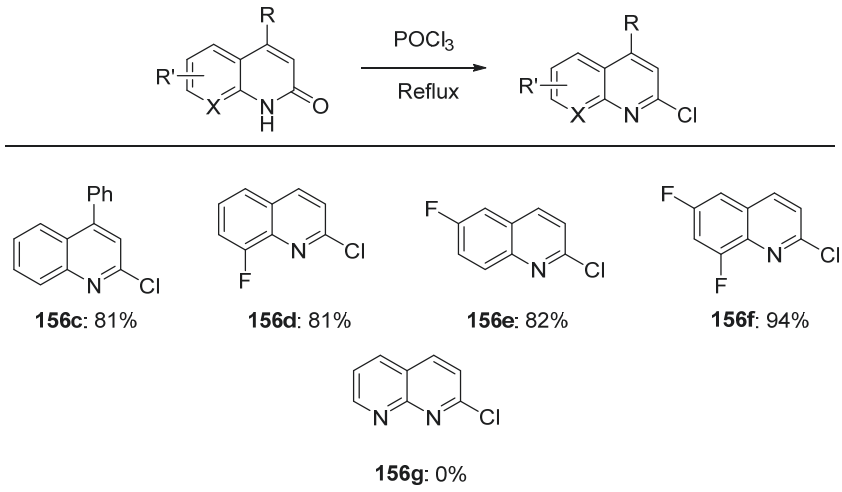


Schema 2.20. Weitere Versuche zur Synthese des 6-Methoxy-2(1*H*)chinolons (**150d**).

4-Phenyl-2(1*H*)chinolon (**150e**) wurde ausgehend von Ethylbenzoylacetat (**151a**) in zwei Stufen synthetisiert (Schema 2.19B). Ethylpivaloylacetat (**151b**) konnte nach der Aminolyse mit Anilin jedoch nicht erfolgreich zum Chinolon **150f** cyclisiert werden.

1,8-Naphthyridin-2(1*H*)-on **150g** wurde ausgehend von 2-Amino-3-brompyridin (**153**) in zwei Stufen nach einer Vorschrift von Sakamoto *et al.* erhalten (Schema 2.19C).[290] Die erhaltenen Ausbeuten lagen in beiden Stufen deutlich unter der Literaturausbeute.

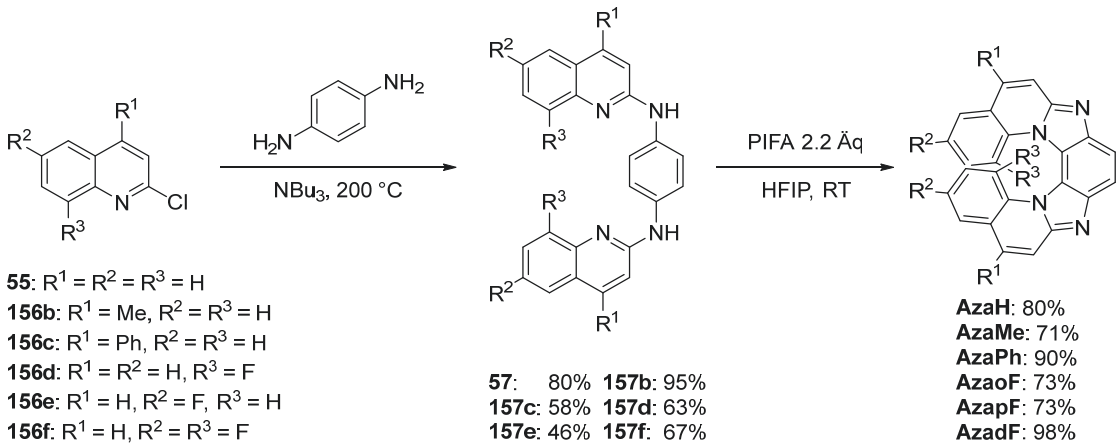
Die Deoxychlorierung der Chinolone zu den 2-Chlorchinolinen (**156**) erfolgte durch Refluxieren in Phosphoroxychlorid (Schema 2.21). Die fluorierten 2-Chlorchinoline **156d–f** und 2-Chlor-4-phenylchinolin (**156c**) konnten in hohen Ausbeuten erhalten werden, während mit 1,8-Naphthyridin-2(1*H*)-on (**156g**) lediglich eine Zersetzung des Startmaterials beobachtet wurde.



Schema 2.21. Synthese der 2-Chlorchinoline (**156**) durch Refluxieren in $POCl_3$.

Analog zum unsubstituierten 2-Chlorchinolin (**55**) wurden die erhaltenen Derivate dann mit *p*-Phenylendiamin (**56**) in Gegenwart von Tributylamin erhitzt und die erhaltenen Helicenpräkursoren mit PIFA cyclisiert (Schema 2.22). Zusätzlich zu den synthetisierten

2-Chlorchinolinen wurde auch kommerziell erhältliches 2-Chlor-4-methylchinolin (**156b**) eingesetzt, es kann jedoch auch analog zu **156c** aus Acetoacetanilid in zwei Stufen erhalten werden.[287]



Schema 2.22. Synthese der substituierten Azahelicene aus 2-Chlorchinolinen in zwei Stufen.

Die doppelte nucleophile Substitution an *p*-Phenylendiamin verlief mit Ausbeuten zwischen 46% für das 2-Chlor-6-fluorchinolin (**156e**) und 95% für das 2-Chlor-4-methylchinolin (**156b**) und zeigte sich damit als verlässliche Methode zur Darstellung der Helicenpräkursoren **57** und **157**. Auch die Oxidation mit PIFA zu den Helicenen lief unter den, für das unsubstituierte **AzaH** gefundenen Bedingungen, mit allen Derivaten in Ausbeuten von über 70% ab. Besonders effizient konnte das tetrafluorierte Derivat **157f** zum Tetrafluorhelicen **AzadF** mit 98% Ausbeute umgesetzt werden. Für das methylierte **AzaMe** wurde wie auch für das unsubstituierte Helicen **AzaH** eine chromatographiefreie Vorschrift zur Reinigung des Rohprodukts entwickelt. Dabei wird nach Extraktion der unpolaren Nebenprodukte mit Pentan das Hydrochlorid in Methanol gefällt, abgesaugt und mit Diethylether gewaschen, wodurch Verfärbungen entfernt werden konnten. Das Produkt wurde dann nach Zugabe von Na_2CO_3-Lösung in einer Ausbeute von 62% erhalten.

Es konnten zusätzlich zum unsubstituierten **AzaH** fünf weitere Tetraaza[7]helicene synthetisiert werden. Die für die Stammverbindung **AzaH** entwickelte Methodik ließ sich hierbei auf die substituierten Derivate übertragen. Hierbei wurden die Synthesen für die Derivate **AzaMe**, **AzaPh**, **AzaoF**, **AzapF** von [redacted] im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt. Die Synthese von **AzaMe** wurde im Rahmen dieser Arbeit im Gramm-Maßstab wiederholt und die chromatographiefreie Vorschrift erarbeitet. Die Synthese des 2-Chlor-6,8-difluorchinolins wurde wiederholt um die Ausbeute zu optimieren. Die beiden Stufen zum Helicen **AzadF** wurden dann von [redacted] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

2.1.7.2 Charakterisierung

Im Folgenden werden die für **AzaH** bereits in 2.1.2.2 gezeigten Daten für eine bessere Vergleichbarkeit erneut aufgeführt.

Wie bereits für **AzaH** sollten auch für die Derivate **AzaMe–AzadF** die Energien der angeregten Zustände, sowie die Redoxpotentiale des Grund- und angeregten Zustands bestimmt werden. Dafür wurden die Absorptions- und Fluoreszenzspektren der Verbindungen bei Raumtemperatur in Acetonitril und in Dichlormethan gemessen. Tieftemperaturfluoreszenz- und Phosphoreszenzspektren wurden bei 77 K in EtOH/MeOH-Glas (4:1) aufgenommen (Abbildung 2.24). Die Absorptions- und Emissionmaxima sind in Tabelle 2.7 zusammengefasst.

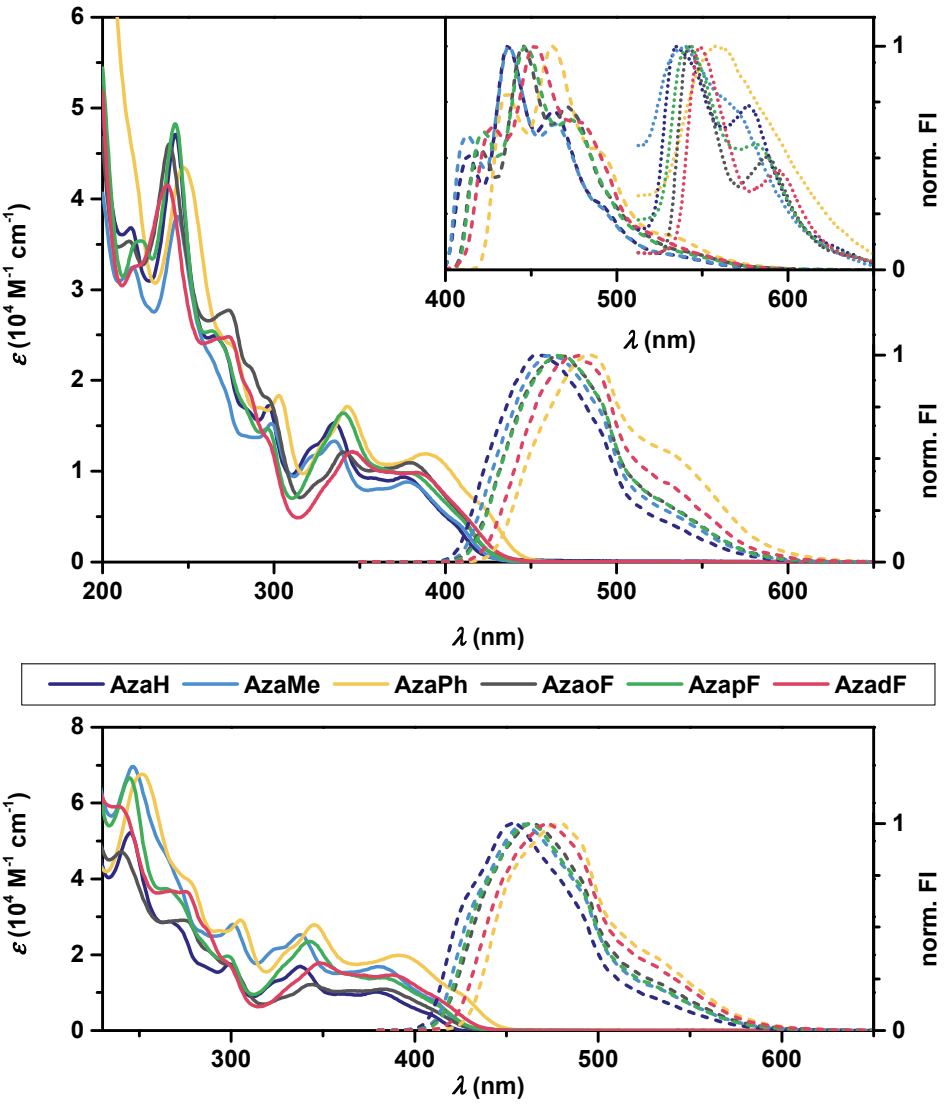


Abbildung 2.24. Oben: Absorptions- (—) und Emissionsspektren (---) der Helicene in MeCN (20 µM, λ_{ex} = 250 nm). Einschub: 77 K Fluoreszenz- (EtOH/MeOH 4:1, 100 µM, λ_{ex} = **AzaH** 340 nm, **AzaMe** 333 nm, **AzaPh** 345 nm, **AzaoF** 340 nm, **AzapF** 336 nm, **AzadF** 333 nm) und Phosphoreszenzspektren (···) (EtOH/MeOH 4:1, 100 µM, λ_{ex} = **AzaH** 340 nm, **AzaMe** 340 nm, **AzaPh** 345 nm, **AzaoF** 340 nm, **AzapF** 340 nm, **AzadF** 343 nm). Unten: Absorptions- und Emissionsspektren der Helicene in CH_2Cl_2 (10 µM, λ_{ex} = 250 nm).

Die Absorptionsbanden mit der niedrigsten Energie liegen für alle Verbindungen knapp unterhalb von 400 nm und sind in Dichlormethan im Vergleich zu den in Acetonitril beobachteten Banden um 2–5 nm rotverschoben. Die breiten Fluoreszenzbanden haben ihre Maxima zwischen 457 nm und 484 nm in Acetonitril und sind in Dichlormethan leicht blauverschoben (1–5 nm). In Dichlormethan zeigen die Helicene somit kleinere Stokes-Verschiebungen als in Acetonitril, wobei der Effekt wenig ausgeprägt ist. Im Vergleich zur Stammverbindung **AzaH** sind die Absorptions- und Emissionsspektren der substituierten Helicene rotverschoben, wobei das phenylsubstituierte **AzaPh** aufgrund der erweiterten Konjugation des aromatischen Systems die stärkste Verschiebung zeigt. Eine Fluorierung führt ebenfalls zu einer Rotverschiebung (**AzaoF, AzapF, AzadF**) und damit zu niedrigeren Energien im angeregten Zustand. Bei 77 K in Ethanol/Methanol-Glas wird die Feinstruktur der Fluoreszenz sichtbar, die in allen Fällen drei Fluoreszenzmaxima zeigt (Abbildung 2.24, Einschub). Unter den gleichen Bedingungen konnte außerdem eine schwache Phosphoreszenz im Bereich von 525–650 nm beobachtet werden. Aus den Phosphoreszenzmaxima mit der höchsten Energie wurden die Triplettenergien der Helicene abgeschätzt (2.22–2.32 eV). Auch hier zeigt sich die Rotverschiebung für die substituierten Helicene, die für **AzaPh** am stärksten ausgeprägt ist. Die Energien des ersten angeregten Singulettzustands $^1E_{0,0}$ wurden wie bereits für **AzaH** in 2.1.2.2 aus den Absorptions- und Fluoreszenzmaxima in Dichlormethan bestimmt und sind in Tabelle 2.8 aufgeführt.

Tabelle 2.7. Absorptionsmaxima $\lambda_{max(abs)}$ und korrespondierende Extinktionskoeffizienten ε in MeCN (20 µM) und CH_2Cl_2 (10 µM), sowie Fluoreszenzmaxima $\lambda_{max(f)}$ und Phosphoreszenzmaxima $\lambda_{max(ph)}$ der Azahelicene **AzaH**–**AzadF**. Tieftemperaturmessungen wurden in EtOH/MeOH (4:1)-Glas durchgeführt.

Helicen	$\lambda_{max(abs)}$ (nm) (ε (10^3 M^{-1} cm^{-1}))		$\lambda_{max(f)}$ (nm)			$\lambda_{max(ph)}$ (nm)
	MeCN	CH_2Cl_2	MeCN[b]	CH_2Cl_2[c]	77 K[d]	77 K[e]
AzaH	376 (9.4), 335 (15.3), 297 (17.2)	380 (10.2), 337 (16.8), 299 (17.6)	457	454	413, 436, 464,	535, 577
AzaMe	378 (9.8), 335 (14.8), 299 (16.9)	380 (16.8), 335 (24.6), 301 (28.0)	461	460	413, 437, 464,	539
AzaPh	389 (11.9), 343 (17.1), 303 (18.3)[a]	391 (19.9), 345 (27.9), 305 (29.1)	484[a]	479	436, 462, 488	558
AzaoF	379 (10.9), 340 (12.1), 298 (17.7 sh)	383 (10.9), 345 (12.1), 299 (17.4 sh)	464	465	416, 441, 467	543, 588
AzapF	379 (9.8), 340 (16.4), 296 (14.7)	382 (13.9), 342 (23.5), 298 (19.6)	464	461	416, 442, 469	540, 581
AzadF	383 (9.9), 345 (12.1), 296 (13.6 sh)	388 (14.7), 350 (17.7), 298 (17.9 sh)	477	472	424, 448, 473	549, 593

[a] 10 µM.
[b] 20 µM, λ_{ex} = 250 nm.
[c] 10 µM, λ_{ex} = 250 nm.
[d] 100 µM, λ_{ex} = **AzaH** 340 nm, **AzaMe** 333 nm, **AzaPh** 345 nm, **AzaoF** 340 nm, **AzapF** 336 nm, **AzadF** 333 nm.
[e] 100 µM, λ_{ex} = **AzaH** 340 nm, **AzaMe** 340 nm, **AzaPh** 345 nm, **AzaoF** 340 nm, **AzapF** 340 nm, **AzadF** 343 nm.

Zur Bestimmung der Redoxpotentiale im angeregten Zustand wurden Cyclovoltammogramme der Helicene **AzaH–AzadF** aufgenommen. Da die Löslichkeit der Derivate **AzaMe–AzadF** in Acetonitril teilweise zu gering ist, wurde Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet (Abbildung 2.25). Die beobachteten Oxidations- und Reduktionspotentiale sind in Tabelle 2.8 zusammengefasst. In Dichlormethan zeigt sich der Oxidationspeak von **AzaH** bei E_{Ox} = +1.15 V, ein Reduktionspeak kann bis zu einer Spannung von –2 V nicht beobachtet werden. Für **AzaMe**, **AzaoF** und **AzapF** wurden jeweils ein oder zwei Oxidationspeaks beobachtet, wobei der Rückreduktionspeak deutlich schwächer ausgeprägt oder gar nicht detektierbar war. Dies deutet auf eine Instabilität der Mono- beziehungsweise Dikationen auf der Zeitskala der Cyclovoltammetrie bei diesen Verbindungen hin. **AzaPh** zeigt im oxidativen Bereich dagegen zwei reversible Oxidationsschritte bei E_{Ox} = +1.10 V und +1.35 V, die kationischen Spezies scheinen hier durch das größere π-System stabilisiert zu werden. Im Gegensatz zu **AzaH** wurden bei mehreren substituierten Azahelicenen Reduktionspeaks im Bereich von –1.85 V (**AzaPh** und **AzaoF**) und –1.80 V (**AzapF**) beobachtet. Diese waren jedoch nur als Schultern im Graphen zu erkennen, da das Potential nahe am Rand des Potentialfensters des verwendeten Lösungsmittels Dichlormethan lag. Das tetrafluorierte **AzadF** zeigt dagegen sowohl einen reversiblen Oxidationspeak bei +1.33 V als auch einen reversiblen Reduktionspeak bei –1.64 V. Wenn das Potential weiter erhöht wird, ist ein zweiter Oxidationspeak bei +1.64 V zu sehen, der jedoch nicht mehr reversibel ist. Die Oxidationspotentiale der fluorierten Azahelicene **AzaoF–AzadF** sind im Vergleich zu denen der donorsubstituierten **AzaMe** und **AzaPh** sowie dem des unsubstituierten **AzaH** höher, wie für elektronegative Substitution zu erwarten ist. Der Effekt ist jedoch nicht sehr ausgeprägt, da der starke mesomere Effekt der Fluorsubstituenten den induktiven Effekt abschwächt (Resonanzparameter[a] R = –0.39, Feldeffektparameter F = 0.45).[291] Das methylierte **AzaMe** (R = –0.18, F = 0.01)[291] und das phenylsubstituierte **AzaPh** (R = –0.13, F = 0.12)[291] zeigen dagegen Oxidationspotentiale, die mit **AzaH** vergleichbar sind, wobei die Energie des angeregten Zustands von **AzaPh** niedriger ist, da das erweiterte aromatische System die HOMO-LUMO-Lücke reduziert.

Wie bereits für **AzaH** in 2.1.2.2 wurden die Redoxpotentiale des angeregten Zustands E_{Ox}* und E_{Red}* für die Verbindungen **AzaMe–AzadF** mithilfe der Gibbs-Gleichung des photoinduzierten Elektronentransfers bestimmt. Aufgrund ihrer Kombination aus niedrigem Oxidationspotential E_{Ox} und hoher Energie des Null-Null-Übergangs sind **AzaH** und **AzaMe** die stärksten Reduktionsmittel im angeregten Zustand. Und wie aufgrund ihrer

[a] Die Swain-Lupton-Konstanten R und F beschreiben empirisch den Einfluss der Substituenten auf die Reaktivität organischer Verbindungen. Als Referenzwerte wurden die Werte für H (R = F = 0) und NO_2 (R = F = 1) festgelegt. Ein positiver Wert bedeutet also eine Abnahme der Elektronendichte durch den Substituenten, ein negativer Wert eine Zunahme ebendieser. R steht hierbei für mesomere bzw. Resonanzeffekte und F für induktive bzw. Feldeffekte.

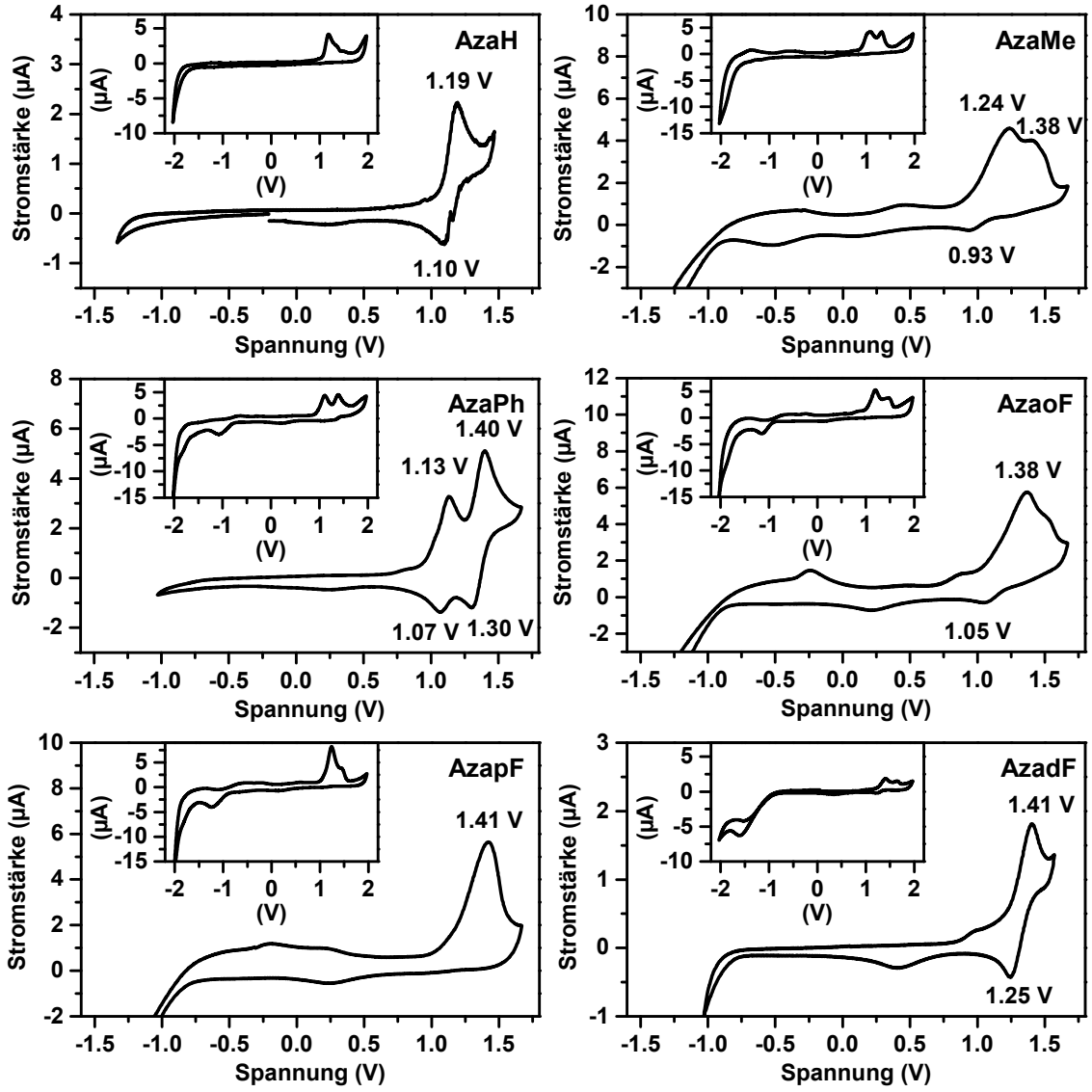


Abbildung 2.25. Cyclovoltammogramme von **AzaH–AzadF** in CH_2Cl_2 aufgetragen vs. SCE (1 mM, Scangeschwindigkeit 100 mV s^{-1}, Leitsalz 100 mM NBu_4PF_6). Als Referenzelektrode wurde eine Ag/AgCl-Elektrode (3 M KCl) verwendet. Einschübe: Scans im reduktiven Bereich.

elektronegativen Substitution zu erwarten ist, sind die fluorierten Derivate **AzaoF–AzadF** schwächere Reduktionsmittel als die Stammverbindung **AzaH**. Das tetrafluorierte **AzadF** ist mit einem Oxidationspotential von E_{Ox}^* = –1.55 V das schwächste Reduktionsmittel, jedoch besitzt das entstehende Radikalkation **AzadF**$^{\bullet+}$ im Grundzsutand ein deutlich höheres Reduktionspotential (E_{Ox} = +1.33 V). Dies kann bei der Anwendung als Photokatalysator erwünscht und notwendig sein, um den Katalysezyklus schließen zu können. **AzaPh** ist aufgrund seiner etwas niedrigeren Null-Null-Energie ($^1E_{0,0}$ = 2.84 eV) zwar ein schwächeres Reduktionsmittel im angeregten Zustand (E_{Ox}^* = –1.75 V) als die Stammverbindung **AzaH**, die Stabilität der kationischen Spezies **AzaPh**$^{\bullet+}$ und **AzaPh**$^{2+}$ ist in cyclovoltammetrischen Experimenten jedoch höher als bei allen anderen untersuchten Derivaten, wie die Reversibilität der beiden Oxidationsschritte zeigt. Dies kann dazu beitragen eine Inaktivierung des Katalysators durch Zersetzung dieser reaktiven Zwischenstufe zu

vermeiden und höhere Umsatzzahlen ermöglichen. Die berechneten Reduktionspotentiale im angeregten Zustand E_{red}* liegen zwischen +0.99 V für **AzaPh** und +1.24 V für **AzadF**. Die Verbindungen sind also im angeregten Zustand nur schwache Oxidationsmittel, könnten aber im Gegensatz zu **AzaH** im angeregten Zustand zur Oxidation von Aminen wie Triethylamin (E_{ox}(TEA$^{\bullet+}$/TEA) = +0.83 V[246], +0.99 V[292]) fähig sein. Fluoreszenzlöschungsexperimente wurden jedoch nicht durchgeführt und die Vermutung nicht überprüft.

Um den Einfluss der Substitution auf die elektronische Struktur der Azahelicene zu untersuchen wurden DFT-Berechnungen zu den Strukturen der Verbindungen **AzaH**–**AzadF** und drei weiteren Modellverbindungen **AzaoCN**, **AzaCF$_3$**, **AzaPFP** (Abbildung 2.26) durchgeführt. Durch einen Vergleich der experimentell bestimmten Daten mit den berechneten Werten sollte außerdem eine Vorhersage zu optischen Eigenschaften und den Redoxpotentialen der Modellverbindungen getroffen werden. Die Rechnungen hierzu wurden von Paul Eckhardt durchgeführt. Neben den Energien der Grenzorbitale (Tabelle 2.8) wurde in TD-DFT-Rechnungen die vertikalen Übergangsenergien S_1^{vert} berechnet (Tabelle 2.9).

Tabelle 2.8. Energien des angeregten Singulettzustands $^1E_{0,0}$ und des Triplettzustands E_T, Redoxpotentiale im Grundzustand E_{ox}, E_{red}, elektrochemische Lücke ΔE_{redox} und Redoxpotentiale im angeregten Zustand E_{ox}*, E_{red}* der Azahelicene **AzaH**–**AzadF**. Redoxpotentiale sind als Halbstufenpotentiale angegeben, wenn ein Rückpeak beobachtet wurde und nicht anders angemerkt.

Helicen	**AzaH**	**AzaMe**	**AzaPh**	**AzaoF**	**AzapF**	**AzadF**
$^1E_{0,0}$ (eV)	2.98	2.95	2.84	2.92	2.94	2.88
E_T (eV)	2.32	2.30	2.22	2.28	2.30	2.26
E_{ox} (V)	+1.15	+1.09	+1.10	+1.21	+1.41[a]	+1.33
E_{red} (V)	–	–	–1.85[b]	–1.85[b]	–1.80[b]	–1.63
ΔE_{redox}(V)	–	–	2.95	3.06	3.08	2.96
E_{ox}* (V)	–1.83	–1.86	–1.75	–1.71	–1.53	–1.55
E_{red}* (V)	–	–	+0.99	+1.07	+1.14	+1.24
HOMO (eV)	–5.53	–5.39	–5.41	–5.52	–5.76	–5.74
LUMO (eV)	–1.96	–1.85	–2.01	–2.02	–2.24	–2.30
HOMO-LUMO-Lücke (eV)	3.57	3.54	3.40	3.50	3.52	3.44

[a] Es wurde das Peakpotential verwendet, da kein Rückpeak beobachtet werden konnte.
[b] Der Wert konnte aus der Lage der Schulter im Cyclovoltammogramm nur geschätzt werden.

Die Differenz zwischen den Null-Null-Energien $^1E_{0,0}$ und der elektrochemischen Lücke ΔE_{redox}, die für die Verbindungen **AzaPh**–**AzadF** bestimmt wurde, lässt sich unter anderem auf eine unterschiedliche Stabilisierung der ionischen Spezies und der angeregten Zustände durch das Lösungsmittel erklären.[293] Die Trends innerhalb der Werte für ΔE_{redox} folgen jedoch eng denen von $^1E_{0,0}$, S_1^{vert} und der HOMO-LUMO-Lücke. Daraus kann geschlossen werden, dass die Übergänge in allen Fällen überwiegend HOMO-LUMO-Charakter haben.[293]

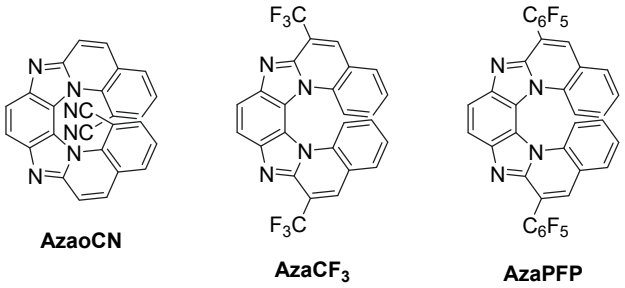


Abbildung 2.26. Modellverbindungen für die Berechnung der optischen und Photoredoxeigenschaften.

Der Einfluss der Substitution auf die elektronische Struktur der Helicene kann anhand der erhaltenen HOMO- und LUMO-Energien beschrieben und ihre Effekte quantifiziert werden. Eine Methylierung oder Phenylierung in 5,12-Position destabilisiert das HOMO um +0.14 eV bzw. +0.12 eV. Wird stattdessen eine CF_3-Gruppe oder eine C_5F_6-Gruppe in der gleichen Position eingeführt (**AzaCF$_3$** und **AzaPFP**), resultiert das in einer starken Stabilisierung im Vergleich zu den nicht fluorierten Substituenten (−0.71 eV CH_3→CF_3, −0.47 eV Ph→C_6F_5). Das LUMO des methylierten **AzaMe** liegt mit +0.11 eV ähnlich viel höher wie das HOMO. Dadurch ergeben sich die zum unsubstituierten **AzaH** vergleichbaren Absorptions- und Emissionsbanden und gleichzeitig ein niedrigeres Oxidationspotential E_{0x} des methylierten Helicens. Eine Fluorierung der 1,16-Position im inneren Teil der Helix verändert die Lage des HOMOs nicht, während die Fluorierung in 3,14-Position es um –0.23 eV absenkt. Die LUMOs von **AzaoF** und **AzapF** verhalten sich vergleichbar zu den HOMOs: während eine 1,16-Fluorierung nur zu einer geringen Stabilisierung (–0.06 eV) führt, bewirkt eine 3,14-Fluorierung eine Absenkung der LUMO-Energie um –0.27 eV. Im tetrafluorierten **AzadF** zeigen sich die kombinierten Effekte der Substitution an beiden Positionen: Das HOMO wird um –0.21 eV stabilisiert, das LUMO um –0.34 eV. Ein höheres Oxidationspotential E_{0x} und eine niedrigere Energie des angeregten Zustands im Vergleich zu **AzaH** sind die Folge. Während eine 1,16-Fluorierung wenig Einfluss auf die Lage der Grenzorbitale hat, senkt die Einführung einer Cyanogruppe in dieser Position (Modellsubstanz **AzaoCN**) das HOMO um –0.17 eV ab. Das LUMO wird noch deutlich stärker stabilisiert (–0.51 eV) wodurch sich eine deutlich geringere HOMO-LUMO-Lücke ergibt (3.23 eV).

Die Form der Grenzorbitale ist in Abbildung 2.27 dargestellt. Das HOMO ist vorwiegend auf den zentralen Ringen lokalisiert, während sich das LUMO hauptsächlich auf die äußeren Ringe erstreckt. Eine Substitution hat nur einen geringen Einfluss auf die Orbitalkoeffizienten des HOMO. Das LUMO der Verbindungen **AzaPh** und **AzaPFP** ist in geringem Maße auf den Phenylsubstituenten lokalisiert, während die LUMO-Koeffizienten auf den äußeren Ringen kleiner sind. Das LUMO des cyanosubstituierten **AzaoCN** zeigt dagegen die größten Koeffizienten auf dem äußeren Ringen und damit die deutlichste räumliche Trennung der Grenzorbitale aller hier untersuchten Derivate.

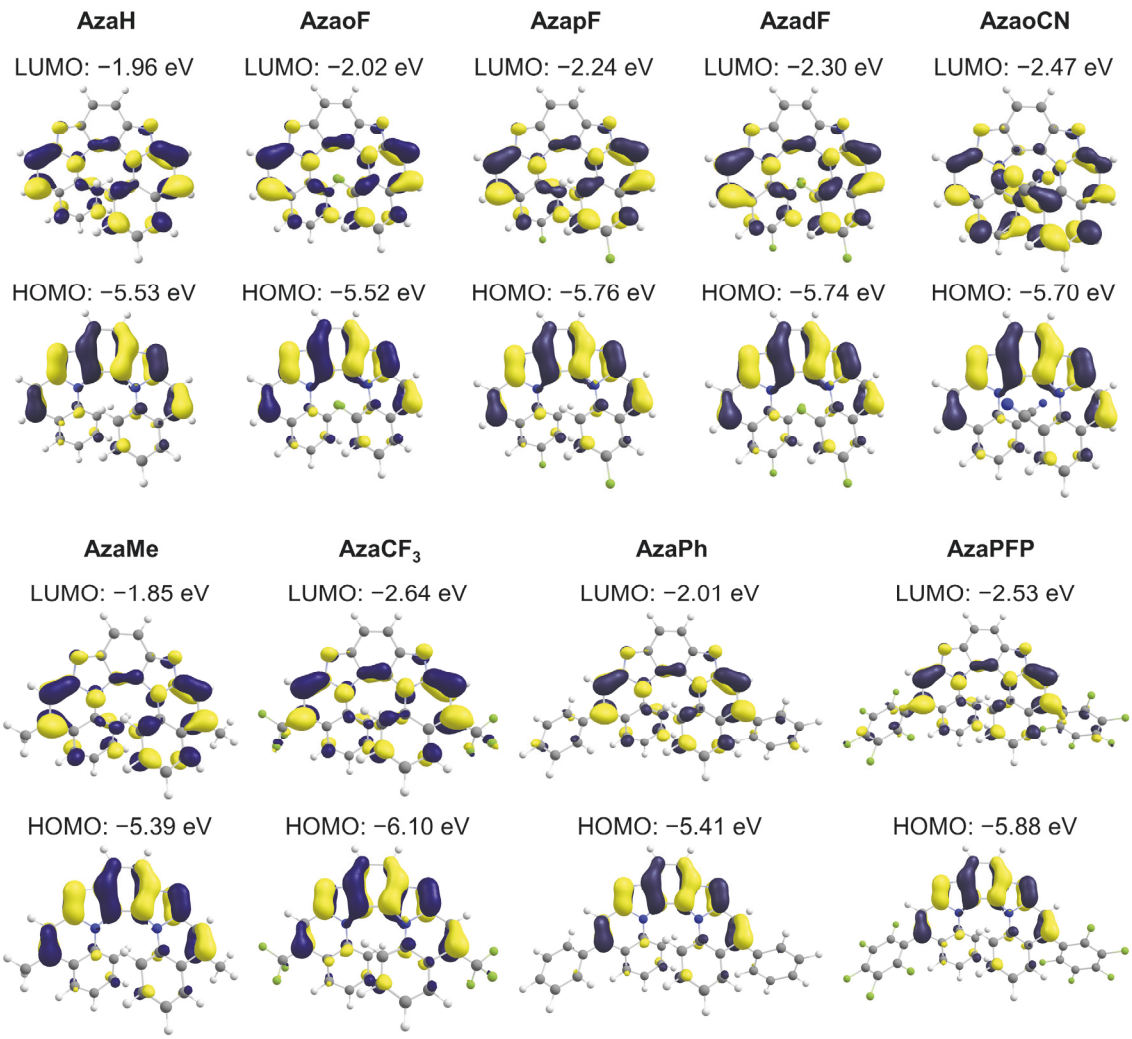


Abbildung 2.27. Grenzorbitale der Helicene **AzaH**–**AzaPFP**.

Da bereits beobachtet wurde, dass die Trends der berechneten HOMO-LUMO-Lücke sehr gut den Verlauf der Null-Null-Energien beschreiben, sollten die berechneten Energien verwendet werden, um die Redoxpotentiale der Modellverbindungen vorherzusagen. Dazu wurden jeweils die Differenzen der Werte der substituierten Derivate zur Stammverbindung **AzaH** verwendet (Tabelle 2.9). Aus den relativen Stabilisierungen des HOMOs wurden so die Oxidationspotentiale der Verbindungen **AzaMe**–**AzaPFP** abgeschätzt (Gleichung 13).

$$E_{\mathrm{ox}}{}^{\mathrm{calc}} = E_{\mathrm{ox}}(\mathbf{AzaH}) - \text{HOMO-Stabilisierung} \qquad \text{Gleichung 13}$$

$${}^{1}E_{0,0}{}^{\mathrm{calc*}} = {}^{1}E_{0,0}(\mathbf{AzaH}) + \Delta\text{HOMO-LUMO} \qquad \text{Gleichung 14}$$

Die Energie des angeregten Zustands wurde analog aus der Differenz der HOMO-LUMO-Lücken (ΔHOMO-LUMO) berechnet (Gleichung 14).

Tabelle 2.9. Berechnete HOMO-LUMO-Energien, HOMO-LUMO-Lücke und Stabilisierung der Orbitale bezogen auf das unsubstituierte Azahelicen **AzaH**. Daraus berechnete Abschätzung der Oxidationspotentiale im Grundzustand E_{ox}^{calc} und im angeregten Zustand E_{ox}^{calc*}. Mittels TD-DFT berechnete vertikale Übergangsenergien S_1^{vert} und Abschätzung der Energien im angeregten Zustand $E_{0,0}^{calc}$. Es sind jeweils die experimentellen Werte als Vergleich angegeben. Alle Werte sind in eV bzw. V angeben, die Redoxpotentiale sind vs. SCE angegeben.

Helicen	**AzaH**	**AzaMe**	**AzaPh**	**AzaoF**	**AzapF**	**AzadF**	**AzaoCN**	**AzaCF$_3$**	**AzaPFP**
HOMO	–5.53	–5.39	–5.41	–5.52	–5.76	–5.74	–5.70	–6.10	–5.88
Stabilisierung	0	+0.14	+0.12	+0.01	–0.23	–0.21	–0.17	–0.57	–0.35
LUMO	–1.96	–1.85	–2.01	–2.02	–2.24	–2.30	–2.47	–2.64	–2.53
Stabilisierung	0	+0.11	–0.05	–0.06	–0.27	–0.33	–0.51	–0.68	–0.57
HOMO-LUMO-Lücke	3.57	3.54	3.40	3.50	3.52	3.44	3.23	3.46	3.35
ΔHOMO-LUMO	0	–0.03	–0.17	–0.07	–0.05	–0.13	–0.34	–0.11	–0.21
E_{ox}^{calc}	+1.15	+1.01	+1.03	+1.14	+1.38	+1.36	+1.32	+1.72	+1.50
E_{ox}^{exp}	+1.15	+1.09	+1.10	+1.21	+1.41[a]	+1.33	–	–	–
S_1^{vert}	3.06	3.03	2.91	2.98	3.00	2.92	2.73	2.96	2.87
$^1E_{0,0}^{calc}$	2.98	2.95	2.81	2.91	2.93	2.85	2.64	2.87	2.77
$^1E_{0,0}^{exp}$	2.98	2.95	2.84	2.92	2.94	2.88	–	–	–
E_{ox}^{calc*}	–1.83	–1.94	–1.78	–1.77	–1.56	–1.50	–1.32	–1.15	–1.26
E_{ox}^{exp*}	–1.83	–1.86	–1.75	–1.71	–1.53	–1.55	–	–	–

[a] Es wurde das Peakpotential verwendet, da kein Rückpeak beobachtet werden konnte.

Aus den berechneten Werten wurden dann die Oxidationspotentiale des angeregten Zustands (E_{ox}^{calc*}) wie für die experimentellen Werte mit Gleichung 7 berechnet.

Um die Verlässlichkeit der Methode zu überprüfen wurden dann die erhaltenen Werte für die synthetisierten Verbindungen mit dem experimentellen Daten verglichen. Dafür wurden die Daten in Abbildung 2.28 aufgetragen. Für alle Substrate ergeben sich leichte Abweichungen (innerhalb ±0.08 eV), wobei die errechneten Werte für die Verbindungen **AzaMe**–**AzapF** niedriger liegen als die experimentell bestimmten Werte. Der Trend der Oxidationspotentiale wird jedoch sehr gut wiedergegeben. Genauso liegen die berechneten Werte der Energien $^1E_{0,0}^{calc}$ der angeregten Zustände sehr nah an den experimentell bestimmten Daten. Die vertikalen Übergangsenergien S_1^{vert}, die aus dem TD-DFT-Rechnungen erhalten wurden, liegen jeweils ungefähr 0.1 eV über den experimentell bestimmten Werten des Null-Null-Übergangs. Die berechneten Werte für das Oxidationspotential im angeregten Zustand ergeben sich aus den oben diskutierten Werten, so dass auch hier zwar kleine Abweichungen zu den aus den experimentell ermittelten Daten bestimmten Werten auftreten, die Tendenzen aber mit dieser Methode sehr gut wiedergegeben werden. Reduktionspotentiale ließen sich mit dieser Methode nicht abschätzen, da für die Stammverbindung **AzaH** kein Reduktionspotential beobachtet wurde.

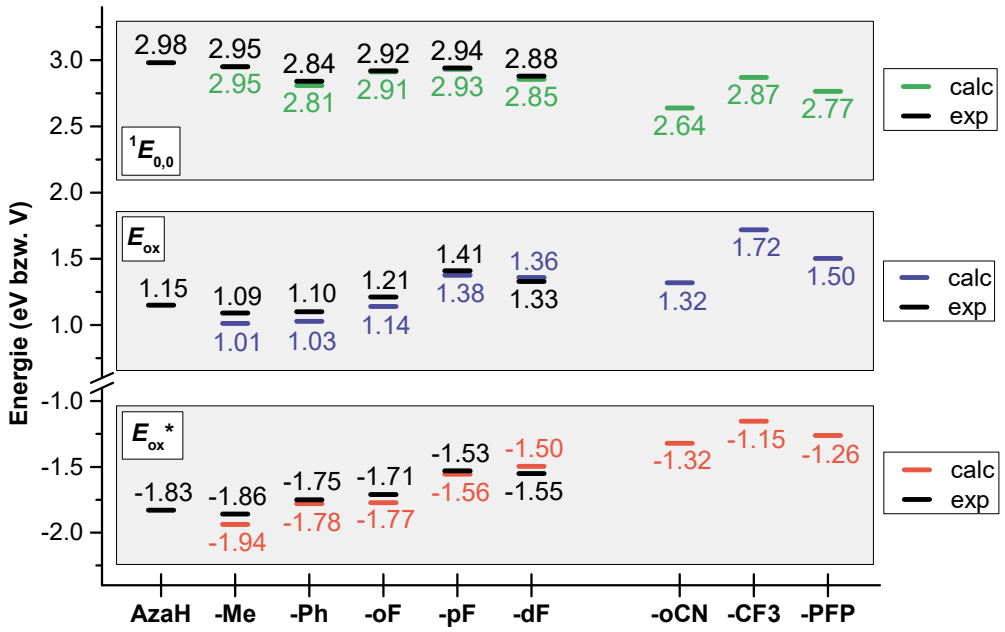


Abbildung 2.28. Vergleich der experimentellen (schwarz) und berechneten (grün, blau, rot) Potentiale der Azahelicene **AzaH**–**AzaPFP**.

Da für die synthetisierten Verbindungen eine korrekte Abschätzung der Potentiale möglich war, wird angenommen, dass auch die berechneten Werte für die Modellverbindungen **AzaoCN**–**AzaPFP** näherungsweise den tatsächlichen Werten entsprechen. Das 1,16-cyanierte Derivat **AzaoCN** zeigt eine deutlich geringere Null-Null-Energie und ein vergleichsweise hohes Oxidationspotential im Grundzustand (E_{ox} = 1.32 V), das vergleichbar mit dem des tetrafluorierten **AzadF** ist. Dadurch ergibt sich neben einer Rotverschiebung der Absorptions- und Emissionsbanden auch ein deutlich geringeres Oxidationspotential im angeregten Zustand (E_{ox}* = –1.32 V). Die trifluormethylierte Verbindung **AzaCF$_3$** besitzt eine Null-Null-Energie, die mit der methylierten Verbindung **AzaMe** vergleichbar ist. Das berechnete Oxidationspotential im Grundzustand E_{ox}(**AzaCF$_3$**) ist jedoch deutlich höher (+1.72 V vs. +1.01 V für **AzaMe**), so dass diese Verbindung im angeregten Zustand nur schwache reduktiven Eigenschaften besitzt (E_{ox}*(**AzaCF$_3$**) = –1.15 V). Die Potentiale dieser Verbindung wären somit nicht mehr vergleichbar mit einem stark reduzierende Photokatalysator wie Ir(ppy)$_3$ (**4**) (E_{ox} = +0.77 V, E_{ox}* = –1.73 V)[33] sondern dem eher in Oxidationsreaktionen verwendeten Ir(dF(CF$_3$)ppy)$_2$(dtbbpy)$^+$ (**5**) (E_{ox} = +1.69 V, E_{ox}* = –0.89 V)[33] oder dem 3CzClIPN (E_{ox} = +1.79 V, E_{ox}* = –0.93 V),[77] einer stärker oxidierenden Variante des verbreiteten 4CzIPN (**9**). Das CF$_3$-Derivat **AzaCF$_3$** könnte somit als komplementärer Katalysator zu **AzaH** in Reaktionen dienen, bei denen ein höheres Oxidationspotential relevant ist. Das PFP-substituierte **AzaPFP** verhält sich den Berechnungen nach analog zum CH$_3$/CF$_3$-Paar **AzaMe**/**AzaCF$_3$**. Es besitzt eine ähnliche Null-Null-Energie wie **AzaPh**, ein deutlich höheres Oxidationspotential im Grundzustand und ein höheres Oxidationspotential im angeregten Zustand.

Tabelle 2.10. Fluoreszenzlebendauern τ_f und Fluoreszenzquantenausbeuten Φ_f unter Luft und Argon in Acetonitril für die Helicene **AzaH**–**AzadF** (100 µM).

Helicen	τ_f (ns)[a]		$1-\tau_{O2}/\tau_{Ar}$	k_q (10^{10} M^{-1} s^{-1})	Φ_f[b]		$1-\Phi_{O2}/\Phi_{Ar}$	k_q (10^{10} M^{-1} s^{-1})
	O_2	Ar			O_2	Ar		
AzaH	6.5	9.6	0.32	1.98	0.35	0.48	0.27	1.54
AzaMe	6.2	8.9	0.30	1.95	0.26	0.41	0.35	2.59
AzaPh	5.3	6.9	0.23	1.75	0.40	0.53	0.24	1.88
AzaoF	4.8	6.3	0.24	1.98	0.23	0.29	0.22	1.65
AzapF	6.8	9.3	0.27	1.58	0.29	0.42	0.31	1.92
AzadF	4.9	6.1	0.18	1.60	0.20	0.25	0.20	1.63

[a] λ_{ex} = 395 nm.
[b] λ_{ex} = 320 nm.

Für die Derivate **AzaH**–**AzadF** wurden die Fluoreszenzlebensdauern und die Fluoreszenzquantenausbeuten in Acetonitril bestimmt (Tabelle 2.10). Die Messungen wurden zusammen mit [redacted] durchgeführt. In Gegenwart von Luftsauerstoff zeigt sich für alle Helicene eine reduzierte Fluoreszenzlebensdauer und Fluoreszenzquantenausbeute, sie werden also wie die meisten Fluorophore durch O_2 gelöscht, wobei der paramagnetische Sauerstoff vermutlich das Intersystem Crossing in den Triplettzustand begünstigt.[21] Die Löscheffizienz in Luftsauerstoff-gesättigtem Acetonitril beträgt zwischen 20% für **AzadF** und 35% für **AzaMe** abhängig von den Fluoreszenzlebensdauern, die sich im gleichen Maß verringern (±5%). Es wird also nur dynamisches Löschen beobachtet, wie für einen klassischen Kollisionslöscher wie O_2 erwartet wird. Eine Kombination mit statischem Löschen würde eine niedrigere Löscheffizienz bei Betrachtung der Lebenszeit ergeben. Aus den Löscheffizienzen lassen sich mit der Konzentration von O_2 in Acetonitril (c_{O2} = 0.5·(2.42 mM[294] + 2.60 mM[295])) und der ungelöschten Lebensdauer τ_0 Löschkonstanten zwischen $1.54 \cdot 10^{10}$ M^{-1} s^{-1} und $2.59 \cdot 10^{10}$ M^{-1} s^{-1} (aus Φ), und zwischen $1.58 \cdot 10^{10}$ M^{-1} s^{-1} und $3.43 \cdot 10^{10}$ M^{-1} s^{-1} (aus τ_f) mithilfe der Stern–Volmer-Gleichung 9 berechnen. Bis auf zwei Ausreißer liegen diese Werte nahe der diffusionskontrollierten Ratenkonstante in Acetonitril $k_{diff} = 1.9 \cdot 10^{10}$ $M^{-1}s^{-1}$.[22] Die Fluoreszenzlöschung der Helicene durch Sauerstoff ist also hocheffizient und läuft diffusionskontrolliert ab.

Die Fluoreszenzlebensdauern der Azahelicene sind alle der von **AzaH** ähnlich, wobei **AzadF** mit τ_f = 6.1 ns die kürzeste Lebensdauer besitzt. **AzadF** besitzt auch die niedrigste Fluoreszenzquantenausbeute (Φ_f = 0.25) und der Quotient $\Phi_f \cdot \tau_f^{-1}$ liegt für alle Helicene, bis auf **AzaPh** (0.077 ns^{-1}), bei 0.041 bis 0.050 ns^{-1}. Er entspricht der Ratenkonstante der strahlenden Emission k_r, die somit für fast alle Helicene ähnlich ist. Lediglich **AzaPh** besitzt eine höhere Ratenkonstante k_r.[21]

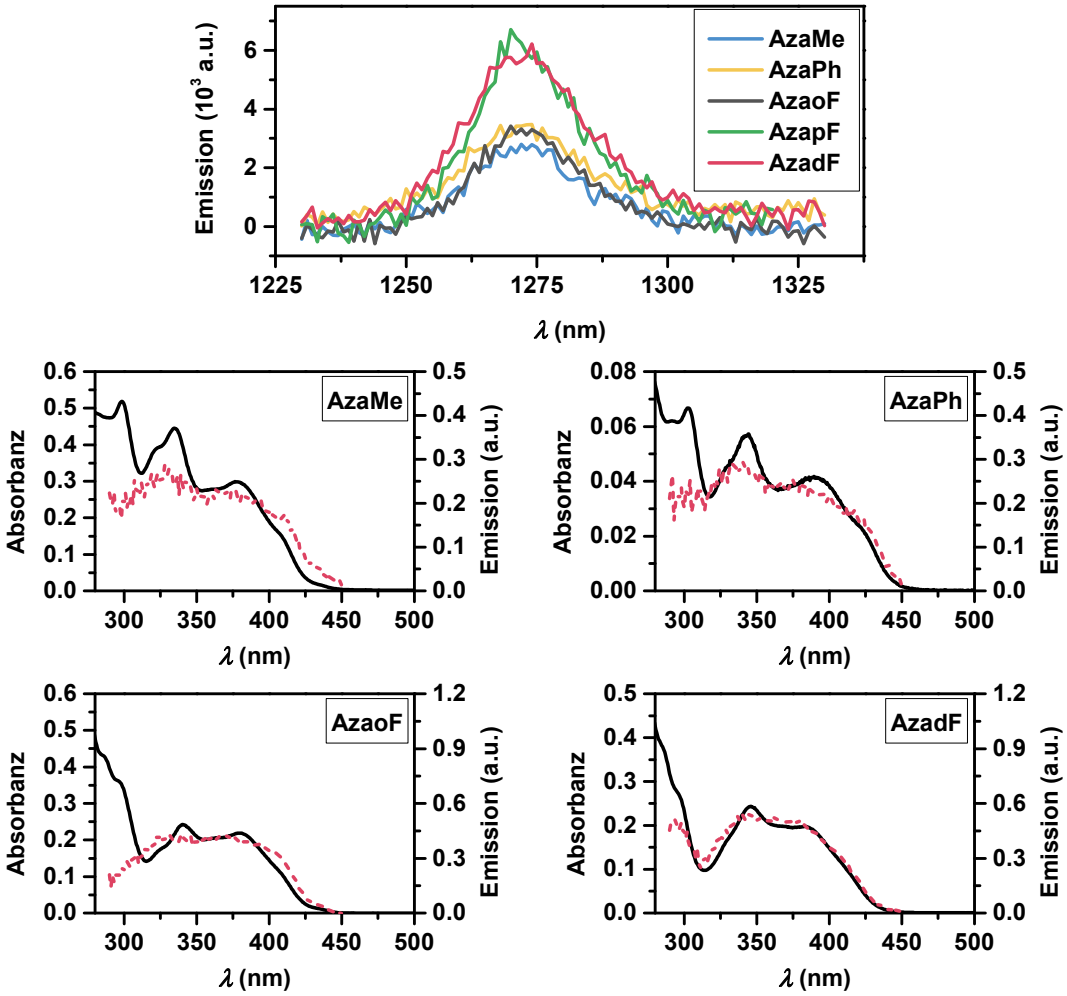


Abbildung 2.29. Oben: Lumineszenz von $^1O_2$ aus bestrahlten Azahelicenlösungen in MeCN (10 µM, λ_{ex} = 335 nm). Unten: Anregungsspektren (λ_{em} = 1275 nm) der Lumineszenz von $^1O_2$ und Absorptionsspektren der Azahelicene. Der Kurvenverlauf der Absorption entspricht der Emissionsintensität des Singulettsauerstoffs.

Zusätzlich zur Fluoreszenz wurde in Gegenwart von Luftsauerstoff bei Bestrahlung der Helicene **AzaH–AzadF** die Lumineszenz von $^1O_2$ beobachtet (Abbildung 2.29) und es wurden Anregungsspektren aufgenommen, um die Helicene als Quelle des Singulettsauerstoffs zu verifizieren. Die Emissionsintensität folgt dabei eng dem Verlauf der Absorptionsspektren und bestätigt so die Helicene als Quelle der $^1O_2$-Generierung.

2.1.7.3 Anwendung der Azahelicenderivate als Photoredoxkatalysator

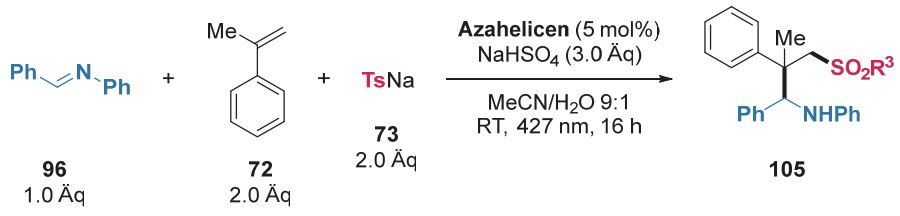
Nach der Berechnung der relevanten Redoxpotentiale und der grundlegenden Charakterisierung wurden die Derivate von **AzaH** auf ihre photoredoxkatalytischen Fähigkeiten hin untersucht. Dafür wurden sie in der 3CSAR und der 4CSAR eingesetzt, die schon mit **AzaH** erfolgreich durchgeführt werden konnten. Diese Versuche wurden von [redacted] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

In der 3CSAR wurden wiederum die vier Cyanopyridine **71** und **91–93** als Substrate eingesetzt. Die Ausbeuten, die mit den verschiedenen Substrat-Katalysatorkombinationen erzielt wurden, sind in Schema 2.23 zusammengefasst. **AzaMe** besitzt zusammen mit **AzaH**

das niedrigste Oxidationspotential im angeregten Zustand und beide Katalysatoren sind in der Lage, sowohl das 1-Cyanoisochinolin (**91**) als auch das 4-Cyanopyridin (**71**) effizient zum Produkt umzusetzen, was in Einklang mit den für die Katalysatoren und Substrate bestimmten Redoxpotentialen (Schema 2.23) steht. Mit 2-Cyanopyridin (**92**) erreicht **AzaMe** nur eine Ausbeute von 34%, während mit 2-Cyano-4-methylpyridin (**93**) trotz des niedrigeren Reduktionspotentials eine deutlich höhere Ausbeute von 81% erreicht wurde. Dies wurde von Kammer *et al.* auch bei der Verwendung von $Ir(ppy)_3$ (**4**) als Katalysator beobachtet, wobei mit Verbindung **92** eine Ausbeute von 52% und mit Verbindung **93** eine Ausbeute von 80% erreicht wurde.[44] Das Reduktionspotential des Substrats ist hier nicht alleine für die Effizienz der Reaktion verantwortlich. Das phenylsubstituierte **AzaPh** liefert die Produkte **89** und **90** noch mit 45% bzw. 51% Ausbeute, mit den Azahelicenen **AzaoF**–**AzadF** werden die beiden Substrate **92** und **93** dagegen nur noch in geringen Mengen zum entsprechenden Produkt umgesetzt, da sie im angeregten Zustand nicht mehr zuverlässig in der Lage sind, ein Elektron auf das Substrat zu übertragen. Ein ähnliches Verhalten zeigt sich bei den leichter reduzierbaren die Substraten **91** und **71**. **AzaPh** liefert Molekül **91** mit einer hohen Ausbeute von 88%, Verbindung **81** wird noch in 66% Ausbeute erhalten. Die beiden Azahelicene **AzapF** und **AzadF** besitzen die niedrigsten Reduktionspotentiale und können daher nur noch **91** als Substrat effizient reduzieren. Die niedrige erreichte Ausbeute an Produkt **88** bei Verwendung von **AzaoF** als Katalysator lässt sich nicht mit den Redoxpotentialen erklären, auch, da mit 4-Cyanopyridin (**71**) eine deutliche höhere Ausbeute erzielt wird.

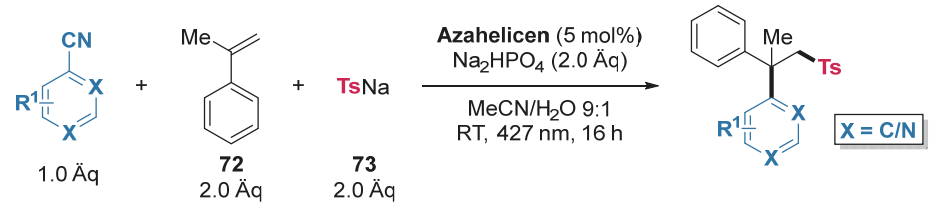
Die 4CSAR wurde als Dreikomponentenreaktion mit Benzylidenanilid (**96**) durchgeführt, wobei mit allen Katalysatoren Ausbeuten zwischen 53% und 68% erzielt wurden. Ein Trend innerhalb der Azahelicene kann hier nicht beobachtet werden (Tabelle 2.11).

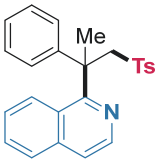
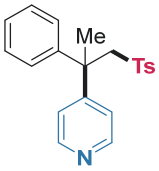
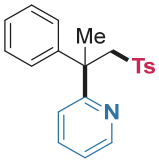
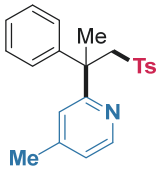
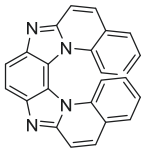
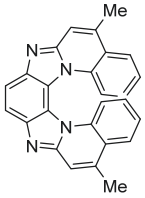
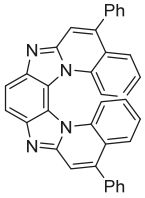
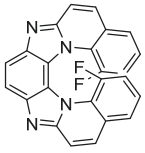
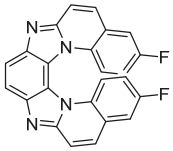
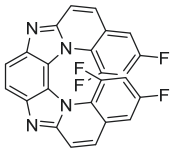
Tabelle 2.11. Erzielte Ausbeuten bei der 4CSAR mit den Azahelicenen **AzaH**–**AzadF** als Katalysator.



96 1.0 Äq | **72** 2.0 Äq | **73** 2.0 Äq | **105**

Katalysator	**AzaH**	**AzaMe**	**AzaPh**	**AzaoF**	**AzapF**	**AzadF**
Ausbeute (%)	66	57	60	53	60	68



Katalysator		 **88** E_{red}: –1.52 V	 **81** E_{red}: –1.81 V	 **89** E_{red}: –1.97 V	 **90** E_{red}: –2.08 V
	**AzaH** E_{ox}*: –1.83 V	95%	95%	64%	40%
	**AzaMe** E_{ox}*: –1.86 V	99%	90%	34%	81%
	**AzaPh** E_{ox}*: –1.75 V	88%	66%	45%	51%
	**AzaoF** E_{ox}*: –1.73 V	14%	91%	21%	20%
	**AzapF** E_{ox}*: –1.53 V	70%	9%	18%	14%
	**AzadF** E_{ox}*: –1.55 V	8%	28%	13%	32%

Schema 2.23. Erzielte Ausbeuten bei der 3CSAR mit vier Cyanopyridinsubstraten und den Azahelicenen **AzaH**–**AzadF** als Katalysator.

2.1.7.4 Chiroptische Eigenschaften der Azahelicenderivate

Neben den katalytischen Eigenschaften sollten auch die chiroptischen Eigenschaften der Azahelicene untersucht werden. Hierfür ist eine Auftrennung der Enantiomere notwendig, die säulenchromatographisch vorgenommen wurde.

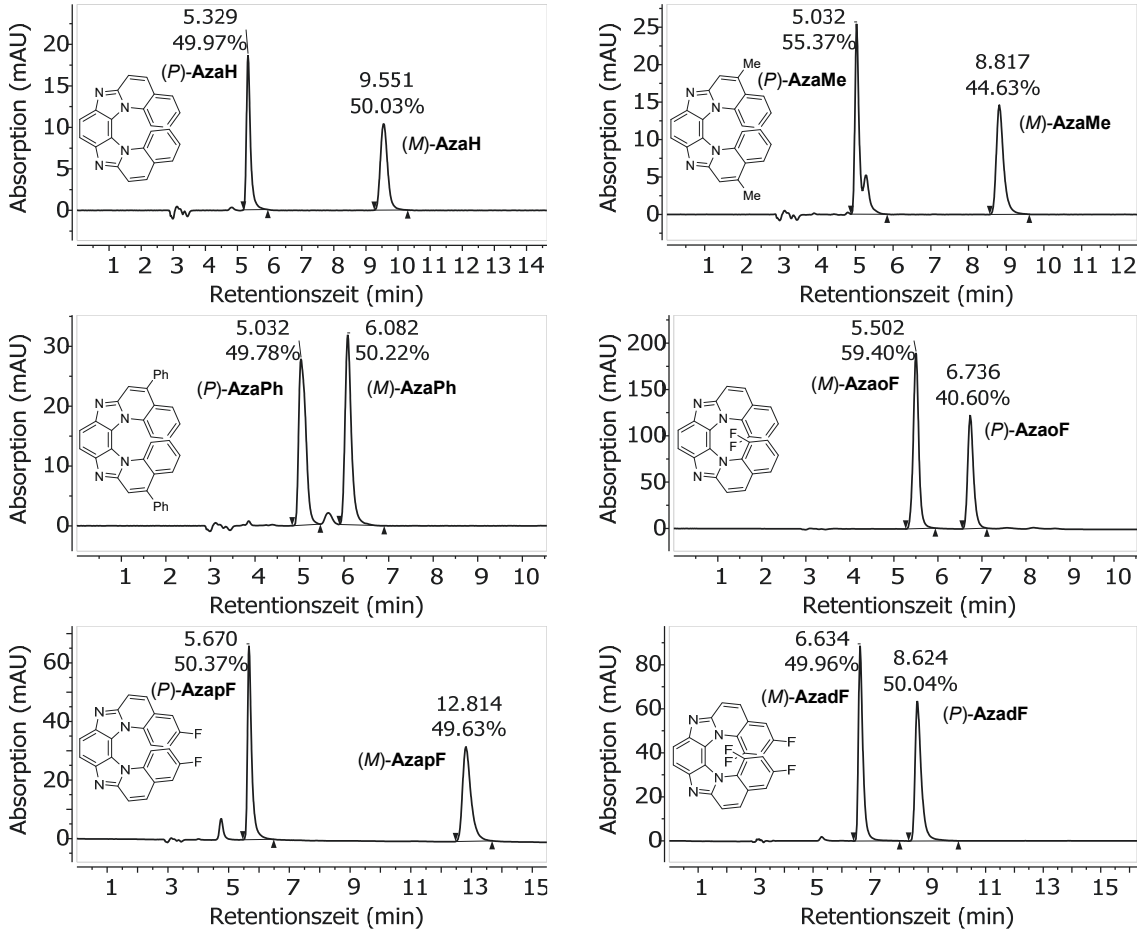


Abbildung 2.30. Trennung der Enantiomere der Azahelicene **AzaH–AzadF** mittels HPLC unter Verwendung einer chiralen stationären Phase (Hex/EtOH = 50:50, Daicel Chiralpak IA3, λ_{abs} = 254 nm). Es wurden jeweils das Racemat injiziert.

Auf einer chiralen stationären Phase der Firma Daicel auf Basis immobilisierter und derivatisierter Amylose konnten alle synthetisierten Azahelicene in ihre Enantiomere getrennt werden. Die Trennungen der Verbindungen **AzaH–AzadF** auf einer analytischen Säule sind in Abbildung 2.30 gezeigt. Als mobile Phase wurde ein Gemisch aus Hexan und Ethanol verwendet. Da die Löslichkeit der Azahelicene im verwendeten Lösungsmittelgemisch sehr niedrig ist, und die Zugabe von Chloroform oder Dichlormethan zur Verbesserung der Löslichkeit zu einer schlechteren Trennung führte, war dies die limitierende Komponente bei der Beladung der Säule im präparativen Maßstab. Die Reinheit der getrennten Enantiomere wurde mittels HPLC überprüft.

Die optische Aktivität der einzelnen Enantiomere der Azahelicene wurde in Chloroform gemessen und der Enantiomerenüberschuss *ee* mittels HPLC bestimmt (Tabelle 2.12). Empirisch wurde beobachtet, dass (*P*)-Helicene einen positiven Drehwert, und

(*M*)-Helicene einen negativen Drehwert besitzen, so dass aufgrund der gemessenen Drehrichtung eine Zuordnung der Enantiomere möglich war.[223–224] Die Zuordnung wurde später durch DFT-Berechnungen und ECD-Spektroskopie bestätigt (siehe unten). Für Verbindung **AzaMe** ist im Chromatogramm eine Verunreinigung bei t_R = 5.3 min sichtbar, die nicht abgetrennt werden konnte. Auch beim 1,16-fluorierten **AzaoF** ist eine Verunreinigung vorhanden, die mit dem (*M*)-Enantiomer zusammenfällt (erkennbar am erhöhten Integral in Abbildung 2.30, die bereits im Racemat einen Enantiomerenüberschuss vortäuscht) und nicht abgetrennt werden konnte, weshalb für (*M*)-**AzaoF** ein deutlich geringerer spezifischer Drehwinkel gemessen wurde, als für das (*P*)-Enantiomer. Der höchste spezifische Drehwinkel der untersuchten Helicene wurde für **AzadF** gemessen: +3500° für das (*P*)-Enantiomer, bzw. –3400° für das (*M*)-Enantiomer. Die niedrigste spezifische Rotation besitzt **AzaPh**.

Tabelle 2.12. Optische Aktivität [α] und thermodynamische Parameter der Enantiomerisierung (Enthalpie $\Delta H^{\ddagger}$, Entropie $\Delta S^{\ddagger}$ und freie Enthalpie $\Delta G^{\ddagger}$) der Azahelicene **AzaH**–**AzadF**.

Helicen		$[\alpha]_D^{23}$ (°·cm³·g⁻¹·dm⁻¹) (*ee*)[a]	$\Delta G^{\ddagger}_{348K}$ (kcal·mol⁻¹)	$\Delta H^{\ddagger}$ (kcal·mol⁻¹)	$\Delta S^{\ddagger}$ (cal·mol⁻¹)	$\tau_{e,348K}$ (h)
AzaH	(*P*)	+3000±200 (0.998)	28.2±0.01	22.6±1.8	–16.6±5.4	37.8±0.6
	(*M*)	–3300±200 (0.994)				
AzaMe	(*P*)	+3300±200 (0.979)	27.9±0.01	29.0±3.5	3.5±10.6	25.5±0.2
	(*M*)	–3400±200 (0.993)				
AzaPh	(*P*)	+2300±100 (0.985)	27.4±0.01	23.6±1.3	–11.1±3.9	12.7±0.1
	(*M*)	–1800±100 (0.959)				
AzaoF	(*P*)	+2900±100 (0.991)	32.5±0.1	31.3±0.5	–3.3±1.4	18000±200
	(*M*)	–2400±100 (0.999)				
AzapF	(*P*)	+3200±200 (0.998)	28.0±0.01	23.7±1.2	–12.6±3.6	29.7±0.1
	(*M*)	–2800±100 (0.987)				
AzadF	(*P*)	+3500±200 (>0.999)	32.3±0.01	33.4±2.1	3.3±5.9	14400±70
	(*M*)	–3400±200 (>0.999)				

[a] in $CHCl_3$ c = 0.05.

Zur Bestimmung der Enantiomerisierungsparameter wurden durch Temperieren der einzelnen Enantiomere der Verbindungen **AzaH**–**AzadF** die Ratenkonstanten der Racemisierung k_{rac} bei verschiedenen Temperaturen mithilfe von Gleichung 15 bestimmt.[296] Hieraus lässt sich für jede einzelne Temperatur mithilfe der Eyring-Gleichung 1 sowie der Gibbs-Helmholtz-Gleichung 16 die freie Aktivierungsenthalpie der Enantiomerisierung nach Gleichung 17 berechnen.[14]

$$k_{rac} = 2k_e = \frac{\ln\left(\frac{ee_0}{ee}\right)}{t} \qquad \text{Gleichung 15}$$

$$\Delta G^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T\Delta S^{\ddagger}$$ Gleichung 16

$$\Delta G^{\ddagger} = -RT \ln\left(\frac{k_e h}{\kappa k_B T}\right)$$ Gleichung 17

Dafür wurden die Enantiomere in Amylalkohol gelöst und für eine Zeit t temperiert. Dann wurde der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt und $\ln(ee_0/ee)$ gegen die Zeit t aufgetragen (Abbildung 2.31A). Aus den linearen Fits wurde k_e erhalten. Die daraus berechneten freien Aktivierungsenthalpien $\Delta G^{\ddagger}_{348K}$ und Enantiomerlebensdauern $\tau_{e,348K}$ sind in Tabelle 2.12 aufgeführt. Um die Aktivierungsenthalpie $\Delta H^{\ddagger}$ und Aktivierungsentropie $\Delta S^{\ddagger}$ der Enantiomerisierung zu erhalten wurde $\log_{10}(k_e\ T^{-1})$ gegen die inverse Temperatur T^{-1} aufgetragen (Abbildung 2.31B). Aus der Steigung der linearen Fits lässt sich $\Delta H^{\ddagger}$ erhalten, der Achsenabschnitt enthält $\Delta S^{\ddagger}$ und beide Größen sind in Tabelle 2.12 aufgeführt. Dafür wird die Eyring-Gleichung 1 umgestellt zu Gleichung 18.[296]

$$\log_{10}\left(\frac{k_e}{T}\right) = 10.018 - \frac{1}{T}\left(\frac{\Delta H^{\ddagger}}{4.576}\right) + \left(\frac{\Delta S^{\ddagger}}{4.576}\right)$$ Gleichung 18

Wie auch bei der Reihe der Carbohelicene beobachtet wurde, zeigt sich für $\Delta G^{\ddagger}$ nur eine schwache Abhängigkeit von der Temperatur, da die Aktivierungsentropie $\Delta S^{\ddagger}$ nahe null ist. Daher ist ein Vergleich von $\Delta G^{\ddagger}$ bei unterschiedlichen Temperaturen im Falle der Helicene möglich.[14] Die freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^{\ddagger}$ liegt für alle untersuchten [7]Azahelicene zwischen der von [5]Carbohelicen ($\Delta G^{\ddagger}_{463K}$ = 24.8 kcal mol^{-1}, $\Delta G^{\ddagger}_{298K}$ = 24.1 kcal mol^{-1})[14] und [6]Carbohelicen ($\Delta G^{\ddagger}_{503K}$ = 36.5 kcal mol^{-1}, $\Delta G^{\ddagger}_{298K}$ = 35.4 kcal mol^{-1})[14] und liegt deutlich niedriger als jene von [7]Carbohelicen ($\Delta G^{\ddagger}_{463K}$ = 41.8 kcal mol^{-1}, $\Delta G^{\ddagger}_{298K}$ = 41.2 kcal mol^{-1}).[14] Diese Beobachtung lässt sich durch das Vorhandensein der beiden Fünfringe erklären, welche die Racemisierungsbarriere deutlich absenken.[14] Die konformationelle Stabilität der 1,16-substituierten **AzaoF** und **AzadF** ist wie erwartet im Vergleich zu den anderen Derivaten deutlich höher, da eine Substitution an diese Positionen das Erreichen des Übergangszustands deutlich erschwert (vgl. Schema 1.1). Die Substituenten an den 3,14- und 5,12-Position haben nur einen untergeordneten Einfluss auf die Racemisierungsgeschwindigkeit. Das 5,12-phenylsubstituierte **AzaPh** hat eine leicht niedrigere freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^{\ddagger}$ verglichen mit der unsubstituierten Struktur **AzaH**, der Ursprung dieses Effekts ist jedoch unklar. Dies deckt sich mit den Beobachtungen in der Literatur.[223] Die Konfiguration der Aza[7]helicene **AzaH**–**AzadF** ist bei Raumtemperatur in Lösung über längere Zeit stabil ($\tau_{e,298K}$(**AzaPh**) > 5000 h, alle anderen länger), um jedoch auch bei erhöhten Temperaturen ($\tau_{e,348K}$ siehe Tabelle 2.12) eine Racemisierung zu verhindern ist eine 1,16-Substitution notwendig.

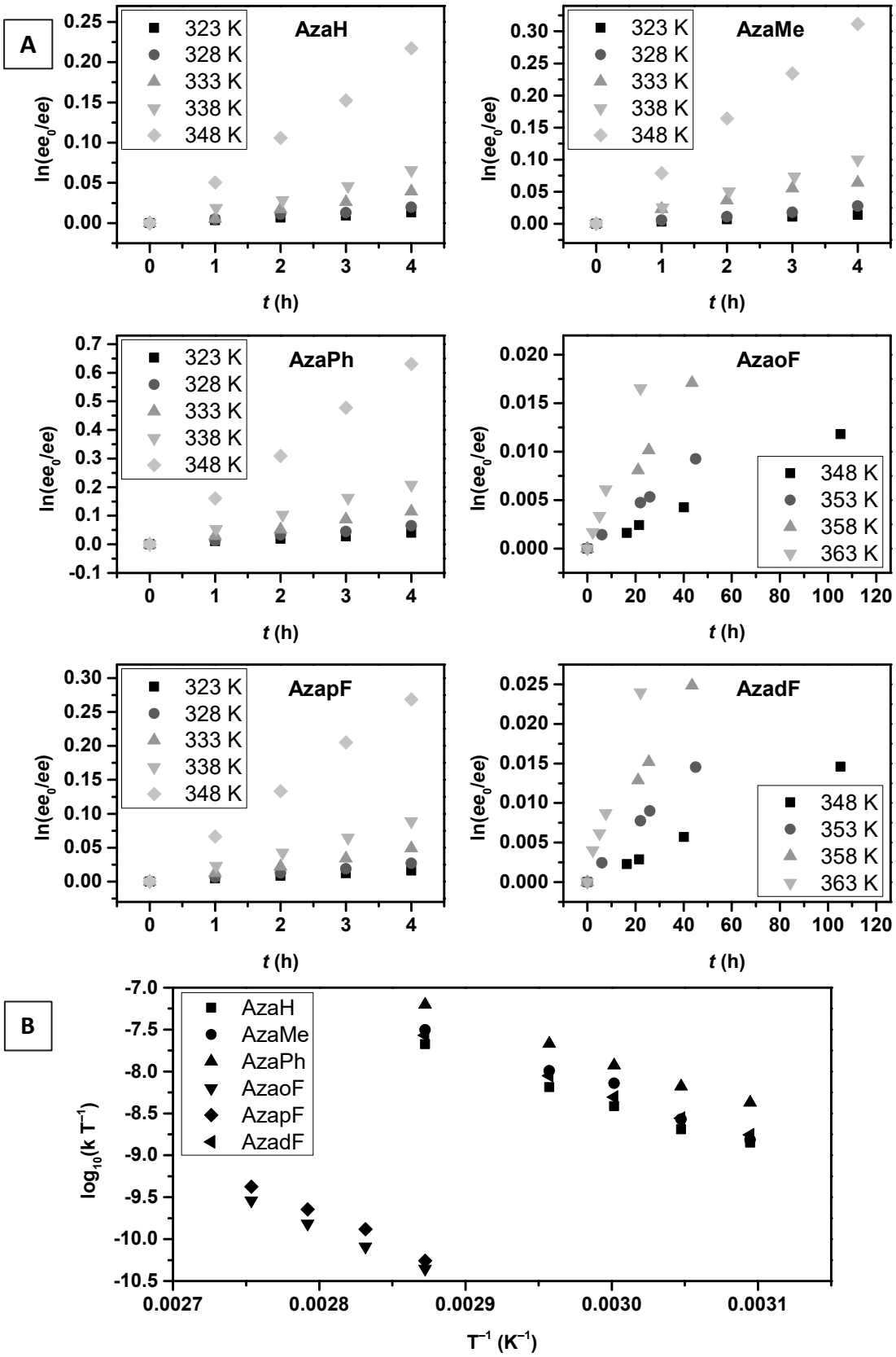


Abbildung 2.31. **A**: Plots zur Bestimmung der Racemisierungsratenkonstante k_{rac} der Azahelicene. **B**: Plot zur Bestimmung der Enantiomerisierungsenthalpie und -entropie der Azahelicene.

Eine weitere sterische Barriere neben der Enantiomerisierung der Helix ist bei den Phenylsubstituenten in **AzaPh** zu finden. Diese sind in ihrer Rotation eingeschränkt, wobei aufgrund des Strukturelements ein vergleichbares Verhalten zur 1-Phenylnapthalen (**158**) angenommen wird. Aufgrund des recht niedrigen sterischen Anspruchs der Wasserstoffatome ist die Barriere allerdings klein. In der Literatur sind für **158** eine Rotationsbarriere zwischen 12–16 kcal/mol berechnet und ein Gleichgewichtstorsionswinkel von 50–70° gemessen worden.[297–298] Ein entsprechender Winkel ist auch in der Kristallstruktur von **AzaPh** zu beobachten, es ist somit davon auszugehen, dass keine vollständige Konjugation der Phenylringe mit dem Helicensystem vorliegt.

Kristallstrukturen wurden von allen synthetisierten Azahelicenen aufgenommen, nachdem durch eindiffundieren von Pentan in Lösungen der Verbindungen in Chloroform Einkristalle erhalten wurden. Teilweise wurden erst nach langsamem Verdunsten eines Teils des Lösungsmittels Kristalle erhalten. Diese Versuche wurden teilweise von [redacted] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt. Tabelle 2.13 zeigt die Verbindungen für die Kristallstrukturen erhalten wurden, das Kristallsystem und die Summe der Diederwinkel der Innenseite der Helix. Es zeigen sich bereits innerhalb der Strukturen einer Verbindung teilweise deutliche Abweichungen in den Geometrien der Moleküle (vgl. (*P*)-**AzaPh**). Die höchsten Torsionswinkel werden bei den 1,16-substituierten **AzaoF** und **AzadF** beobachtet (78.8° bzw. 76.7°). Eine Liste der Kristalldaten ist im Experimentalteil zu finden.

Tabelle 2.13. Kristallstrukturen der Azahelicene **AzaH**–**AzadF**.

Verbindung[a]	Kristallsystem und Raumgruppe	Summe der inneren Diederwinkel (°)
rac-**AzaH**	triklin (P-1)	70.8/68.2[b]
(*P*)-**AzaH**	orthorombisch ($P2_12_12_1$)	70.3/68.4[b]
rac-**AzaMe**	monoklin ($P2_1/n$)	67.4
rac-**AzaPh**	triklin (P-1)	72.5
(*P*)-**AzaPh**	monoklin (C2)	75.4/67.3/74.6[b]
(*P*)-**AzaoF**	monoklin ($P2_1$)	78.6/78.8/78.0[b]
(*P*)-**AzapF**	orthorhombisch ($P2_12_12_1$)	69.7/69.4[b]
rac-**AzadF**	triklin (P-1)	76.0
(*P*)-**AzadF**	orthorhombisch ($C222_1$)	76.7/73.9[b]

[a] die Zuordnung der Enantiomere konnte aufgrund des Fehlens von Schweratomen nicht mithilfe des Flack-Parameters bestimmt werden und beruht auf dem oben genannten empirischen Zusammenhang zwischen Schraubenrichtung und optischer Aktivität.
[b] Mehrere unabhängige Moleküle innerhalb der Struktur.

Abschließend wurden die synthetisierten Azahelicene auf ihre chiroptischen Eigenschaften hin untersucht. Dafür wurden ECD- und CPL-Spektren der Enantiomere von **AzaH**–**AzadF** in Dichlormethan aufgenommen. Die Messung der CPL-Eigenschaften erfolgte in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Clever der TU Dortmund. Dort führte Frau [redacted] die Messungen durch.

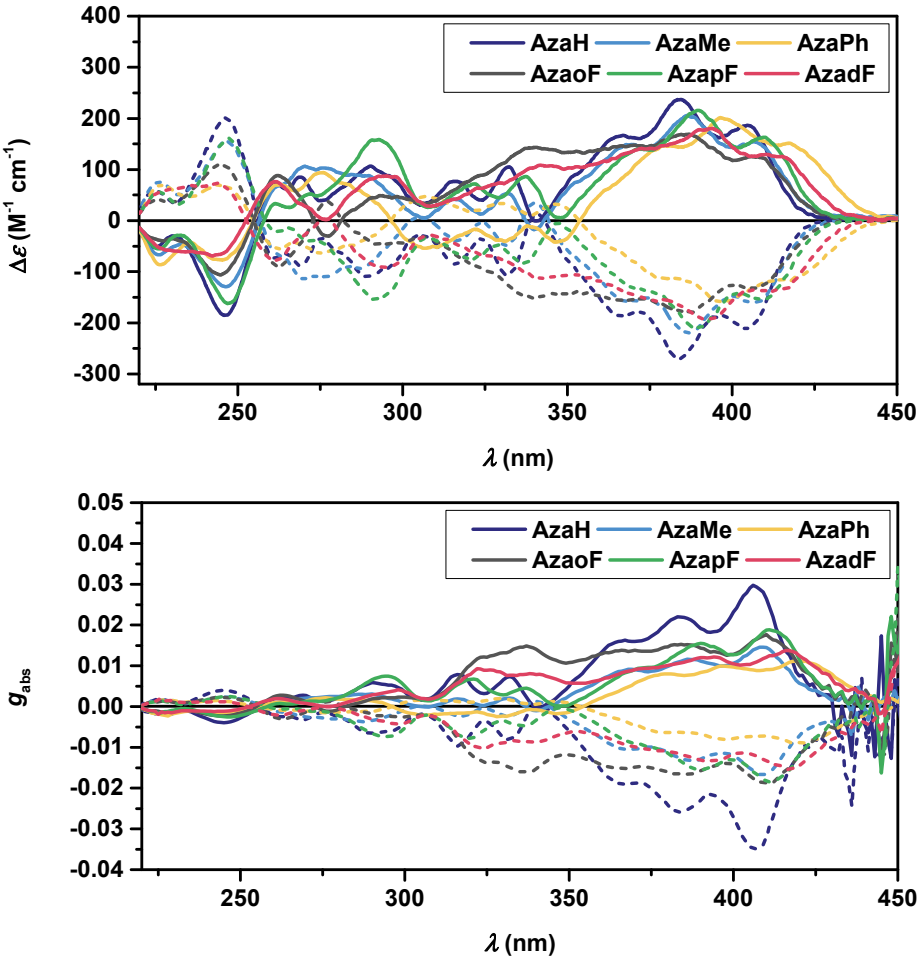


Abbildung 2.32. ECD-Spektren der (*P*)- (—) und (*M*)-Enantiomere (---) der Azahelicene **AzaH**–**AzadF** in CH_2Cl_2 (100 µM).

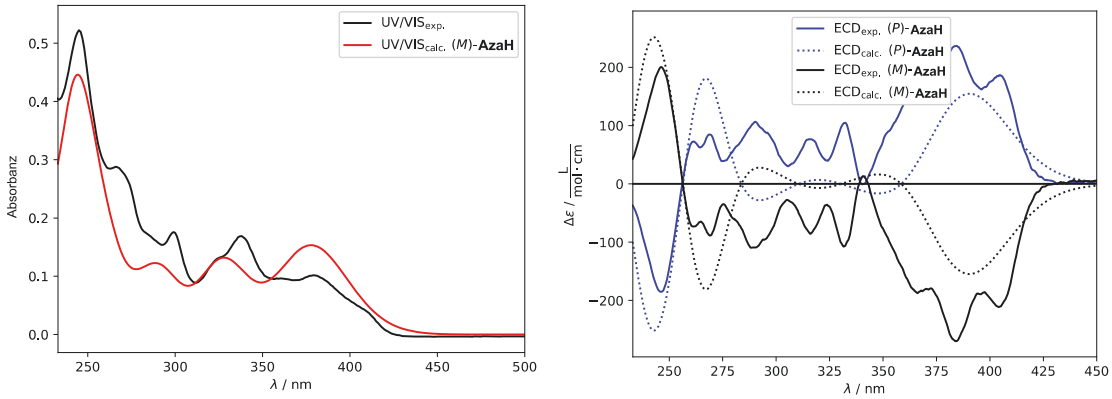


Abbildung 2.33. Experimentelle und berechnete Absorptionsspektren von **AzaH** (links, similarity factor = 0.973)[299–300] und ECD-Spektren von (*P*)-**AzaH** and (*M*)-**AzaH** (rechts, ein Δ-Wert von 0.803 wurde für (*M*)-**AzaH** berechnet)[299–300]

Die ECD-Spektren der (+)-(*P*)-Enantiomere zeigen mehrere positive Cotton-Banden im langwelligen Bereich, die Spektren der (–)-(*M*)-Enantiomere sind dazu spiegelbildlich (Abbildung 2.32). Die 1,16-substituierten Azahelicene **AzaoF** und **AzadF** zeigen im Vergleich zu den anderen Substraten weniger strukturierte Spektren, wodurch vor allem im

Bereich von 330 nm Unterschiede erkennbar sind. Den höchsten Dissymmetriefaktor g_{abs} zeigt das unsubstituierte **AzaH** (Tabelle 2.14) mit 0.030 für das (*P*)-Enantiomer bzw. –0.035 für das (*M*)-Enantiomer im Maximum. Zur Bestätigung der Konfiguration der (+)- und (–)-Enantiomere wurden das Absorptions- und das ECD-Spektrum der Stammverbindung **AzaH** berechnet (Abbildung 2.33) und mit den experimentellen Spektren verglichen. Dabei wurde eine Übereinstimmung mit der getroffenen Zuordnung der Enantiomere gefunden.

Die CPL-Spektren zeigen eine breite Emissionsbande, die in ihrer Lage und Form der Fluoreszenz ähnelt (Abbildung 2.34). In Tabelle 2.14 sind die g_{lum}-Werte im Fluoreszenzmaximum aufgeführt. Die absoluten Werte für die (*P*)- und (*M*)-Enantiomere stimmen außer für Verbindung **AzaoF** überein. Der hier beobachtete Unterschied (g_{lum} = 6.6·10^{-3} vs. –5.1·10^{-3}) lässt sich auf die Verunreinigung des (*P*)-Enantiomers zurückführen, die bereits im HPLC-Chromatogramm und bei der Bestimmung des beobachtet wurden. Das unsubstituierte **AzaH** zeigt den höchsten g_{lum}-Wert (8.1·10^{-3} bzw. –8.1·10^{-3}), **AzaPh** den niedrigsten Wert (3.1·10^{-3} bzw. –2.9·10^{-3}). Die Dissymmetriefaktoren liegen am oberen Ende der für organische Moleküle gewöhnlichen

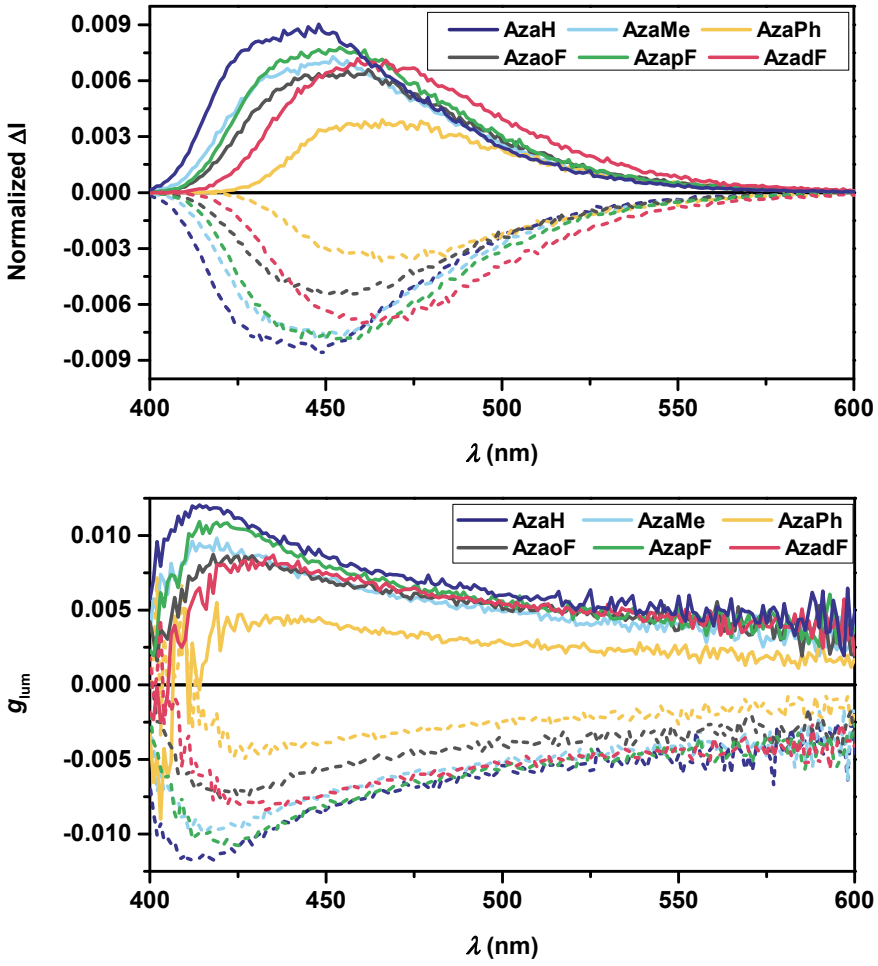


Abbildung 2.34. CPL-Spektren der (*P*)- (—) und (*M*)-Enantiomere (---) der Azahelicene **AzaH**–**AzadF** in CH_2Cl_2 (25 µM).

Größenordnung für g_{lum} von 10^{-3}–10^{-4}. Ein Übersicht für g_{lum}-Werte verschiedener Substanzklassen bietet ein Artikel von Arrico *et al.*[301] 2023 wurden von Cei *et al.*[26] die g_{lum}-Werte von 170 [*n*]Helicenen tabelliert. Dort ist ersichtlich, dass die Dissymmetriefaktoren im Durchschnitt mit der Anzahl *n* an ortho-kondensierten Ringen anwachsen. Für [7]Helicene werden dort Werte von $0.3 \cdot 10^{-3}$ bis $32 \cdot 10^{-3}$ angegeben, wobei jedoch von den 35 gezeigten [7]Helicenen nur sieben einen g_{lum}-wert $>5 \cdot 10^{-3}$ aufweisen. Die ermittelten Werte der synthetisierten Azahelicene **AzaH**–**AzadF** sind somit als überdurchschnittlich zu betrachten. Zur besseren Einordnung sind in Abbildung 2.35 einige Helicene mit ihren Dissymmetriefaktoren gezeigt.

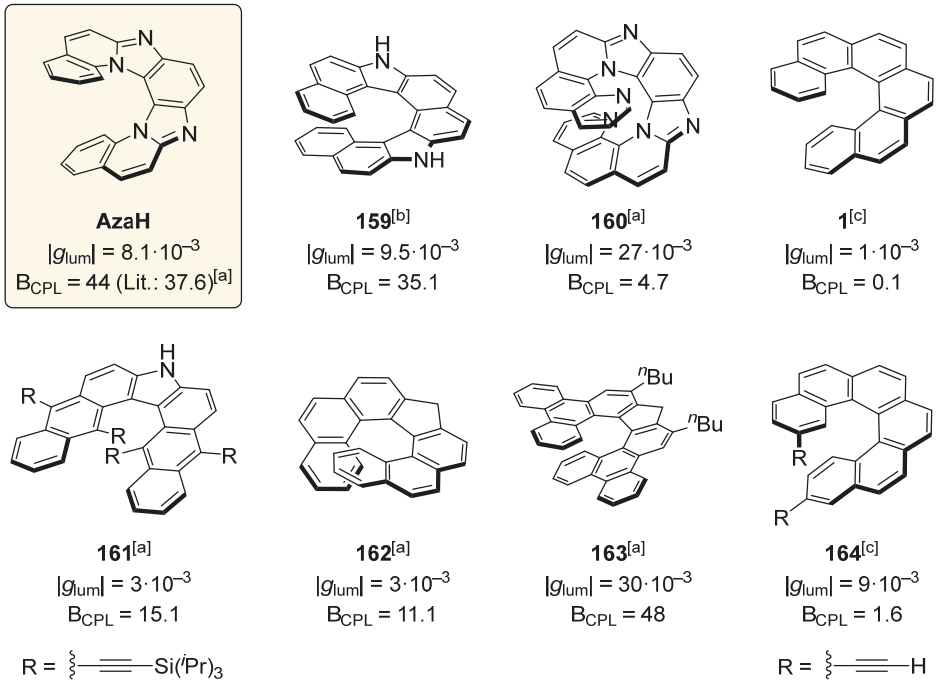


Abbildung 2.35. g_{lum}- und B_{CPL}-Werte für **AzaH** und ausgewählte literaturbekannte Helicene. [a][301] [b][302] [c][303].

Da der Dissymmetriefaktor keine Aussage über die tatsächliche Intensität des emittierten zirkular polarisierten Lichts gibt, sondern lediglich das Verhältnis des zirkular polarisierten Lichts zur Gesamtintensität der Emission beschreibt (vgl. Gleichung 4), führten Arrico *et al.* 2021[301] die CPL-Brightness B_{CPL} als Analogon zur Fluorescence Brightness B_F ein (Gleichung 19). Diese verbindet den Dissymmetriefaktor g_{lum} mit der Fluoreszenzquantenausbeute Φ und dem molaren Extinktionskoeffizienten ε und beschreibt dadurch quantitativ die Menge des zirkular polarisierten Lichts, die aus einem CPL-Emitter erhalten werden kann.

$$B_{CPL} = \varepsilon_\lambda \, \Phi \, \frac{|g_{lum}|}{2} \qquad \text{Gleichung 19}$$

Um die CPL-Brightness der Azahelicene zu berechnen, wurden die Fluoreszenzquantenausbeuten Φ_f von **AzaH**–**AzadF** in Dichlormethan zusammen mit

[redacted] (AK Heinze) bestimmt. Diese sind verglichen mit Φ_f in Acetonitril (Tabelle 2.10) höher, was aufgrund der geringeren Polarität von Dichlormethan (Dielektrizitätskonstante $\varepsilon_{MeCN} = 36.64$ vs. $\varepsilon_{CH2Cl2} = 8.93$)[304] zu erwarten ist. Durch die geringere Polarität des Lösungsmittels verringert sich die Ratenkonstante des nichtstrahlenden Zerfalls des angeregten Zustands.[305] Die Azahelicene **AzaH**–**AzadF** zeigen CPL-Brightnesswerte zwischen 11 M^{-1} cm^{-1} (**AzadF**) und 45 M^{-1} cm^{-1} (**AzaH**) bei der Anregungswellenlänge der CPL-Messung. Die für **AzaH** und **AzaMe** bestimmten Werte gehören zu den höchsten, die von Arrico *et al.* für [7]Helicene ermittelt wurden.[301] Dies lässt sich durch eine Kombination aus den überdurchschnittlichen Dissymmetriefaktoren g_{lum} und den hohen Fluoreszenzquantenausbeuten Φ von 0.22–0.65 erklären. Höhere Werte werden lediglich von wenigen, meist dimeren Helicenen erreicht.

Tabelle 2.14 fasst die ermittelten chiroptischen Eigenschaften der Helicene **AzaH**–**AzadF**, die Dissymmetriefaktoren der Absorption und Emission im jeweiligen Maximum, sowie die Werte zur Berechnung der CPL-Brightness abschließend zusammen.

Tabelle 2.14. Dissymmetriefaktoren der Absorption g_{abs} und Emission g_{lum}, Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f in O_2-freiem CH_2Cl_2, Extinktionskoeffizienten ε zur Berechnung der CPL-Brightness B_{CPL} der Azahelicene **AzaH**–**AzadF** in CH_2Cl_2. Für die Berechnung des Fehlers von B_{CPL} wurde ein relativer Fehler von 5% für die Quantenausbeute angenommen.

Helicen		$g_{abs,max}$ (10^{-2})[a]	g_{lum} (10^{-3})[b]	Φ_f (CH_2Cl_2)[c]	ε_{ex} (10^3 M^{-1} cm^{-1})	B_{CPL} (M^{-1} cm^{-1})
AzaH	(*P*)	3.0	8.1	0.65	16.8	44±2
	(*M*)	–3.5	–8.1			
AzaMe	(*P*)	1.4	6.7	0.54	24.6	45±2
	(*M*)	–1.7	–6.9			
AzaPh	(*P*)	1.1	3.1	0.64	27.9	27±2
	(*M*)	–0.9	–2.9			
AzaoF	(*P*)	1.8	6.6	0.41	12.1	14±2
	(*M*)	–1.9	–5.1			
AzapF	(*P*)	1.9	7.3	0.33	23.5	28±1
	(*M*)	–1.8	–7.4			
AzadF	(*P*)	1.4	6.5	0.22	17.7	11±1
	(*M*)	–1.5	6.4			

[a] 100 µM.
[b] 25 µM; bei $\lambda_{f,max}$; λ_{ex}: **AzaH** 337 nm, **AzaMe** 335 nm, **AzaPh** 345 nm, **AzaoF** 345 nm, **AzapF** 343 nm, **AzadF** 350 nm.
[c] 10 µM; λ_{ex}: **AzaH** 337 nm, **AzaMe** 335 nm, **AzaPh** 345 nm, **AzaoF** 345 nm, **AzapF** 343 nm, **AzadF** 350 nm.

2.1.7.5 Zusammenfassung

Zusätzlich zur bereits beschriebenen Synthese von **AzaH** wurden fünf weitere Derivate des Tetraaza[7]helicens in vergleichbaren Reaktionssequenzen synthetisiert. Dafür wurden die notwendigen 2-Chlorchinoline **156** nach literaturbekannten Routen hergestellt, mit *p*-Phenylendiamin (**56**) umgesetzt und oxidativ cyclisiert. In zwei Stufen konnten so die alkylierten Helicene **AzaMe** und **AzaPh**, sowie die fluorierten Derivate **AzaoF**, **AzapF** und

AzadF in Ausbeuten von 36–67% erhalten werden. Für **AzaMe** wurde auf Basis der bereits für **AzaH** erarbeiteten Vorschrift eine chromatographiefreie Synthese im Grammaßstab entwickelt.

Die photophysikalischen Eigenschaften der synthetisierten Polyazahelicene wurden dann eingehend untersucht. Die Absorption der Verbindungen liegt an der Grenze des sichtbaren Lichts und sie zeigen eine blau–grüne Fluoreszenz mit hohen Fluoreszenzquantenausbeuten von 20–48% in Acetonitril bzw. 22–65% in Dichlormethan bei Fluoreszenzlebensdauern im einstelligen ns-Bereich. Aus den Absorptions- und Emissionsspektren bei Raumtemperatur und bei 77 K konnten die Energien der angeregten Singulett- (2.84–2.98 eV) und Triplettzustände (2.22–2.32 eV) bestimmt werden.

Um die photoredoxkatalytischen Eigenschaften der Derivate mit denen von **AzaH** zu vergleichen wurden die Redoxpotentiale der Helicene cyclovoltammetrisch bestimmt und mithilfe der 0,0-Energie die Potentiale des S_1-Zustands berechnet. **AzaMe** und **AzaPh** besitzen zu **AzaH** vergleichbare Redoxpotentiale mit einen starkreduzierenden S_1-Zustand und einem relativ niedrigen Oxidationspotential im Grundzustand. **AzaPh** besitzt aufgrund der geringeren 0,0-Energien das niedrigste Reduktionspotential im angeregten Zustand und die durch Oxidation gebildeten Kationen **AzaPh**$^{\bullet+}$ und **AzaPh**$^{2+}$ sind anders als bei **AzaH** und **AzaMe** auf der Zeitskala der Cyclovoltammetrie stabil und beide Oxidationsschritte reversibel. Die fluorierten Derivate besitzen höhere Oxidationspotentiale und dadurch ausgeglichenere Redoxpotentiale, wobei **AzadF** ähnlich wie **AzaPh** eine reversible Oxidation zeigt, eine Oxidation zu **AzadF**$^{2+}$ ist jedoch irreversibel.

Mittels DFT-Rechnungen wurden die Grenzorbitalenergien der synthetisierten Azahelicene und drei weiterer Modellverbindungen (**AzaoCN**, **AzaCF$_3$**, **AzaPFP**) bestimmt. Die vertikalen Anregungsenergien wurden zusätzlich durch TD-DFT-Rechnungen abgeschätzt. Die bestimmten Parameter wurden dann zusammen mit den experimentell bestimmten Werten für **AzaH** verwendet, um den Einfluss der Substitution der Modellverbindungen auf deren (Photo)redoxeigenschaften abzuschätzen. Während für **AzaoCN** eine deutlich geringere 0,0-Energie vorhergesagt wird, sollten die optischen Eigenschaften der fluorierten Verbindungen **AzaCF$_3$** und **AzaPFP** ihren nicht fluorierten Derivaten ähnlich sein, sie sollten jedoch deutlich höhere Oxidationspotentiale und dadurch ausgewogene Redoxpotentiale besitzen, wie sie auch bei **AzadF** beobachtet wurden.

Die photokatalytischen Eigenschaften der synthetisierten Azahelicenderivate wurden dann in der 3CSAR und 4CSAR mit denen von **AzaH** verglichen. In der 3CSAR wurden vier verschiedene Cyanopyridinsubstrate mit steigender Elektronenaffinität getestet. Dabei wurden in großen Teilen die berechneten Potentiale des angeregten Zustands der Katalysatoren bestätigt, wobei **AzaH** zusammen mit **AzaMe** aufgrund ihrer hohen Reduktionskraft die besten Ergebnisse lieferten. In der 4CSAR wurden mit allen Helicenen vergleichbare Ergebnisse erreicht. Die Reduktion des protonierten Benzylidenanilins (**96**)

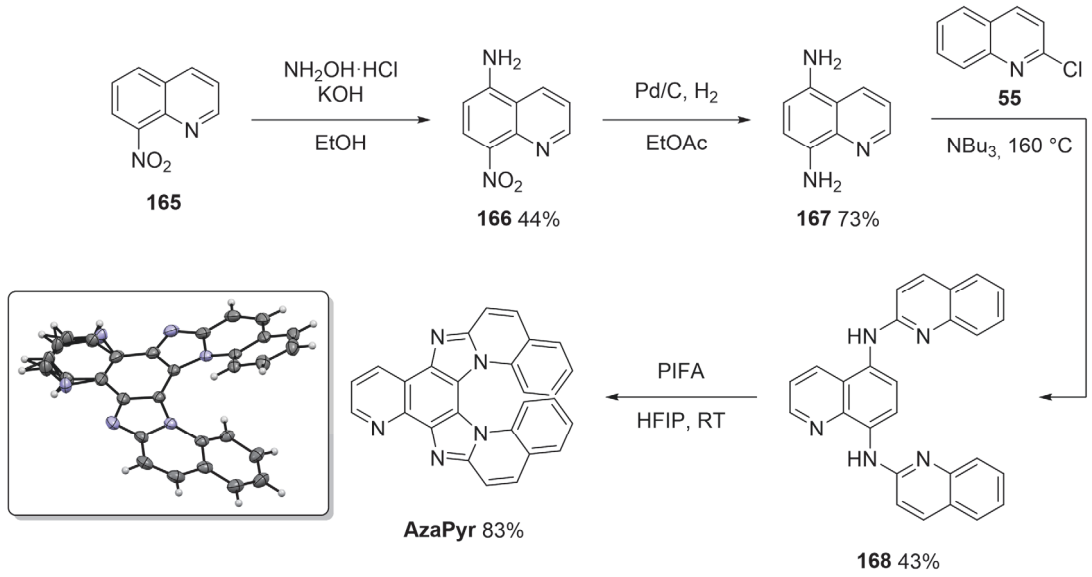
ist nicht besonders anspruchsvoll und die Ausbeute wird eher durch andere Faktoren abseits des Katalysators bestimmt.

Eine Trennung der Enantiomere der synthetisierten Azahelicene wurde chromatographisch erreicht. Dies ermöglichte die Bestimmung der chiroptischen Eigenschaften der Helicene sowie ihrer Enantiomerisierungsbarrieren. Die Enantiomere aller sechs Derivate besitzen in Lösung bei Raumtemperatur Halbwertszeiten >5000 h und können somit als konfigurationsstabil bezeichnet werden. Bei höheren Temperaturen ist jedoch eine 1,16-Substitution zur Erhöhung der Enantiomerisierungsbarriere notwendig, um eine Racemisierung zu verhindern. In Chloroform wurden, wie für Helicene üblich, sehr hohe spezifische Drehwerte im Bereich von mehreren $10^{3°}$ cm^3 g^{-1} dm^{-1} gemessen. Es wurden ECD- und CPL-Spektren gemessen und die Dissymmetriefaktoren der Absorption g_{abs} und der Emission g_{lum} bestimmt. **AzaH** weist die höchsten Dissymmetriefaktoren der synthetisierten Helicene auf. Aus den g_{lum}-Werten in Verbindung mit den Quantenausbeuten wurden auch die CPL-Brightness-Werte der Helicene berechnet. Hier wurden für **AzaH** und **AzaMe** mit 44 M^{-1} cm^{-1} bzw. 45 M^{-1} cm^{-1} sehr hohe Werte gefunden, die zu den höchsten Werten gehören, die bisher für [7]Helicene beobachtet wurden.[301]

2.1.8 Anwendung als chiraler Katalysator

2.1.8.1 Azahelicene als Liganden

Als letztes Derivat wurde ein bidentates Azahelicen synthetisiert, das als chiraler Ligand für Metallkomplexe verwendet werden sollte. Dafür wurde das pyridylkondensierte *p*-Phenylendiamin **167** in zwei Stufen aus 8-Nitrochinolin (**165**) synthetisiert. Die übliche Synthesesequenz lieferte dann ausgehend von Verbindung **167** das Helicen **AzaPyr** in 36% über zwei Stufen (Schema 2.24).



Schema 2.24. Synthese und Kristallstruktur des bidentaten Tetraazahelicens **AzaPyr**.

Durch Erhitzen von **AzaPyr** und den Komplexpräkursoren $Ni(ClO_4)_2$ und $[Ir(ppy)_2Cl]_2$ (**169**) sollten die entsprechenden Metallkomplexe synthetisiert werden. Bei der Verwendung von Iridiumsalz **169** stellte sich Ethanol als das passende Lösungsmittel heraus und der kationische Komplex $[Ir(ppy)_2(\mathbf{AzyPyr})]^+$ (**170**) konnte erst massenspektrometrisch nachgewiesen werden und daraufhin nach Chromatographie isoliert werden. Versuche zur Kristallisation des Komplexes schlugen jedoch fehlt. Abbildung 2.36 zeigt die Absorptions- und Emissionspektren von **AzaPyr** und Komplex **170**, wobei für **170** keine Emission beobachtet wurde. Eine Komplexierung des Nickels konnte unter vergleichbaren Bedingungen zwar durch eine Farbänderung beobachtet werden, jedoch wurden massenspektrometrisch keine neuen Spezies beobachtet und auch eine Kristallisation war nicht erfolgreich.

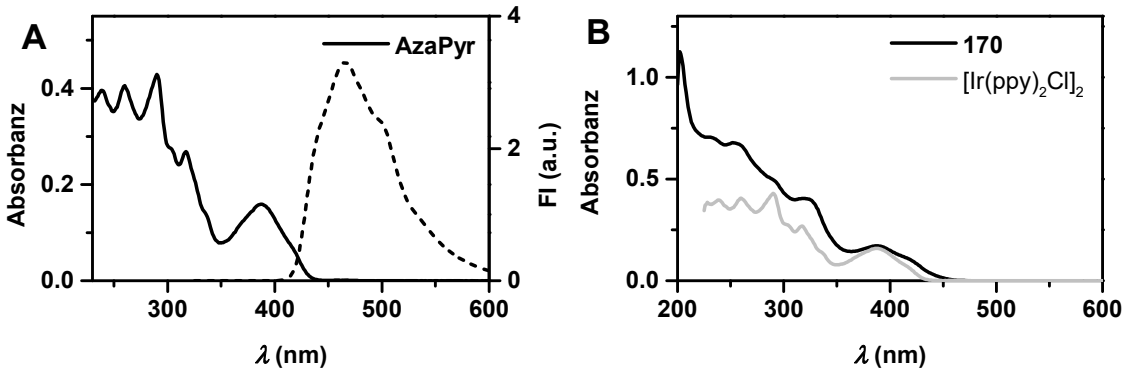


Abbildung 2.36. (**A**) Absorptions- und Emissionspektrum von **AzaPyr** in CH_2Cl_2 (10 µM, λ_{ex} = 290 nm). (**B**) Absorptionsspektren von Iridiumkomplex **170** und Präkursor **169** in MeOH (10 µM).

Um die Synthese eines enantiomerenreinen Ir-Komplexes zu ermöglichen wurde die chromatographische Trennung der Enantiomere von **AzaPyr** versucht. Dabei war die Zugabe einer Base notwendig, um die starken Wechselwirkungen des Pyridylrests mit der stationären Phase abzuschwächen und so die Peakbreite zu reduzieren (Abbildung 2.37). Aufgrund der schlechten Löslichkeit von **AzaPyr** konnte die Trennung jedoch nicht im präparativen Maßstab reproduziert werden. Eine Änderung des Laufmittels vom Hexan-Ethanol-System zu einem beispielsweise Dichlormethan-basierten Laufmittel könnte die Löslichkeit verbessern und so eine Trennung im größeren Maßstab ermöglichen, jedoch

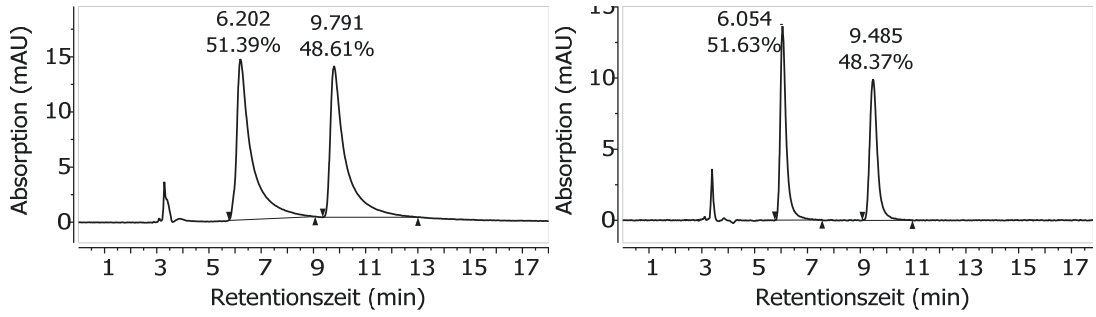
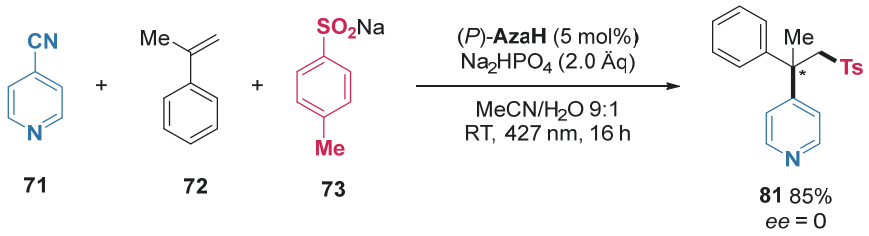


Abbildung 2.37. Trennung der Enantiomere von **AzaPyr** mittels HPLC unter Verwendung einer chiralen stationären Phase (Hex/EtOH = 50:50, Daicel Chiralpak IA3, λ_{abs} = 280 nm) mit (rechts) und ohne (links) Zusatz von 0.1% Ethylendiamin zum Laufmittel. Es wurde jeweils das Racemat injiziert.

wurden aus Zeitgründen keine weiteren Versuche hierzu unternommen. Auch die Synthese weiterer Komplexe oder die tiefergehende Charakterisierung von **AzaPyr** wurde nicht weiterverfolgt.

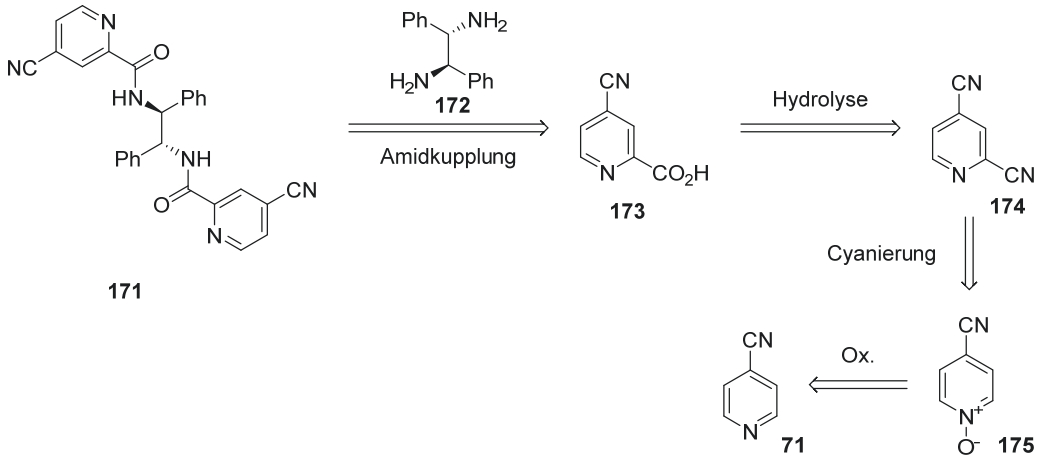
2.1.8.2 Versuche zur Anwendung von enantiomerenreinem AzaH in Photoreaktionen

Da bei der mechanistischen Untersuchung der 3CSAR keine Bildung von Exciplexen oder Grundzustandskomplexen zwischen den Substraten und **AzaH** beobachtet wurde, ist davon auszugehen, dass die Reaktion nach einem kollisionsaktivierten Mechanismus abläuft. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Stereoinformation des Katalysators auf das Produkt übertragen wird, ist daher gering. Dies wurde bei der Verwendung von (*P*)-**AzaH** in der Reaktion von 4-Cyanopyridin (**71**), α-Methylstyrol (**72**) und Natrium-*p*-toluolsulfinat (**73**) bestätigt, wobei das Produkt in 85% Ausbeute, jedoch ohne Enantiomerenüberschuss gebildet wurde (Schema 2.25).



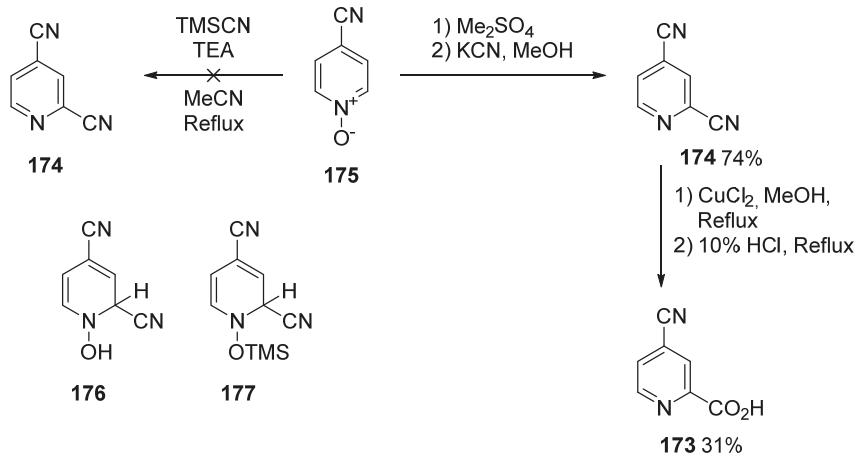
Schema 2.25. Verwendung von enantiomerenreinem (*P*)-**AzaH** in der 3CSAR liefert keinen Enantiomerenüberschuss im Produkt **74**. Die Trennung der Enantiomere von **74** erfolgte mittels HPLC (Hex/EtOH = 50:50, Daicel Chiralpak IF3).

Eine weitere Strategie bei der enantioselektiven Katalyse ist die Desymmetrisierung von *meso*-Verbindungen.[306–307] Da bei einem PET der Kontakt zwischen Donor und Akzeptor notwendig ist[308] und eine Wechselwirkung von **AzaH** mit dem Substrat nicht schon im Grundzustand erfolgt, sollte die sterische Differenzierung bereits während des Elektronenübertrags stattfinden. Dies sollte durch das Einführen von zwei Akzeptorgruppierungen (4-Cyanopyridylreste) in ein *meso*-Substrat ermöglicht werden, was zur Bevorzugung einer der beiden Gruppierungen durch ein Enantiomer des Katalysators **AzaH** beim Elektronenübertrag führen sollte. Die weitere Reaktion kann dann ohne Katalysatorkontakt stattfinden, da die Desymmetrisierung im Radikalanion bereits stattgefunden hat. Bei ausreichend hohen Unterschieden in der Reaktionsgeschwindigkeit der beiden 4-Cyanopyridylreste wäre dadurch eine stereoselektive Reaktion möglich. Als Substrat wurde hierfür die Synthese eines *meso*-Bis-(4-cyanopyridins) **171** aus *meso*-1,2-Diphenylethylendiamin (**172**) nach Schema 2.26 durchgeführt.



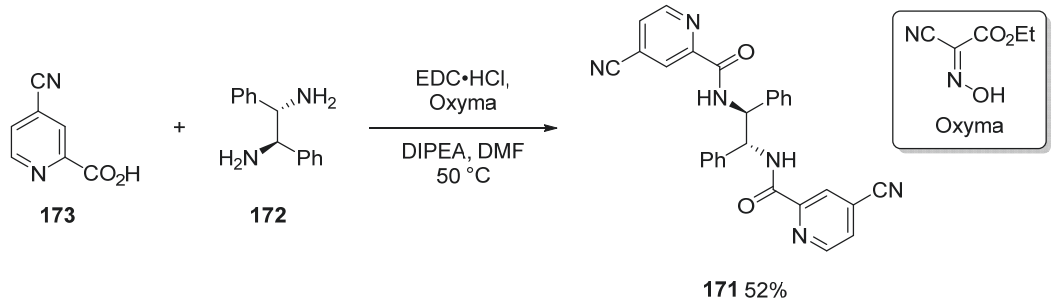
Schema 2.26. Synthese des *meso*-Bis-(4-cyanopyridins) **172.**

Nachdem die Oxidation von **71** zum *N*-Oxid **175** mit H_2O_2 sowohl in Essigsäure[309] als auch in Gegenwart von MoO_3/H_3PO_4[310] nicht mit zufriedenstellenden Ausbeuten reproduziert werden konnte und die Oxidation in Gegenwart von Na_2WO_4 statt zum gewünschten Produkt zum ((Hydroxyimino)methyl)pyridin-1-oxid zu führen schien, wurde von kommerziell erhältlichen **175** ausgegangen. Die Cyanierung zum 2,4-Dicyanopyridin (**174**) wurde zunächst durch Refluxieren in Gegenwart von TMSCN versucht, wobei massenspektrometrisch die Zwischenprodukte **177** und **178** nachgewiesen wurden. Anstelle einer Eliminierung zu **174** wurde jedoch hauptsächlich eine Zersetzung beobachtet (Schema 2.27). **174** konnte stattdessen durch Methylierung mit Dimethylsulfat und anschließender Zugabe von KCN aus **175** erhalten werden. Die Hydrolyse zur Monocarbonsäure **173** gelang in zwei Stufen unter Kupferkatalyse und anschließendem Erhitzen in HCl_{aq}, während in Gegenwart von KOH nur die Dicarbonsäure erhalten wurde.



Schema 2.27. Synthese der 4-Cyano-2-picolinsäure **173**.

Die Amidkupplung zur *meso*-Verbindung **171** verlief unter Carbodiimid-Aktivierung mit EDC·HCl/Oxyma in einer Ausbeute von 52% (Schema 2.28). Ohne die Zugabe des Additivs Oxyma wurde kein vollständiger Umsatz beobachtet.



Schema 2.28. Erfolgreiche Amidkupplung zum Bis(cyanopyridin) *meso*-**165**.

Die isolierte Verbindung **171** erwies sich jedoch als derart unlöslich (NMR-Spektren konnten nur in TFA-d gemessen werden), dass eine Verwendung als Substrat in der geplanten Reaktion nicht möglich war. Daher wurden keine weiteren Versuche zur Desymmetrisierung von prochiralen Cyanopyridinen durchgeführt.

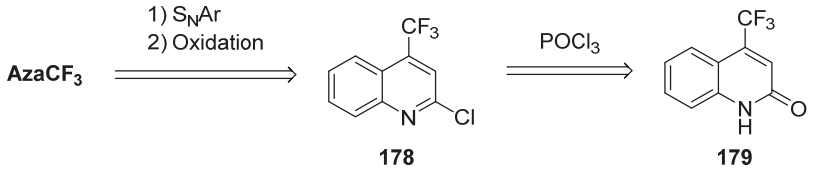
2.1.8.3 Zusammenfassung

Die Synthese des bidentanten Azahelicens **AzaPyr** konnte ausgehend von 8-Nitrochinolin (**165**) in vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 11.5% erreicht werden. Eine Trennung der Enantiomere im präparativen Maßstab wurde aufgrund der schlechten Löslichkeit im verwendeten Laufmittel nicht erfolgreich durchgeführt. Mit dem racemischen **AzaPyr** wurde die Bildung eines Iridiumkomplexes [Ir(ppy)$_2$(**AzaPyr**)]Cl beobachtet und eine grundlegende Charakterisierung durchgeführt.

Die direkte Verwendung von enantiomerenreinem (*P*)-**AzaH** in der 3CSAR führte nicht zu einer enantioselektiven Bildung des Produkts, vermutlich aufgrund fehlender Wechselwirkung zwischen dem Katalysator und dem Substrat nach dem PET. Als Testsubstrat für die Desymmetrisierung einer *meso*-Verbindung wurde das Bis(cyanopyridin) **171** ausgehend von 4-Cyanopyridin-*N*-oxid (**175**) in vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 11.9% synthetisiert. **171** erwies sich jedoch aufgrund seiner Unlöslichkeit in gewöhnlichen Lösungsmitteln als ungeeignetes Substrat und es wurden keine weiteren Substrate synthetisiert oder getestet.

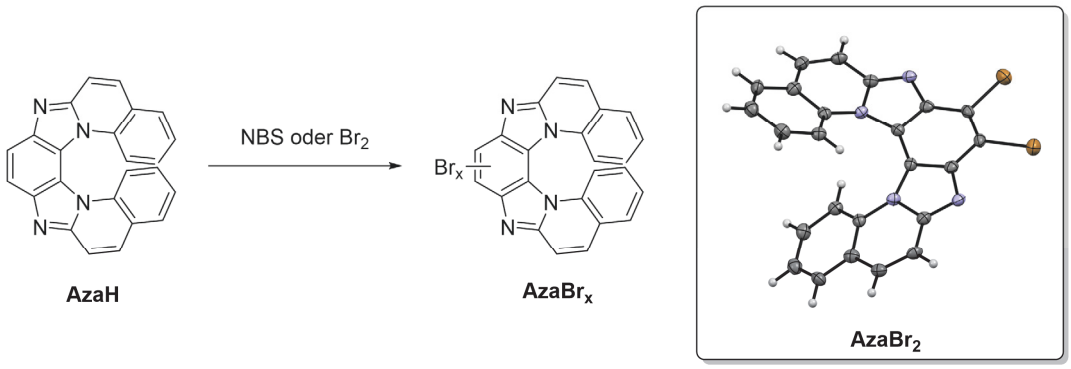
2.1.9 Ausblick

Naheliegend ist die Synthese und Charakterisierung weiterer Derivate, beispielsweise der Modellverbindungen (**AzaoCN**, **AzaCF$_3$**, **AzaPFP**) oder anderer, elektronenreicher Derivate. Damit könnte auch die Reliabilität der Methode zur Vorhersage der (Photoredox)eigenschaften aus den berechneten Grenzorbitalenergien überprüft werden. Bei Zugänglichkeit der entsprechenden 2-Chlorchinoline kann die Synthese über die in dieser Arbeit beschriebene Route erfolgen. Beispielsweise wurde die Synthese von 4-Trifluormethyl-2(1*H*)-chinolinon (**179**) bereits in der Literatur beschrieben[311] und kann als Ausgangspunkt für die Darstellung von **AzaCF$_3$** dienen (Schema 2.29).



Schema 2.29. Mögliche Syntheseroute zu **AzaCF$_3$**.

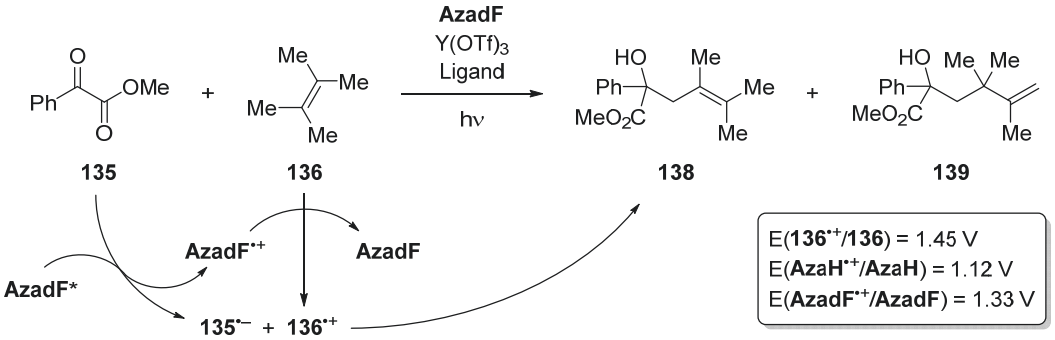
Eine weitere Möglichkeit der Derivatisierung ist eine Late Stage-Modifizierung des Helicengerüsts, beispielsweise durch elektrophile Reaktionen am elektronenreichen aromatischen System. Erste Versuche zur Bromierung von **AzaH** ergaben Mischungen der verschiedenen mono- bis tetrabromierten Verbindungen und eine Trennung der Homologe durch Kristallisation war nicht erfolgreich. Es konnte jedoch eine Kristallstruktur der dibromierten Verbindung **AzaBr$_2$** erhalten werden (Schema 2.30). Die Selektivität für die 8,9-Position kann eine Funktionalisierung des Phenylendiaminteils ermöglichen, ohne einen Start der Synthesesequenz von substituierten *p*-Phenylendiaminen notwendig zu machen, wie sie im Fall des **AzaPyr** durchgeführt wurde.



Schema 2.30. Erste Versuche zur Bromierung der Stammverbindung **AzaH** führten zu Produktgemischen der mehrfach bromierten Verbindungen. Die Röntgenkristallstruktur zeigt eine 8,9-Dibromierung.

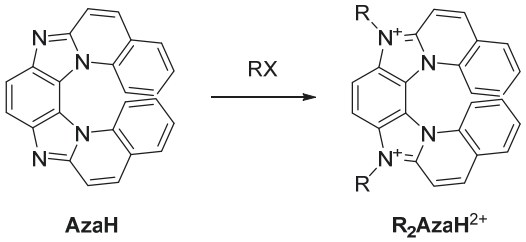
Die Synthese weiterer Derivate ermöglicht auch die Optimierung der optischen und Redoxeigenschaften für die Anwendung als Photokatalysator. Bisher wurden die Helicene nur in den zwei getesteten Multikomponentenreaktionen als Photoredoxkatalysator eingesetzt. Die Verwendung in weiteren Reaktionen anstelle der bekannten Katalysatoren ist zur Bestätigung der breiteren Anwendbarkeit der Azahelicene notwendig. Erfolgversprechend könnte die Verwendung von **AzdF** anstelle von **AzaH** in der Allylierung von Phenylglyoxylat (**135**) mit 2,3-Dimethylbuten (**136**) sein. Aufgrund seines höheren Oxidationspotentials sollte **AzadF** höhere Ausbeuten der PET-Produkte (Schema 2.31) liefern.

Im Gegensatz zu triplettbasierten und TADF-Katalysatoren haben die S_1-Zustände der Azahelicene kürzere Lebensdauern, die die Effizienz in PET-Prozessen reduzieren können. Daher stellt sich die Frage, ob in bekannten Photoredoxreaktionen trotzdem vergleichbare Ausbeuten erreicht werden können. Die Azahelicene können zusätzlich als



Schema 2.31. Allylierung von Methylphenylgyloxylat (**135**) und vereinfachter Mechanismus. Aufgrund der höheren Oxidationspotentials von **AzadF** gegenüber **AzaH** sind höhere Ausbeuten an **138** und **139** zu erwarten.

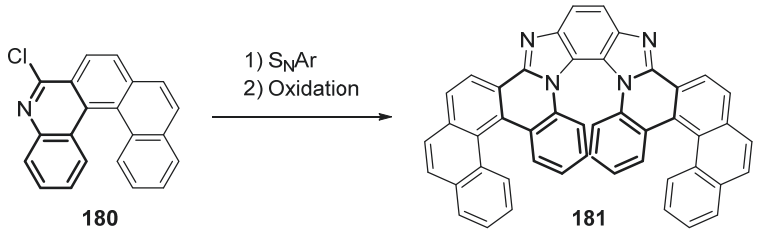
Liganden wirken und werden möglicherweise durch Komplexierung deaktiviert, wie es im Falle der Isomerisierung von Cinnamylchlorid (**128**) beobachtet wurde. Dies ist relevant bei metallhaltigen Reaktionen, speziell in der weitverbreiteten Dual-Photoredoxkatalyse mit Metallcokatalysatoren (z.B. auf Nickelbasis).[104, 312] Diese Eigenschaft könnte jedoch auch ausgenutzt werden, um aus den enantiomerenreinen Azahelicenen chirale Komplexe zu bilden, welche dann zur Stereoinduktion fähig sind. Ein Dual-Use als Photoredoxkatalysator und Ligand für den metallhaltigen Cokatalysator wäre beispielsweise denkbar. Dabei sollten Helicene mit einer 1,16-Substitution verwendet werden, um die Konfigurationsstabilität sicherzustellen. Weiterhin sind die Eigenschaften der Azahelicene vom pH-Wert abhängig und es ist davon auszugehen, dass eine Protonierung bei niedrigen pH-Werten (<7) veränderte katalytischen Eigenschaften bewirkt, unter anderem aufgrund der verringerten Elektronendichte eine niedrigere Reduktionskraft im S_1-Zustand verglichen mit den neutralen Spezies. Welchen Einfluss die Protonierung auf die photophysikalischen und Redoxeigenschaften der Helicene hat wurde am Beispiel der Stammverbindung **AzaH** in Bezug auf die pK_s-Werte untersucht, eine weitere Untersuchung erfolgte jedoch nicht. Sollten die kationischen Spezies interessante Eigenschaften besitzen könnten durch eine Quaternisierung im Sinne von Schema 2.32 wasserlösliche Derivate mit permanenter positiver Ladung synthetisiert werden.



Schema 2.32. Mögliche Quaternisierung der Azahelicene durch Alkylierung.

Da die Helicene interessante chiroptische Eigenschaften zeigten, darunter hohe CPL-Brightness-Werte ist auch weitere Forschung in diese Richtung interessant. Höhere Dissymmetriefaktoren g_{lum} werden vor allem bei Molekülen mit mehrfach helicaler Struktur beobachtet.[26, 301] Ein solcher Ansatz könnte auch hier untersucht werden, beispielsweise

durch Synthese von **181** ausgehend von **180** (Schema 2.33), welches bereits 2006 durch Harrowven *et al.* beschrieben wurde.[313]



180 **181**

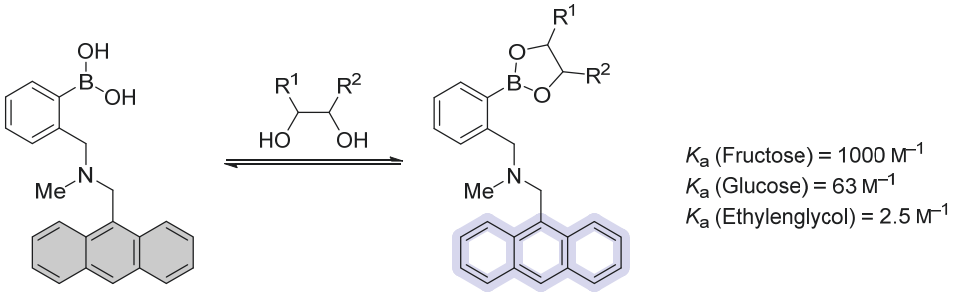
Schema 2.33. Mögliche Synthese eines mehrfachhelicalen Polyaza[7]helicens ausgehend vom literaturbekannten helicalen 2-Chlorchinolin **174**.

2.2 Supramolekulare Dimerisierung von Sulfasalazin-Boronsäure-Derivaten zu Makrozyklen

Dieses Projekt wurde in Kooperation mit Sanofi-Aventis Deutschland GmbH teilweise im Industriepark Frankfurt Höchst unter Betreuung durch [redacted] durchgeführt.

2.2.1 Zielsetzung

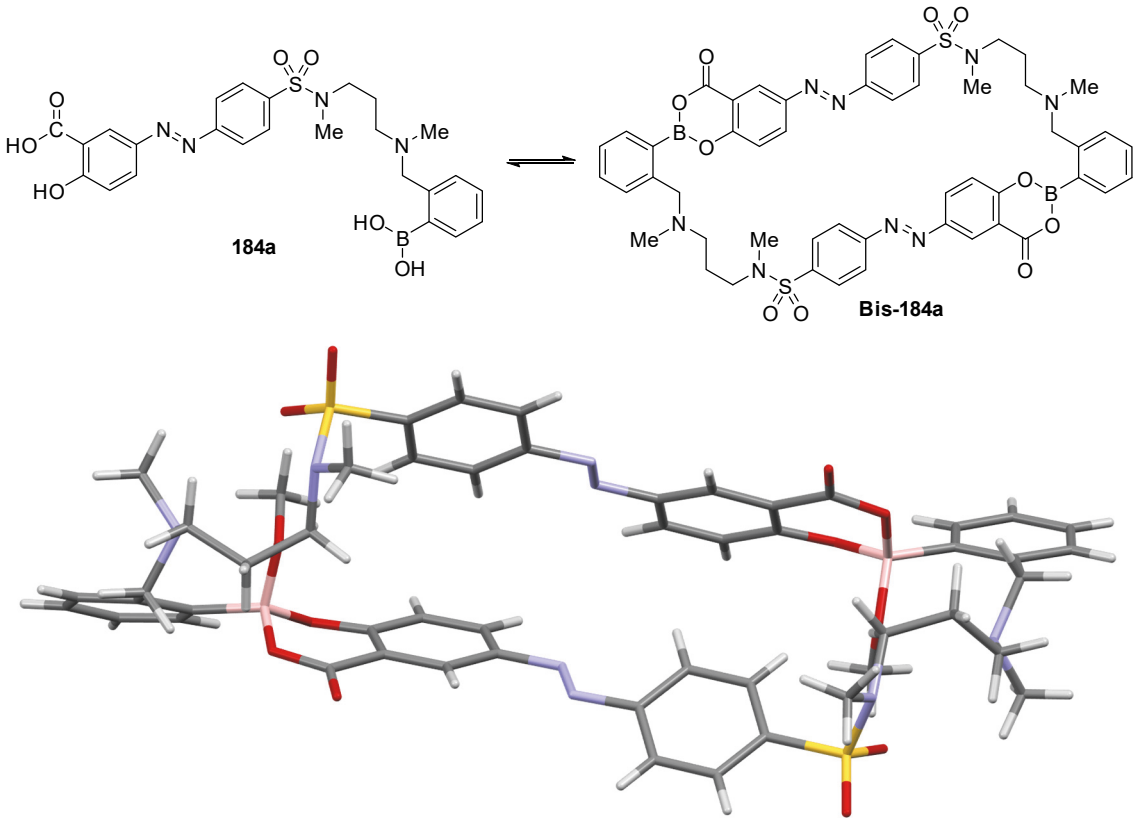
Die reversible Bindung von 1,2-Diolen und 1,3-Diolen durch Boronsäuren in relativ stabilen 5- oder 6-gliedrigen cyclischen Boronsäureestern ermöglicht die Verwendung von Boronsäuren als Rezeptoren für Saccharide. Die Bildung der Boronsäureester aus der trigonalen Konfiguration ist unter physiologischen Bedingungen langsam, eine Aminogruppe in geeigneter Position begünstigt jedoch die tetragonale Konfiguration des Bors und beschleunigt dadurch den Ligandenaustausch und die Esterbildung.[314–315] Ein erster Fluoreszenzsensor zum Nachweis von Sacchariden wurde 1994 von James *et al.* durch Kombination einer *o*-Aminomethylphenylboronsäure mit einem Anthracenchromophor entwickelt (Schema 2.34).[316] Diese und andere Monoboronsäuren besitzen eine Selektivität für Fructose gegenüber Glucose, da die syn-periplanare Position der 2,3-Hydroxygruppen in der β-D-Fructofuranose eine Bildung des cyclischen Esters begünstigt.[317]



Schema 2.34. Fluoreszenzsensor für den Nachweis von Sacchariden auf Basis einer Boronsäure von James *et al.* [316] Die Bildungskonstanten K_a wurden bei pH 7.77 in MeOH/H_2O = 1:2 gemessen ($c_{\mathbf{182}}$ = 10 µM).[318]

In Vorarbeiten wurde durch L. Wenskowsky das boronierte Sulfasalazinderivat **184a** synthetisiert, das eine außergewöhnliche Selbstorganisation zum makrozyklischen Dimer **Bis-184a** zeigte. Dies wurde zuerst massenspektrometrisch beobachtet und dann durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Schema 2.35).

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Eigenschaften von Verbindung **184a** und Derivaten derselben, speziell in Bezug auf das Dimerisierungsgleichgewicht, untersucht werden. Dafür sollte die Syntheseroute von L. Wenskowsky[319] reproduziert werden und zusätzlich verschiedene Derivate hergestellt werden. Die Änderung der optischen Eigenschaften bei der Dimerisierung sollten durch Absorptionsspektroskopie untersucht werden. Die Bestimmung der Bildungskonstante K_a des Dimers bei verschiedenen Bedingungen könnte



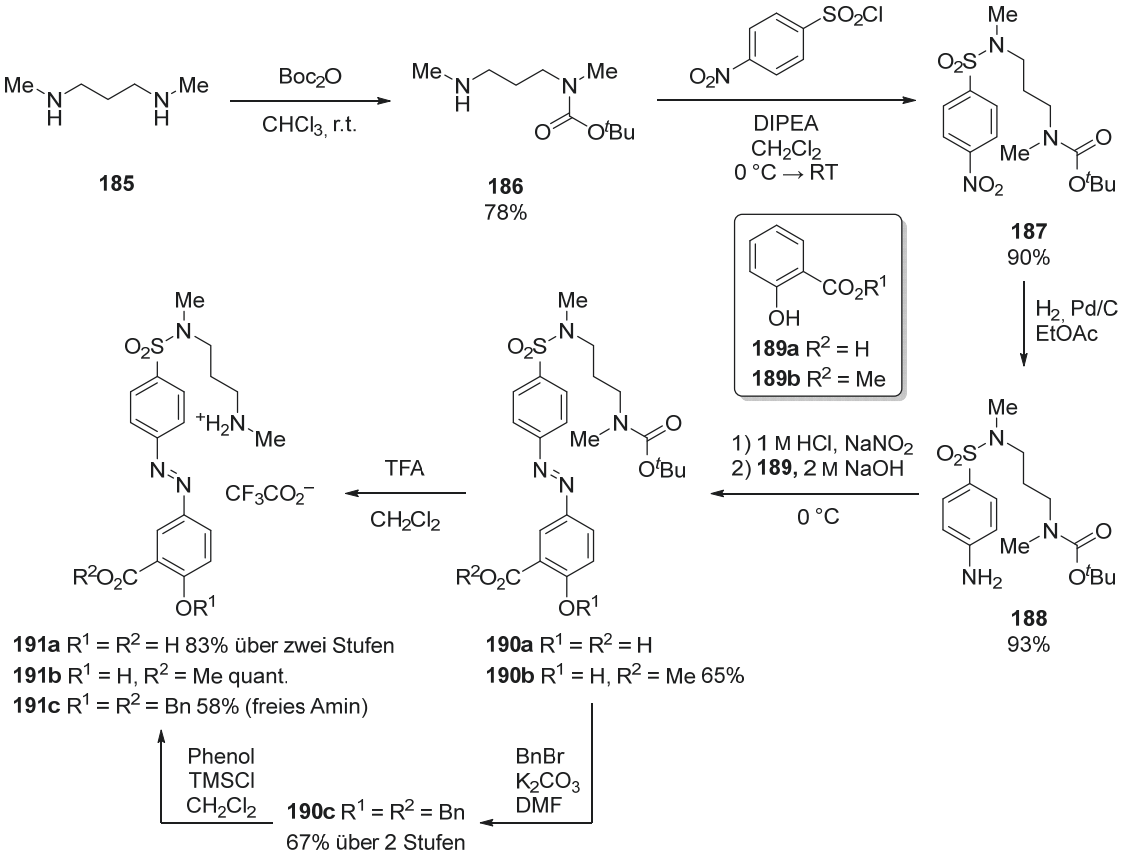
Schema 2.35. Dimerisierung von **184a** und aus Einkristallröntgenbeugung bestimmte molekulare Struktur des Dimers **Bis-184a**·2 MeOH. Die Kristallstrukturanalyse wurde aus Vorarbeiten von L. Wenskowsky erhalten.

bei geeigneter Änderung der Absorptionsspektren mittels UV-Vis-Spektroskopie erfolgen, alternativ ist auch eine Bestimmung mithilfe von beispielsweise NMR-spektroskopischen Experimenten möglich. Eine Beeinflussung des Gleichgewichts durch Polyole, speziell Glucose, wurde bereits durch L. Wenskowsky beobachtet und sollte erneut untersucht und quantifiziert werden. Aufgrund der Struktur des Dimers wäre eine Stabilisierung die eine Host-Guest-Interaktion mit Metallkationen wie Mg^{2+}, Ca^{2+}, Zn^{2+} oder Fe^{2+} möglich und sollte ebenfalls untersucht werden.[320–322] Neben den spektroskopischen Methoden sollten die kinetischen und thermodynamischen Parameter des Dimerisierungsgleichgewicht mithilfe der SwitchSense-Technologie[323] und isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) untersucht werden.

Eine Beeinflussung des Dimerisierungsgleichgewichts, speziell durch Glucose, könnte für pharmazeutische Anwendungen von Interesse sein. Durch Konjugation mit antidiabetischen Wirkstoffen wie Insulin könnte eine blutzuckerabhängige Freisetzung der aktiven Monomere aus dem Dimer und höheren Oligomeren erreicht werden. Die Sulfasalazineinheiten könnten dann durch die Albuminbindung zu einer Halbwertszeitverlängerung beitragen.

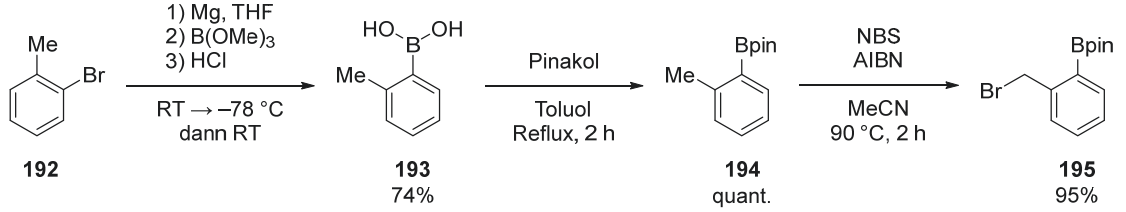
2.2.2 Synthese der Boronsäuren

Die Synthese von **184a** erfolgte ausgehend von N^1,N^3-Dimethylpropan-1,3-diamin (**185**) in sechs Stufen, wie bereits von L. Wenskowsky beschrieben (Schema 2.36).[319] Mit einem Überschuss an Amin **185** (5 Äq) wurde das mono-Boc-geschützte **186** erhalten, welches zum Nitrosulfonamid **187** umgesetzt wurde. Die Hydrierung in Ethylacetat ergab das Aminosulfonamid **188**. Nach Diazotierung und Azokupplung mit Salicylsäure **189a** wurde das Boc-Sulfasalazinderivat **190a** erhalten, aus dem nach Deblockierung mit TFA das Aminiumsalz **191a** erhalten wurde. Die Diazotierung wurde in 1 M HCl_{aq} durchgeführt, um ein vorzeitiges Abspalten der Boc-Gruppe zu verhindern.

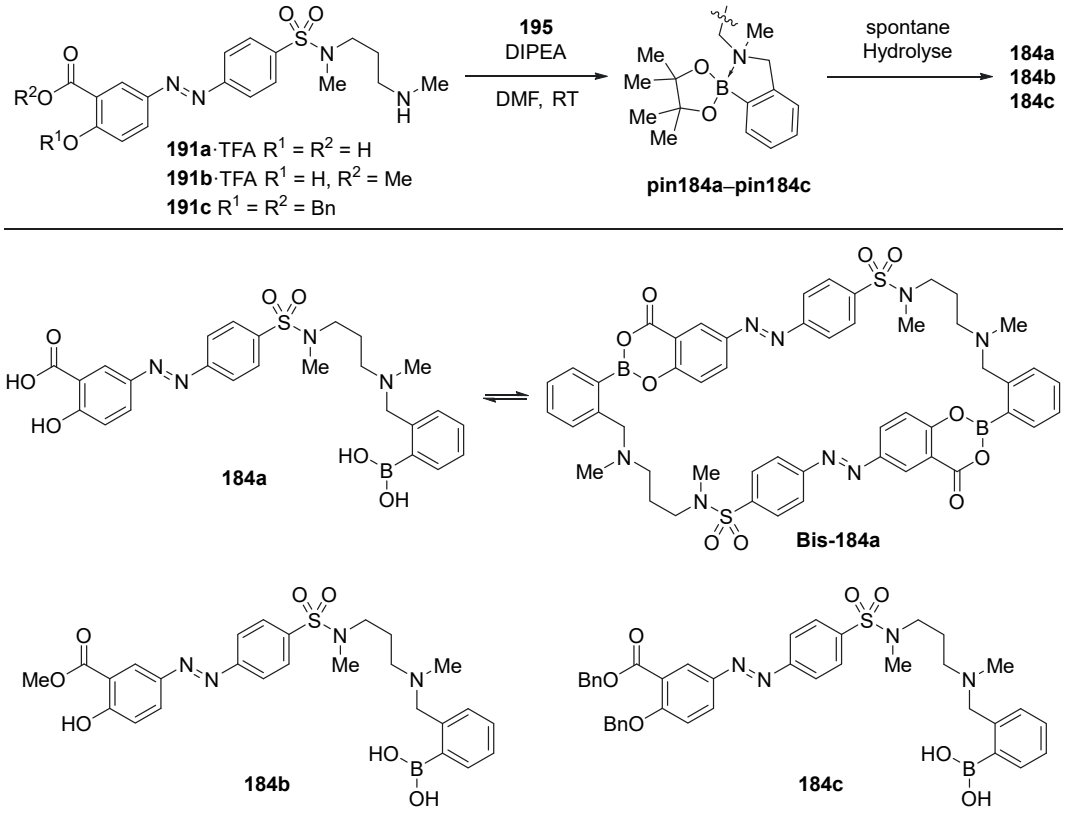


Schema 2.36. Synthese der Sulfasalazinderivate **191a–c** ausgehend von Amin **185**.

Im letzten Schritt der Synthese wurde das Ammoniumsalz **191a** mit dem Benzylbromid **195** umgesetzt, das zuvor in drei Stufen aus 2-Bromtoluol (**192**) erhalten wurde (Schema 2.37).



Schema 2.37. Synthese von (2-(Brommethyl)phenyl)boronsäurepinakolester (**195**) in drei Stufen.

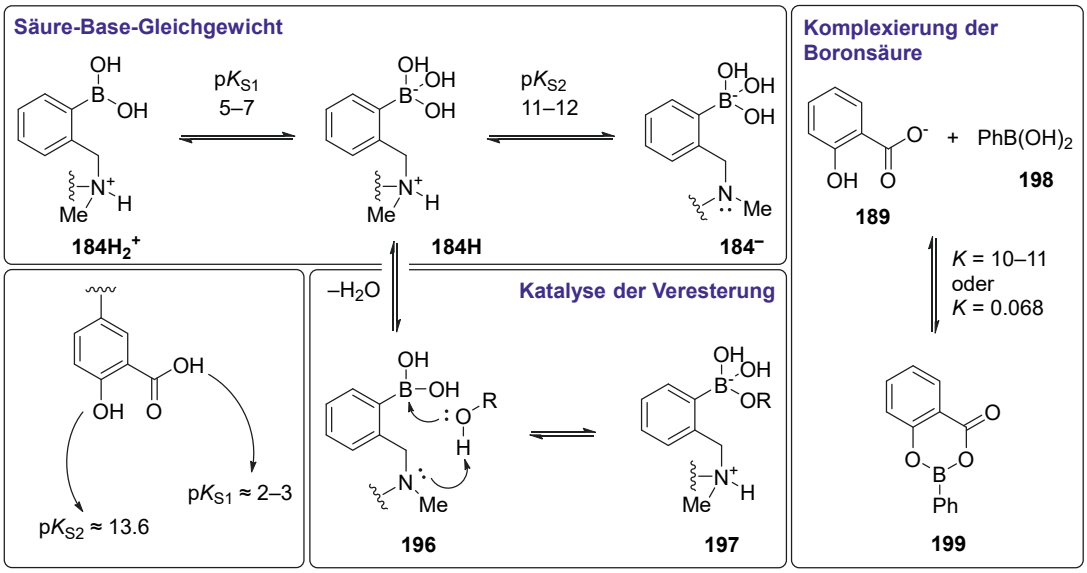


Schema 2.38. Nukleophile Substitution der Amine **191a–191c** mit Benzylbromid **195** zu den Boronsäuren **184** und vereinfachte Darstellung der Dimerisierung von **184a**.

Die nukleophile Substitution erfolgte durch Rühren in DMF bei Raumtemperatur unter Zusatz von DIPEA als Base. Bereits während der wässrigen Aufarbeitung kommt es hierbei zur Spaltung des Pinakolesters **pin184a** (Schema 2.38). Dies ist überraschend, da Pinakolatoboronate aufgrund der sterischen Abschirmung durch die Methylgruppen nur langsam hydrolysieren[324] und das Gleichgewicht auch in Gegenwart von Wasser in der Regel auf der Seite des Esters liegt.[325–326] Eine Spaltung der Pinakolester zur freien Boronsäure ist normalerweise nur durch Umesterung mit beispielweise Diethanolamin und anschließender saurer Hydrolyse[327], oder durch einen Überschuss einer zweiten Boronsäure (z. B. Methyl-[328] oder Phenylboronsäure)[329] möglich. Andere Methoden erfordern harsche Bedingungen, wie die Transborylierung mit Bortrichlorid[330–332] oder Bortribromid,[333] die reduktive Spaltung mit Lithiumaluminiumhydrid zum Boran und anschließender Oxidation,[334–335] die oxidative Spaltung mit Natriumperiodat,[336–337] oder Hydrolyse mit Kaliumhydrogendifluorid über Kaliumtrifluorboronate.[338–340] Die *o*-Aminomethylgruppe ist für ihre aktivierende Wirkung auf Boronatester in Transmetallierungen bekannt,[341] eine spontane Spaltung von Diolestern findet jedoch nicht statt. So sind viele Beispiele mit der entsprechenden Struktur bekannt, die durch Boronierung von Benzylaminen dargestellt werden können und auch bei Chromatographie auf basischem Aluminiumoxid unter Zusatz von Triethylamin[342–343] oder auf Kieselgel stabil sind (SiO_2, Hexan/EtOAc).[344] Das Vorhandensein der *o*-Aminomethylgruppe kann also nicht alleiniger Grund für die Instabilität des Pinakolesters sein.

Ansyln *et al.* untersuchten eingehend den Einfluss der *o*-Aminomethylgruppe auf eine benachbarte Boronsäure,[315] insbesondere bei der Bildung von Boronatestern. Dabei beobachteten sie eine Beschleunigung der Bindung von Zuckern, wie beispielsweise Fructose.[345] Zurückzuführend ist dies auf den Einfluss des Stickstoffatoms; im protischen Medium erleichtert die Aminogruppe eine Lösungsmittelinsertion zu einer tetraedrischen Konfiguration der Boronsäure, eine B–N-Bindung hat hierbei allenfalls einen untergeordneten Einfluss.[315] Stattdessen verschiebt die Aminomethylgruppe den pK_S-Wert der Boronsäure auf pK_{S1} = 5–7 (pK_S = 9–10 für normale Boronsäuren) und auch eine Deprotonierung der Ammoniumgruppe findet erst bei höheren pH-Werten statt (pK_{S2} = 11–12, Benzylamin pK_S = 9.34)[304] (Schema 2.39). Dies gilt sowohl für die freie Boronsäure, als auch für die Boronatester.[315] Dies, in Verbindung mit der Salicylgruppierung, könnte zur schnellen Spaltung des Esters unter Bildung der Boronsäure-Salicylat-Komplexes führen, der dann neben dem gewünschten cyclischen Dimer **Bis-184a** auch zu undefinierten polymeren Produkten führt. Für die Bildung des Komplexes zwischen Borsäure und Salicylat in wässriger Lösung (pH = 5.34) wurde von Queen eine Bildungskonstante K = 10.1–11.3 ermittelt,[346] so dass davon ausgegangen werden kann, dass das Gleichgewicht auf der Seite des Komplexes liegt. Pizer *et al.* geben als Bildungskonstante für die Komplexierung von Phenylboronsäure durch Salicylsäure dagegen einen Wert von K = 0.068 und für Borsäure und Salicylsäure K = 0.011 an. Dabei gehen sie auch auf den von Queen ermittelten Wert ein und bezeichnen ihn als fehlerhaft.[347] Daraus würde sich ein Gleichgewicht auf Seite der freien Boronsäure ergeben (Schema 2.39). Mit zunehmender Säurestärke sowohl der Boronsäure als auch der Salicylsäure wurde eine Zunahme der Komplexstabilität beobachtet. Im System *m*-Nitrophenylboronsäure/Salicylsäure (pK_S = 6.96) wurde K = 1.1 beobachtet.[347] Aufgrund der erhöhten Acidität der Boronsäure in **184** durch den *o*-Aminomethyl-Effekt und die Azo-Substitution der Salicylsäure, die vermutlich ebenfalls zu einer erhöhten Acidität führt, kann von einem stabilisierten Komplex ausgegangen werden, wobei eine genaue Vorhersage der Gleichgewichtslage schwierig ist.

Die Instabilität des Pinakolesters in Boronsäure **184** könnte also auf eine Kombination aus der aktivierenden Wirkung der *o*-Aminomethylgruppe und der komplexierenden Wirkung der Salicylsäure zurückzuführen sein. Eine Reinigung des Produkts könnte somit nur als freie Boronsäure erfolgen. Aufgrund der verschiedenen Aciditäten der funktionellen Gruppen war eine Vorhersage des Protonierungsgrads und damit der Erhalt einer ungeladenen Spezies schwierig. Dies erschwerte die Extraktion in ein organisches Lösungsmittel. Nach einer Reihe von Waschschritten wurde versucht, das weitgehend unlösliche Produkt chromatographisch zu reinigen. Auf Kieselgel, borsäureimprägniertem Kieselgel[348] und C_{18}-Kieselgel wurde irreversible Adsorption beobachtet, die wahrscheinlich auf die freie Boronsäure zurückzuführen ist und die chromatographische Reinigung unter diesen Bedingungen unmöglich machte.



Schema 2.39. Strukturen von *o*-Aminomethylphenylboronsäuren in unterschiedlichen Protonierungsstufen und Mechanismus der katalytischen Wirkung der Aminogruppe bei Veresterung der Boronsäure nach Sun *et al.*[315] Gegeben sind auch die ungefähren pK_S-Werte der verschiedenen acidischen Protonen in Boronsäure **184**. Geschätzt aus den Werten für Salicylsäure[304] und 5-Nitrosalicylsäure.[349] Die Komplexierung von Phenylboronsäure durch Salicylat wurde von Queen[346] und Pizer *et al.*[347] mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht.

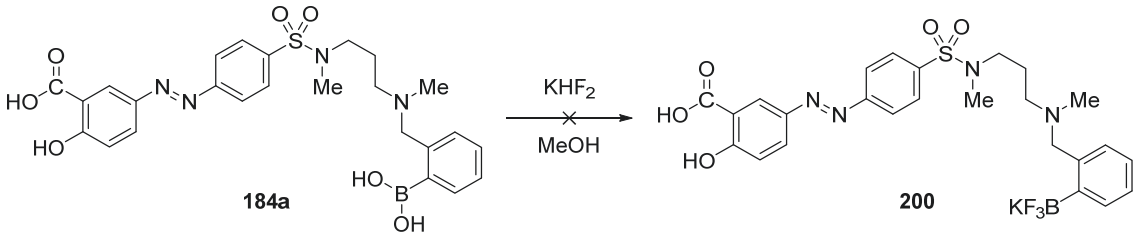
Da die Probleme bei der Aufarbeitung und Reinigung von Boronsäure **184a** auch auf die Salicylsäure zurückgeführt wurden, sollten die geschützten Derivate **184b** und **184c** hergestellt werden. Anschließend sollte die Salicylsäure freigesetzt werden, um **184a** zu erhalten. Dazu wurde die Azokupplung von **188** mit Methylsalicylat (**189b**) durchgeführt und nach Entfernen der Boc-Gruppe **191b** erhalten. **191c** wurde durch Benzylierung des Boc-Amins **190a** und Deblockieren mit Phenol/TMSCl erhalten (Schema 2.36). Beide Amine wurden dann äquivalent zu **191a** mit **195** umgesetzt (Schema 2.38).

Für **184b** war eine Extraktion mit EtOAc im Sauren möglich und es konnte ein NMR-Spektrum des Rohprodukts aufgenommen werden. In großen Teilen wurde der intakte Pinakolester **pin184b** erhalten, allerdings konnte eine partielle oxidative Deboronierung zum Phenol beobachtet werden. Massenspektrometrisch wurden sowohl Pinakolester als auch freie Boronsäure und Phenol detektiert. Die Reinigung wurde erneut chromatographisch versucht und während dünnschichtchromatographische Versuche auf AlO_x-Platten erfolgversprechend erschienen, war eine präparative Chromatographie nicht erfolgreich. RP-Chromatographie scheiterte an der Überadsorption des Produkts an das Säulenmaterial und die Elution mit MeOH/$NH_{3(aq)}$ führte zur Zersetzung des Produkts.

Für das dibenzylierte **184c** konnte eine Extraktion der Reaktionslösung mit Dichlormethan im Basischen durchgeführt werden. Während der Extraktion und der Waschschritte wurde auch hier der Pinakolester gespalten und es konnte nur noch die freie Boronsäure beobachtet werden. Zur Reinigung sollte durch Zugabe von Diethanolamin der Diethanolaminboronat-Komplex gebildet werden,[324, 350–352] es bildete sich (möglicherweise aus sterischen Gründen)[352] jedoch nicht das gewünschte Produkt. Auch

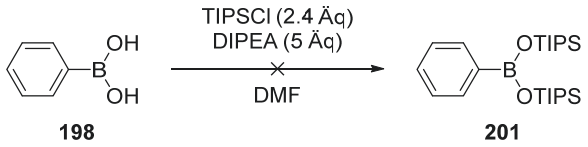
ein Phase-Switch-Ansatz mit Sorbitol war nicht erfolgreich, es bildete sich kein wasserlöslicher Komplex.[353] Daher wurde erneut eine chromatographische Reinigung versucht. Auf neutralem AlO_x konnte das Produkt mit CH_2Cl_2/MeOH eluiert werden, NMR-Spektroskopie zeigte jedoch auch hier eine partielle oxidative Deboronierung zum Phenol. Als stationäre Phase für die Chromatographie von **184a–184c** wurde schließlich noch Cellulose verwendet. Mit Cyclohexan/EtOAc als Laufmittel konnte eine Trennung erreicht werden, massenspektrometrisch wurde nach der Chromatographie jedoch nur noch das Phenol als Produkt oxidativer Deboronierung beobachtet. Für den Methylester **184b** wurde daraufhin eine Stabilitätsuntersuchung durchgeführt. Während einfaches Lösen in Chloroform und „Chromatographie" über Kieselgur nicht zu einer Oxidation führten, wurde nach der Passage über Cellulose nur noch das Phenol beobachtet. Auch die Zugabe von Ethanthiol zum Laufmittel als Scavenger für reaktive Sauerstoffspezies[354] oder ein Zusatz von Ascorbinsäure zur stationären Phase[355] konnte die Oxidation nicht verhindern.

Die Reaktion mit Kaliumhydrogendifluorid zum Kaliumtrifluoridoborat wurde mit **184a** in Methanol durchgeführt,[356–357] jedoch konnte das Trifluoridoborat weder massenspektrometrisch nachgewiesen noch isoliert werden.



Schema 2.40. Reaktion der Boronsäure **184a** zum Kaliumtrifluoridoborat **200**.

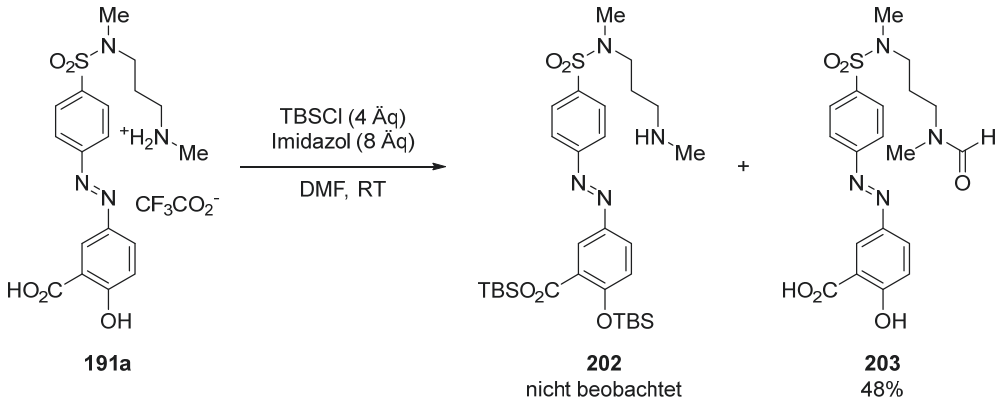
Eine Schutzgruppenoperation der Boronsäure zur Bis(silyl)boronsäure[358] wurde mit Phenylboronsäure getestet, es konnte jedoch kein Produkt isoliert werden (Schema 2.41).



Schema 2.41. Versuch zur Silylierung von Phenylboronsäure (**198**).

Eine Silylierung der Salicylsäure in **191a** lieferte anstelle des gewünschten Produkts **202** die formylierte Verbindung **203** in 48% Ausbeute (Schema 2.42).[359]

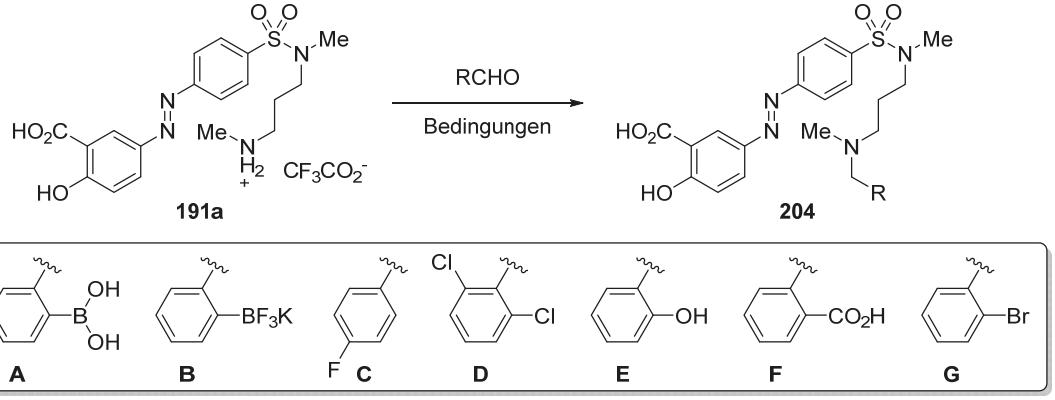
Als Alternative zur nucleophilen Substitution wurde die reduktive Aminierung zur Einführung der Boronsäure in Verbindung **191a** getestet. Die Synthese von *o*-Aminomethylphenylboronsäuren ist in der Literatur[360] durch reduktive Aminierung mit 2-Formylboronsäure mit Natriumborhydrid in Ethanol bei –10 °C beschrieben, jedoch wurde unter diesen Bedingungen keine Produktbildung beobachtet (Tabelle 2.15, Eintrag 1).



Schema 2.42. Versuch zur Silylierung der Salicylsäure in **191a**.

Weder bei Verwendung von Natriumtris(acetoxy)borhydrid oder Boran-Pyridin-Komplex als Reduktionsmittel, noch bei der Verwendung des Trifluoridoboronats **B** anstelle der 2-Formylphenylboronsäure **A** konnte das gewünschte Produkt detektiert werden

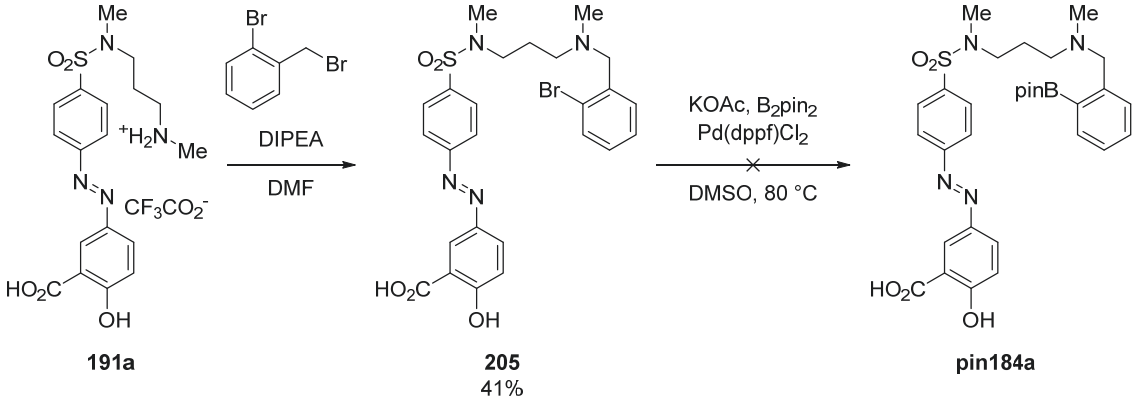
Tabelle 2.15. Versuche zur reduktiven Aminierung von **185a**.



Eintrag	Aldehyd	Reduktionsmittel	Additive	Lsm., Temperatur	Produktbildung
1	**A**	$NaBH_4$	–	MeOH, –10 °C	–
2	**A**	$NaBH(OAc)_3$	AcOH, $MgSO_4$	MeCN, RT	–
3	**A**	$Pyr{\cdot}BH_3$	–	MeOH, RT	–
4	**B**	$NaBH(OAc)_3$	MS 3 Å	EtOH, RT	–
5	**B**	$Pyr{\cdot}BH_3$	KHF_2	MeOH, RT	–
6	**C**	$Pyr{\cdot}BH_3$	–	MeOH, RT	+
7	**D**	$Pyr{\cdot}BH_3$	–	MeOH, RT	+
8	**E**	$Pyr{\cdot}BH_3$	–	MeOH, RT	–
9	**F**	$Pyr{\cdot}BH_3$	–	MeOH, RT	0
10	**G**	$Pyr{\cdot}BH_3$	–	MeOH, RT	+

(Eintrag 2+3). Eine qualitative Untersuchung mit verschiedenen Benzaldehyden (**C–G**) zeigte die generelle Funktionalität der Methode. Mit den erforderlichen boronierten Benzaldehyden (**A**, **B**) konnte die Reaktion jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden.

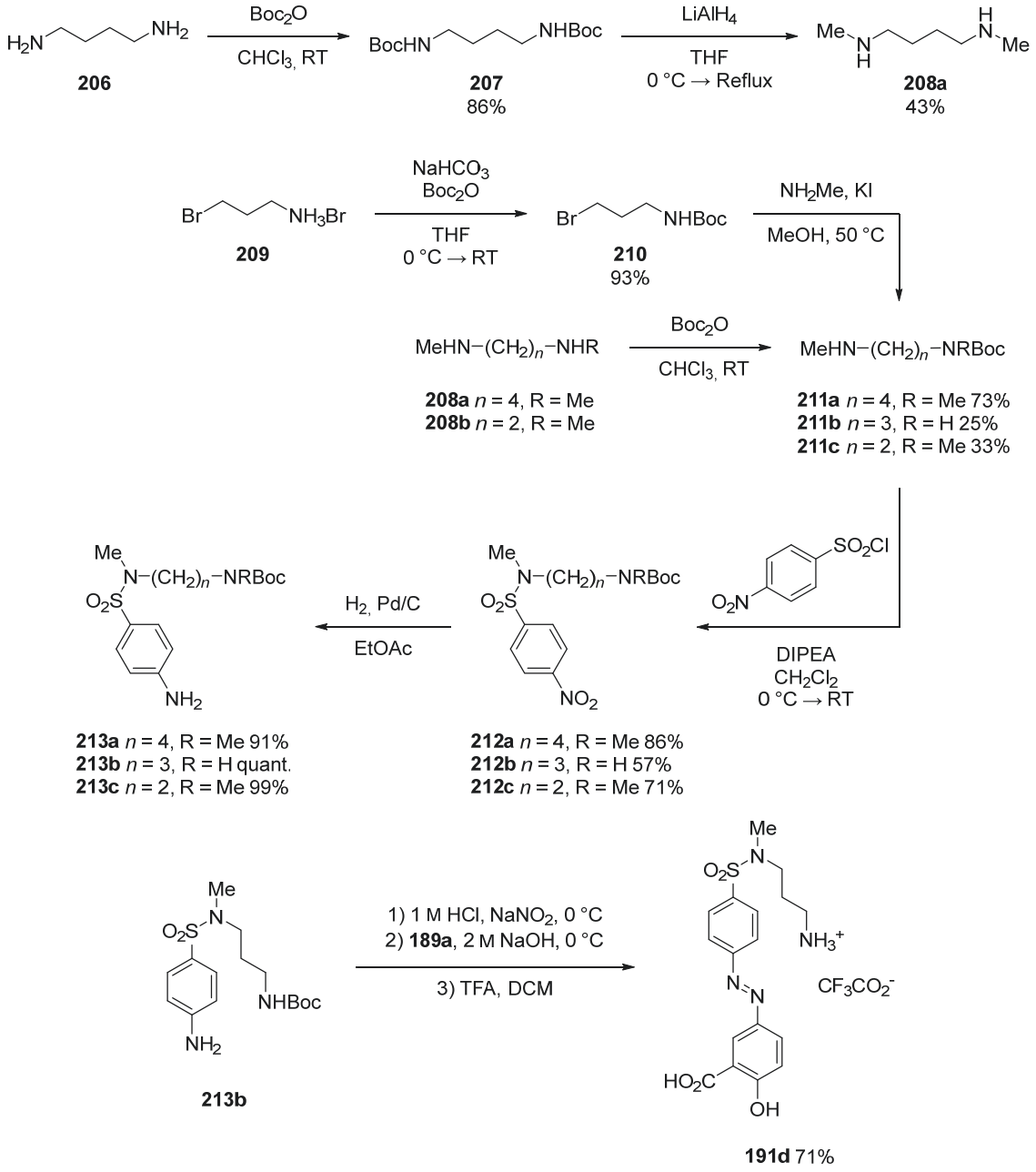
Zuletzt wurde als weitere alternative Route zur Synthese von **184a** die Alkylierung von **191a** mit *o*-Brombenzylbromid durchgeführt und das erhaltene **205** dann palladiumkatalysiert mit B_2pin_2 umgesetzt, um die Boronsäure zu installieren (Schema 2.43). Die Miyaura-Boronierung war jedoch nicht erfolgreich, stattdessen kam es zu einem Bleichen des Chromophors und somit zu einer Reaktion der Azo-Gruppe. Daher wurde diese Route nicht weiterverfolgt.



Schema 2.43. Alkylierung von **191a** zum bromierten **205** und Versuch der anschließenden Boronierung.

Während der verschiedenen Versuche zur Isolierung von **184a** wurden drei verschiedene Derivate des Amins **188** synthetisiert, die nach Azokupplung zu Derivaten von **184a** umgesetzt hätten werden sollen (Schema 2.44). Aufgrund der Probleme bei der Isolierung von **184a** wurden die Stufen zu den entsprechenden Boronsäurederivate allerdings nicht mehr durchgeführt. Die monogeschützten Boc-Amine **213a–c** wurden nach literaturbekannten Routen synthetisiert und anschließend analog zu Verbindung **186** mit 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid umgesetzt und zum Amin hydriert.

Die weitere Synthese zur Boronsäure wurde nicht mehr durchgeführt, da sich **184a–184c** nicht ohne Zersetzung isolieren ließen.



Schema 2.44. Synthese der Derivate **213a–c** & **191d**.

2.2.3 Zusammenfassung und Ausblick

Die Synthese von **184a** konnte bis auf den letzten Schritt reproduziert werden, eine Reinigung des Rohprodukts der Alkylierung gelang jedoch nicht, da stets eine partielle Zersetzung, beispielsweise unter Bildung des Phenols durch oxidative Deboronierung stattfand. Das Produkt, sowie das Dimer **Bis-184a** konnten lediglich massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Eine spontane Spaltung des Pinakolesters wurde wie bereits von L. Wenskowsky beobachtet und führte zur freien Boronsäure. Da vermutet wurde, dass eine Reinigung des Boronsäureesters erfolgversprechender wäre und die Spaltung auf die Anwesenheit der freien Salicylsäure zurückgeführt wurde, wurden die geschützten Derivate **184b** und **184c** synthetisiert. Die Vermutung bestätigte sich

jedoch nicht, auch die Derivate konnten nicht als stabiles Pinakolatoboronat isoliert werden. Auch die Verbindungen **184b** und **184c** zeigten die die bereits bei **184a** beobachtete Zersetzung zum Phenol und konnten nicht erfolgreich gereinigt werden. Schon L. Wenskowsky beobachtete in ihren Versuchen eine oxidative Deboronierung von **184a**.[361] Alternative Synthesemethoden, beispielsweise über eine reduktive Aminierung, waren ebenfalls nicht erfolgreich.

Da **184a** nicht in reiner Form erhalten wurde, konnten weder eine Charakterisierung noch Folgeversuche durchgeführt werden.

2.3 Albuminbindung von Sulfasalazinderivaten und Exendin-4-Konjugaten

Dieses Projekt wurde in Kooperation mit Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, teilweise im Industriepark Frankfurt Höchst unter Betreuung durch [redacted], durchgeführt.

2.3.1 Zielsetzung

Hauptziel dieses Projekts war die Erstellung einer Struktur-Wirkungs-Beziehung auf Basis der Albuminbinder Sulfasalazin (**SS**) und Balsalazid (**BS**). Diese binden an humanem Serumalbumin (HSA) in der gleichen Bindungsstelle wie Myristinsäure.[361–362] Auf Basis der Vorarbeiten durch L. Wenskowsky[361] soll hierbei durch strukturelle Veränderungen untersucht werden, welche funktionellen Gruppen die Bindung stabilisieren und welcher räumliche Anspruch für die Bindung in der Bindungstasche notwendig ist und sie begünstigt.

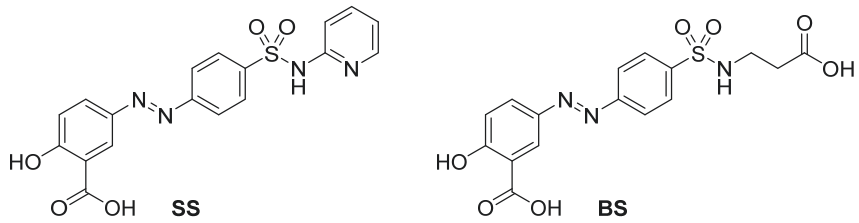


Abbildung 2.38. Strukturen von Sulfasalazin (**SS**) und Balsalazid (**BS**).

Zur Lokalisierung der Bindungsstelle(n) kleiner Moleküle an HSA wurde durch Wenskowsky *et al.* ein trichromatisches Kompetitionsassay entwickelt.[362] Die Verwendung von drei Farbstoffen mit orthogonalen Anregungs- und Emissionswellenlängen ermöglicht die gleichzeitige Beobachtung der drei Bindungsstellen, in denen die jeweiligen Farbstoffe binden. Eine Verdrängung der Farbstoffe resultiert in einer Verringerung der Fluoreszenzintensität und ermöglicht durch die konzentrationsabhängige Änderung des Fluoreszenzsignals eine Bestimmung der Dissoziationskonstante des zugegebenen Kompetitors. Auch ein Bindungsevent, das nicht zu einer Verdrängung eines Farbstoffs führt, kann eine Fluoreszenzänderung erzeugen und aufgrund dessen beobachtet werden.[363] Wenskowsky *et al.* verwenden als Farbstoffe für die Sudlow-Site I (Warfarin-Bindungsstelle, Drug-Site I) das Hydroxywarfarin **4OH-War**, für die Sudlow-Site II (Ibuprofen-Bindungsstelle, Drug-Site II) das BODIPY-Derivat **4DM-BODIPY** und die NBD-gelabelte C_{12}-Fettsäure **NBDC12** als Farbstoff für die hochaffine Fettsäure-Site in der Nähe der Sudlow-Site I.[124] Dieses Kompetitionsassay sollte auch zur Untersuchung der Sulfasalazinanaloga verwendet werden, weshalb in einem ersten Schritt die Farbstoffe synthetisiert und ihr Bindungsverhalten an HSA validiert werden sollte.

Rohacova *et al.*[364] beschrieben 2010 NBD-markierte Cholsäuren als fluoreszente Sudlow I-Binder. Dabei zeigte **NBDChA** bei der Bindung an HSA eine besonders starke

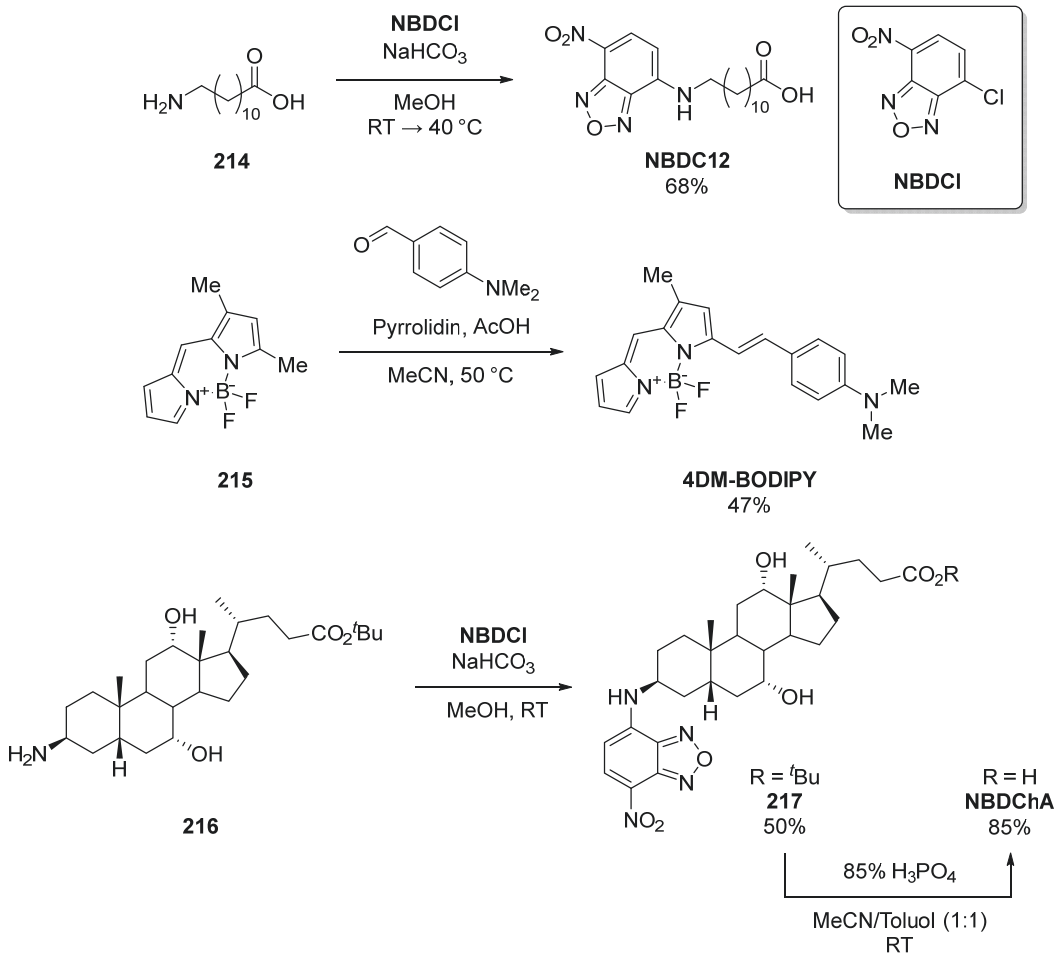
Fluoreszenzverstärkung und eine Dissoziationskonstante im Bereich der oben genannten Farbstoffe (20.1 µM, 23.1 µM),[364] weshalb es als Alternative zu **4OH-War** untersucht werden sollte.

L. Wenskowsky konzentrierte sich in ihren Arbeiten an Sulfasalazin (**SS**) hauptsächlich auf eine Modifikation der Aminokomponente des Sulfonamids sowie Änderungen der Salicylsäuregruppierung.[319] Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher eine Substitution der Azo-Gruppe im Vordergrund stehen und deren Einfluss auf die Bindung untersucht werden. Daneben wurden mithilfe einer Nearest Neighbor-Suche Strukturanaloga von **SS** in der Moleküldatenbank von Sanofi ausgewählt und ebenfalls im Kompetitionsassay auf eine HSA-Bindung hin untersucht.

In einem letzten Projekt sollten die Bindungseigenschaften mehrerer Albuminbinder und Binder-Exendinkonjugate aus einem Projekt von Sanofi mithilfe des Kompetitionsassays und speziell die Bindungskinetik mithilfe der SwitchSense-Technologie untersucht werden.

2.3.2 Validierung des Kompetitionsassays

2.3.2.1 Synthese der Fluorophore



Schema 2.45. Synthese der Farbstoffe **NBDC12**, **4DM-BODIPY** und **NBDChA** aus den entsprechenden Präkursoren.

Die für die Kompetitionsassay notwendigen fluoreszenten Liganden wurden in kurzen Reaktionssequenzen synthetisiert. **4OH-War** war in ausreichender Menge vorhanden und musste nicht hergestellt werden. Die Synthesen der Farbstoffe sind in Schema 2.45 zusammengefasst. **NBDC12** wurde aus 12-Aminolaurinsäure (**214**) und **NBDCl** erhalten. **NBDChA** wurde äquivalent aus 3β-Aminocholsäure-*tert*-butylester (**216**) und **NBDCl** mit anschließender Esterspaltung unter Phosphorsäurekatalyse hergestellt. **4DM-BODIPY** wurde aus dem asymmetrischen BODIPY-Präkursor **215** durch Kondensation mit 4-(Dimethylamino)benzaldehyd synthetisiert.

2.3.2.2 Bindung der Fluorophore an HSA

Wie bereits in den Vorarbeiten durch L. Wenskowsky geschehen, wurde eine Sättigungstitration der Farbstoffe an HSA durchgeführt. Hierfür wurden steigende Konzentrationen des Farbstoffs zu drei verschiedenen HSA-Konzentrationen (6.25 µM, 12.5 µM, 25 µM) gegeben und die Fluoreszenzintensität der Farbstoffe gemessen. Die verwendeten Anregungs- und Emissionswellenlängen sind in Tabelle 2.16 zusammengefasst.

Tabelle 2.16. Anregungs- und Emissionswellenlängen der in Fluoreszenzassays verwendeten Farbstoffe.

Farbstoff	λ_{ex} (nm)	λ_{em} (nm)
NBDC12	435	535
NBDChA	435	535
4OH-Warfarin	330	379
4DM-BODIPY	615	690

Um die Dissoziationskonstanten (K_d-Wert) einer solchen Protein-Ligand-Interaktion zu bestimmen, macht man sich zu Nutze, dass der K_d genau dieser Liganden-Konzentration entspricht, bei der die Hälfte der Bindungstellen am Protein besetzt ist und damit die Hälfte der Signalintensität erreicht ist. Das Bindungsgleichgewicht wird bei der Bindung eines Liganden an einer Bindungsstelle durch eine gleichseitige Hyperbel in der Form von Gleichung 20 beschrieben.

$$F.I. = \text{F. I.}_{max} \frac{c}{K_d + c} + F.I._{Start} \qquad \text{Gleichung 20}$$

F.I.: Fluoreszenzintensität (Abhängige Variable)
c: (freie) Konzentration des Liganden (unabhängige Variable)
K_d: Dissoziationskonstante
$F.I._{max}$: maximale Fluoreszenzintensität
$F.I._{Start}$: Fluoreszenzintensität bei c = 0

Die Sättigungskurven der Farbstoffe und Fits nach Gleichung 20 sind in Abbildung 2.39 gezeigt. Die erhaltenen K_d-Werte sind in Tabelle 2.17 zusammengefasst. Die erhaltenen K_d-Werte der Farbstoffe liegen in der Größenordnung der verwendeten HSA-Konzentration und Gleichung 20 gilt nur, wenn die Konzentration an freiem Liganden c näherungsweise der Gesamtkonzentration c_{ges} entspricht. Dies wäre gegeben, wenn die HSA-Konzentration

deutlich niedriger als der K_d-Wert wäre (Bindungs-Regime, $\sim K_d \geq 10 c_{HSA}$). Da die K_d-Werte der Farbstoffe in der Größenordung der HSA-Konzentration liegen (Zwischen-Regime), sollte hier die komplexere quadratische Gleichung 21 verwendet werden,[365] welche zusätzlich zur Ligandenkonzentration c_L auch die HSA-Konzentration c_{HSA} berücksichtigt.

$$\text{F. I.} = \text{F. I.}_{max} \frac{(c_L + c_{HSA} + K_d) - \sqrt{(c_L + c_{HSA} + K_d)^2 - 4\, c_L\, c_{HSA}}}{2\, c_{HSA}} + F.I._{Start} \qquad \text{Gleichung 21}$$

c_L: Konzentration des Liganden (unabhängige Variable) c_{HSA}: Protein(HSA)-Konzentration

Tabelle 2.17. K_d-Werte der HSA-bindenden Farbstoffe aus Sättigungstitration.

	c_{HSA} (µM)	**NBDC12**	**4OH-War**	**NBDChA**	**4DM-BODIPY**
Gleichung 20	6.25	19.8±1.5	21.9±0.9	14.9±2.6	11.5±2.0
	12.5	21.2±2.1	23.0±2.0	13.8±2.1	17.4±2.5
	25.0	27.5±2.9	25.1±3.8	13.4±2.4	28.7±3.9
Gleichung 21	6.25	13.8±2.2	13.2±1.0	9.7±1.6	6.1±0.7
	12.5	12.5±1.7	13.8±1.1	8.5±1.5	11.7±0.3
	25.0	18.0±2.0	15.5±2.5	8.5±1.4	18.6±2.5

Um den Einfluss der unterschiedlichen Berechnungsmethoden einschätzen zu können, wurden die erhaltenen Werte verglichen. Die nach Gleichung 21 bestimmten K_d-Werte liegen niedriger als die mit Gleichung 20 bestimmten Werte und deuten damit auf eine höhere Affinität der Farbstoffe an HSA hin. Für **NBDC12**, **4OH-War** und **NBDChA** werden unabhängig von der HSA-Konzentration ähnliche Werte gefunden, nur für **4DM-BODIPY** unterscheiden sich die gefundenen K_d-Werte bei 6.25 µM und 25 µM HSA um den Faktor drei. Der Grund für diese Diskrepanz ist unbekannt, ebenso wie die Ursache für die abnehmende Fluoreszenzintensität bei hohen Fluorophorkonzentrationen. Es werden jedoch innere Filtereffekte als Grund vermutet, die zu diesen Effekten führen können.[366]

Für **NBDC12** wurden in Vorarbeiten übereinstimmende K_d-Werte gefunden (Lit.: 11.6 µM[367], 12.9 µM[368], 27.4 µM & 21.6 µM[361] Methode: Fluoreszenztitration; 13.8 µM & 32.2 µM[361] Methode: Gleichgewichtsdialyse). Für das Warfarinderivat **4OH-War** wurde durch L. Wenskowsy ein K_d-Wert an HSA von 26.5 µM durch Fluoreszenztitration bestimmt,[361] was höher ist, als der hier bestimmte Wert. Der von L. Wenskowsky ermittelte K_d-Wert von 4.6 µM[361] für **4DM-BODIPY** an HSA liegt unter den hier ermittelten Werten bei 12.5 µM und 25 µM HSA, wobei der bei ermittelte K_d-Wert bei einer HSA-Konzentration von 6.25 µM sehr gut mit dem Literaturwert übereinstimmt. Rohacova *et al.* berechneten für **NBDChA** einen K_d-Wert von 21.9 µM (Absorptionsspektroskopie) bzw. 27.4 µM (Fluoreszenztitration). Der hier bestimmte Wert ist circa um den Faktor drei geringer.[364]

Eine 1:1 Bindungsstöchiometrie der verwendeten Farbstoffe wurde in der Literatur gezeigt und die Experimente wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht wiederholt.[361, 364] In

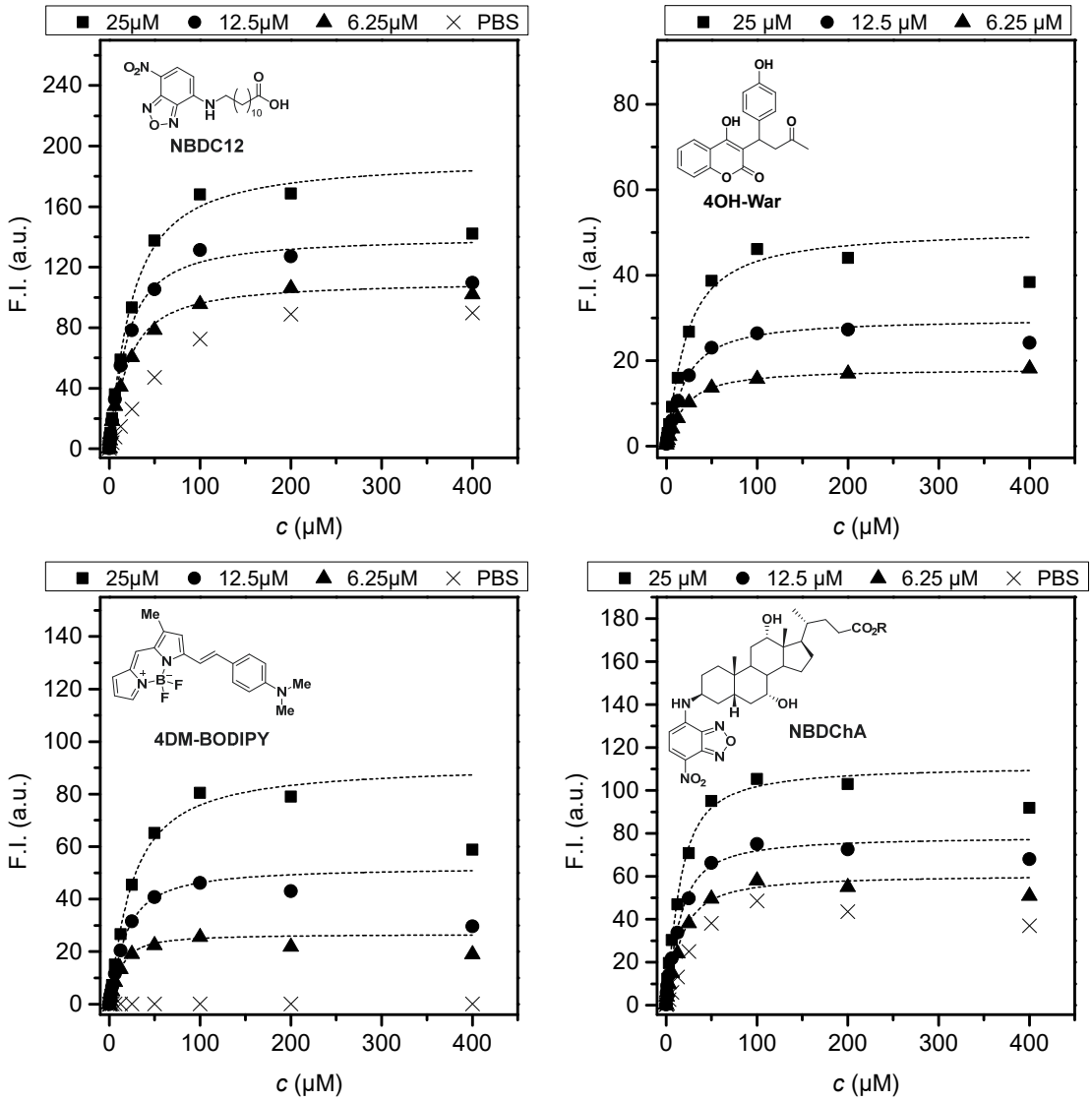


Abbildung 2.39. Sättigungstitration der verwendeten Farbstoffe an HSA zur Bestimmung der Fluoreszenzverstärkung und Dissoziationskonstanten K_d bei verschiedenen HSA-Konzentrationen in PBS-Puffer (25 µM ■, 12.5 µM ●, 6.25 µM ▲) und in reinem PBS-Puffer (×).

Abbildung 2.40 sind für die verwendeten Farbstoffe jeweils Kompetitionsexperimente mit bekannten Kompetitoren gezeigt. Hierbei wurde jeweils eine HSA/Farbstoffmischung einer finalen Konzentration mit steigenden Konzentrationen an Liganden c versetzt. Die erhaltenen Kurven wurden dann mit einem 4-Parameter logistischen Modell (4PL, auch Hill Slope-Modell) gefittet (Gleichung 22).

$$\mathrm{F.I.} = \mathrm{F.I._{min}} \frac{\mathrm{F.I._{max}} - \mathrm{F.I._{min}}}{1 + \left(\frac{c_L}{\mathrm{IC50}}\right)^b} \qquad \text{Gleichung 22}$$

F.I.: Fluoreszenzintensität (Abhängige Variable)
c_L: (freie) Konzentration des Liganden (unabhängige Variable)
IC50: Wendepunkt ≙ 50% Verdrängung
$\mathrm{F.I._{max}}$: maximale Fluoreszenzintensität
$\mathrm{F.I._{min}}$: Fluoreszenzintensität bei $c = 0$
b: Steilheitsmaß

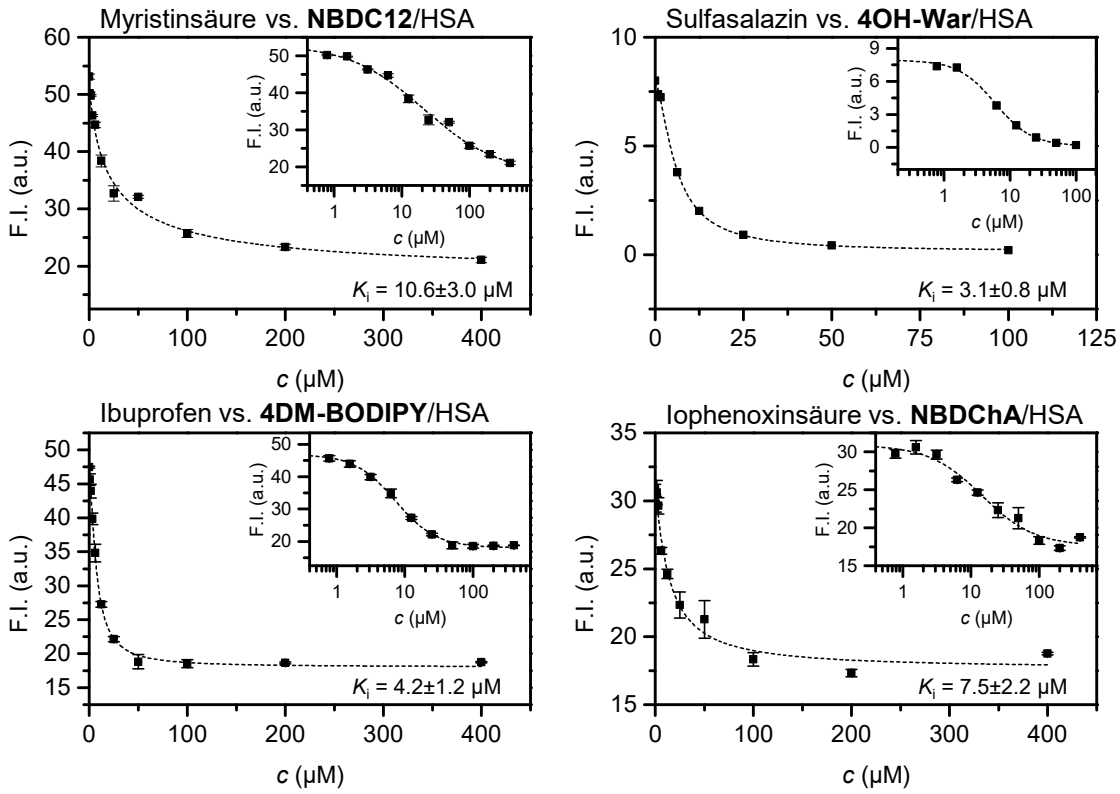


Abbildung 2.40. Beispielhafte Verdrängung der Farbstoffe durch entsprechende Liganden an HSA. **A**: Myristinsäure vs. **NBDC12**. **B**: Sulfasalazin vs. **4OH-War**. **C**: Ibuprofen vs. **4DM-BODIPY**. **D**: Iophenoxinsäure vs. **NBDChA**.

Aus den erhaltenen IC50-Werten, die von den Bedingungen des Assays abhängig sind, kann dann mithilfe der Cheng-Prusoff-Beziehung[369] (Gleichung 23) die Dissoziationskonstante des Kompetitors K_i bestimmt werden.[a]

$$K_i = \frac{IC50}{1 + \frac{c_L^*}{K_d}}$$ Gleichung 23

IC50: Aus Fit bestimmte Halbinhibitionskonzentration
K_d: Dissoziationskonstante des verwendeten Fluorphors c_L*: Konzentration des verwendeten Fluorophors

Zur Berechnung der K_i-Werte nach Gleichung 23 wurden die oben bestimmten K_d-Werte der Fluorophore bei 12.5 µM HSA verwendet. Die erhaltenen Werte sind mit den zuvor durch L. Wenskowsky bestimmten Werten vergleichbar (Iophenoxinsäure (K_i = 12.5 µM, Fluoreszenzkompetition), Myristinsäure (K_d = 0.9 µM, Gleichgewichtsdialyse, K_i = 7.7 µM, Fluoreszenzkompetition), Ibuprofen (K_i = 0.9 µM, Fluoreszenzkompetition)).[361] Relevant für die weiteren Kompetitionsexperimente ist auch die zu erwartende Fluoreszenzverringerung bei der Verdrängung der Farbstoffe, die sich aus Abbildung 2.40 ableiten lässt. Während sich das Fluoreszenzsignal von **4OH-War** nahezu bis auf null verringerte, wurde für die anderen drei Farbstoffe jeweils ungefähr eine Halbierung der

[a] K_d und K_i sind im hier verwendeten Sinne identisch und beschreiben beide die Dissoziationskonstante. Im Folgenden wird K_d verwendet, wenn der Wert direkt aus einem Fit bestimmt wurde und K_i, wenn er aus einem IC50-Wert mit Gleichung 23 berechnet wurde.

Fluoreszenzintensität bei vollständiger Verdrängung beobachtet (**4DM-BODIPY** ~45→20 (ΔI ≈ 25), **NBDChA** ~30→17 (ΔI ≈ 13), **NBDC12** ~50→22 (ΔI ≈ 28)).

Zuletzt wurde der Einfluss des DMSO-Gehalts im Assaypuffer auf die Fluoreszenzintensität der Farbstoff/HSA-Komplexe untersucht, da die Zugabe der Liganden aus DMSO-Lösung erfolgt. In Abbildung 2.41 ist gezeigt, dass die Fluoreszenzintensität der Farbstoffe **NBDC12**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY** bis zu einem DMSO-Gehalt von 2.5% stabil bleibt und in diesem Bereich keine Korrektur notwendig ist. Bei höheren Konzentrationen ist jedoch das DMSO als mögliche Quelle eines Signaldrifts denkbar.

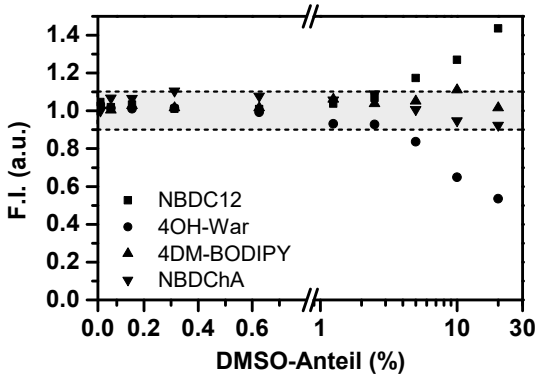


Abbildung 2.41. Einfluss steigender DMSO-Konzentration auf die Fluoreszenzintensität der Farbstoff/HSA-Komplexe von **NBDC12**, **4OH-War**, **4DM-BODIPY** und **NBDChA**. Markiert in grau ist das ±10%-Intervall.

Die Synthese der bekannten Farbstoffe wurde nach kurzen literaturbekannten Routen durchgeführt und ihre Bindungsaffinitäten zu HSA durch Sättigungstitrationen bestimmt. Die erhaltenen K_d-Werte wurden mit Literaturwerten verglichen und die Farbstoffe in Fluoreszenzkompetitionsexperimenten, mit Testliganden bekannter Bindungsaffinitäten zu HSA, eingesetzt.

2.3.3 Bindungsstudien zu SSA-Analoga

2.3.3.1 Bindung von Sulfasalazin an HSA

Das Fluoreszenzkompetitionsassay sollte zur Bestimmung der Bindungsaffinitäten verschiedener Sulfasalazinanaloga zu HSA verwendet werden. Sulfasalazin (**SS**) selbst zeigt eine Verdrängung von **4OH-War** (Abbildung 2.40) (K_i = 3.1 µM; Lit.: 4.4 µM, Fluoreszenzkompetition; [361] 1.3 µM, SwitchSense)[362] und damit eine starke Affinität in der Sudlow I-Site. Zu **NBDC12** zeigt sich Sulfasalazin erst oberhalb einer Konzentration von 25 µM kompetitiv, eine Verdrängung von **4DM-BODIPY** wird auch bei hohen Konzentrationen nicht beobachtet.[361] Somit ist eine Bindung in der Sudlow I-Site wahrscheinlich. Die Fluoreszenzabnahme von **NBDC12** bei höheren Konzentrationen konnte auch in eigenen Experimenten beobachtet werden, wobei die Fluoreszenz bei niedrigen Konzentrationen zuerst ansteigt. Kontrollexperimente ohne HSA zeigen allerdings, dass **SS** auch freies **NBDC12** löscht, vermutlich indem das Anregungslicht und die von **NBDC12** emittierte Fluoreszenz aufgrund der starken Absorption von **SS** im sichtbaren Bereich absorbiert werden (Abbildung 2.42). Normalisiert man die Daten des

Kompetitionsexperiments auf die Fluoreszenzabnahme ohne HSA, erhält man nach dem Anstieg bei niedrigen Konzentrationen eine fast konstante Fluoreszenzintensität. Die vermeintliche Verdrängung von **NBDC12** lässt sich also vollständig durch die inneren Filtereffekte durch **SS** erklären.

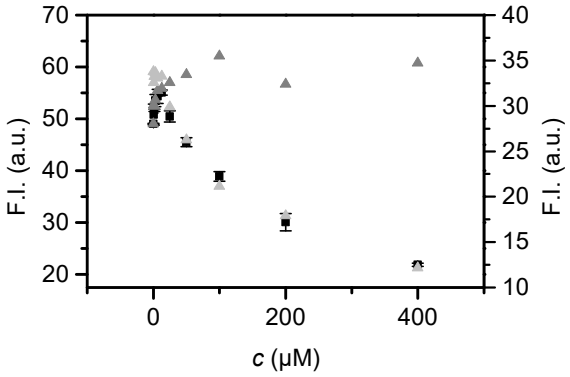


Abbildung 2.42. Kompetitionsexperimente von **SS** gegen **NBDC12**/HSA (■) und freie **NBDC12** (▲). Die dunkelgrauen Marker (▲) zeigen den um innere Filtereffekte korrigierten Verlauf des Verdrängungsexperiments gegen **NBDC12**/HSA.

Ein Fit bei niedrigen Konzentrationen ergibt einen K_d-Wert von 2.4 µM für die hochaffine Bindung von **SS** an HSA, die vermutlich in der benachbarten Sudlow I-Site stattfindet. Bestätigt wird diese Annahme durch die Co-Kristallstruktur von HSA und **SS** (PDB: 6R7S),[370] in der **SS** in der Sudlow I-Site gebunden ist, dort aber auch deutlich mit der Struktur von gebundener **NBDC12** überlappt[362] (Abbildung 2.43) und daher auch gegen diese Substanz eine Kompetition zeigen müsste. Möglicherweise ist aber auch eine Konformationsänderung der gebundenen **NBDC12** bei der Bindung von **SS** der Grund für die leichte Fluoreszenzerhöhung bei niedrigen Konzentrationen an **SS** und es liegt eine gleichzeitige Bindung beider Liganden vor. Zusätzlich zum Molekül in der Sudlow I-Site sind in der Kristallstruktur noch zwei weitere Moleküle von **SS** in der Domäne IIIb und zwischen den Domänen IIIA und IIIB des HSA gebunden. Diese Bindungsstellen sind niedrigaffin und nur teilweise besetzt. Ihre K_d-Werte wurden auf 0.9 mM und 3.4 mM geschätzt.[362]

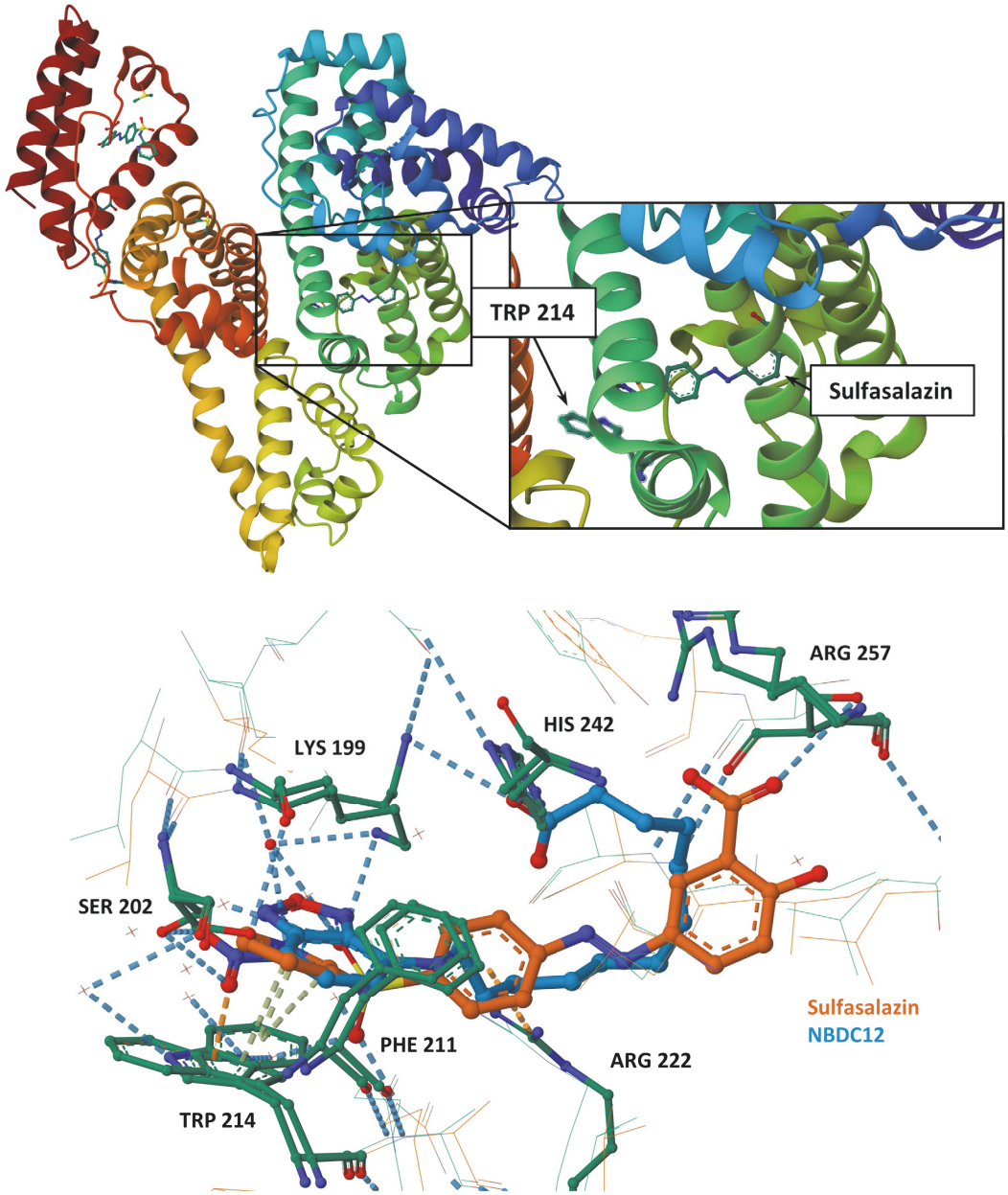
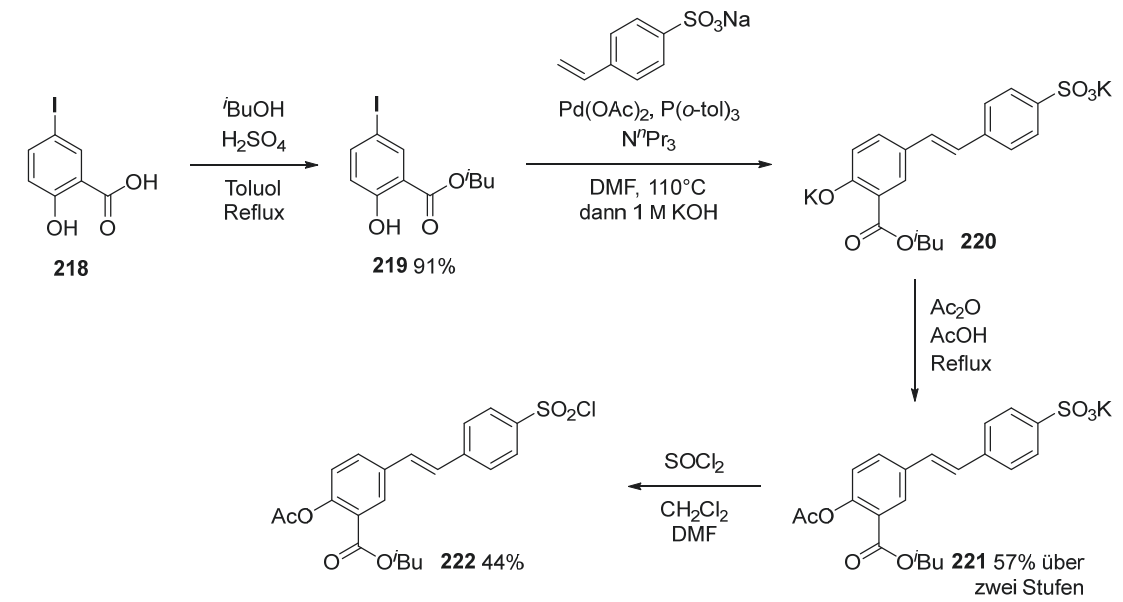


Abbildung 2.43. Oben: Co-Kristallstruktur von HSA und **SS** (PDB: 6R7S).[370] Ein Molekül Sulfasalazin (**SS**) liegt in der Sudlow I-Site/NBDFA-Site und zwei weitere in bzw. an der Domäne IIIB. Unten: Superposition von **SS** und **NBDC12** in der Sudlow I-Site (PDB: 6R7S & 6EZQ).[370–371] Abbildungen erstellt mit Mol*-Viewer.[145]

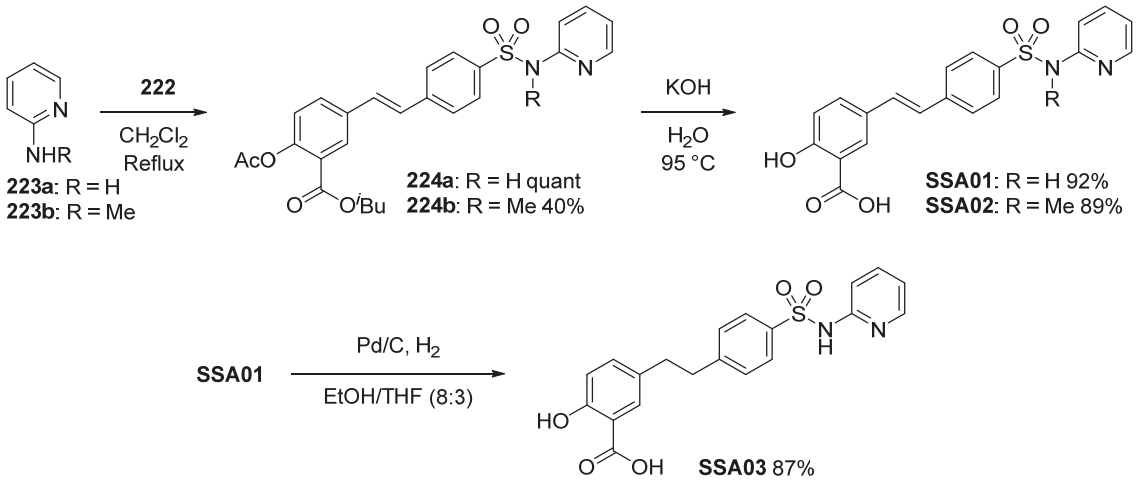
2.3.3.2 Synthese der SSA-Analoga

Eine erste Modifikation der Struktur von Sulfasalazin sollte durch die Substitution der Azo-Gruppe durch eine C-C-Doppelbindung erfolgen. Der Sulfonyl-Präkursor **222** wurde dafür in vier Stufen aus 5-Iodsalicylsäure (**218**) hergestellt. Nach Veresterung wurde das Stilbengerüst über eine Heck-Reaktion mit Natrium-4-vinylbenzolsulfonat aufgebaut, woraus in zwei Stufen **222** erhalten wurde (Schema 2.46).



Schema 2.46. Synthese des Sulfonylchlorid-Präkursors **222** in vier Stufen, ausgehend von 5-Iodsalicylsäure (**218**).

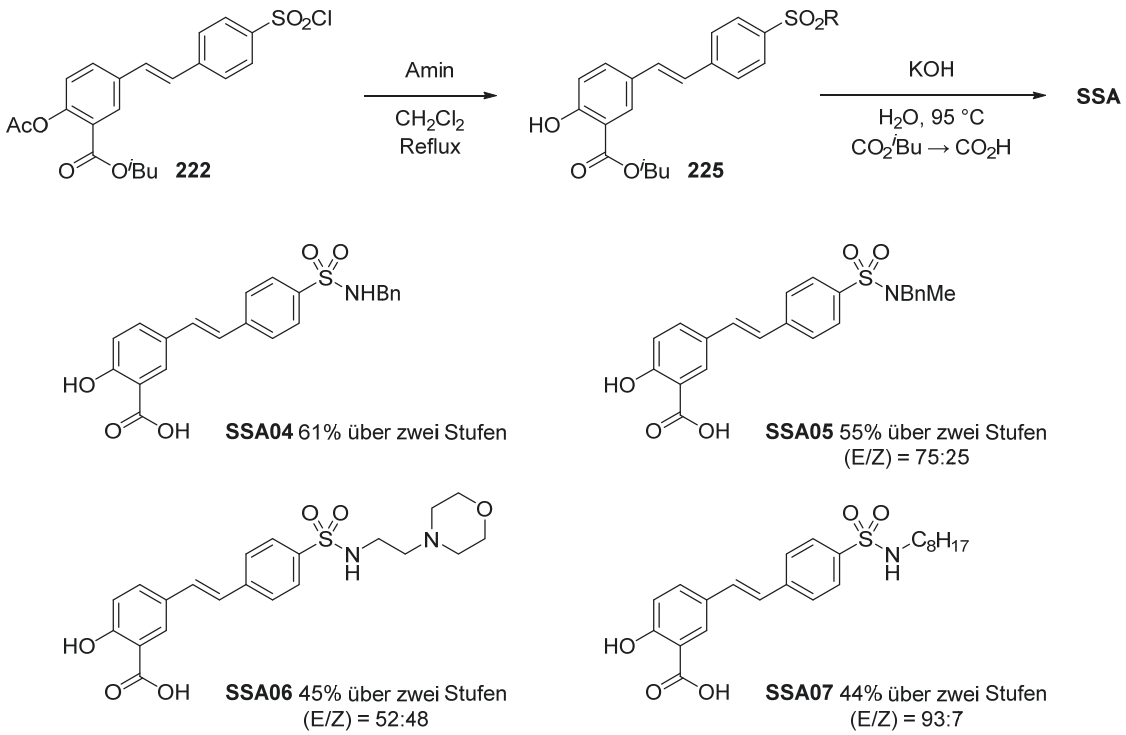
Hieraus ließ sich durch Aminolyse mit 2-Aminopyridin (**223a**) und Deblockieren das C=C-Analogon **SSA01** von **SS** erhalten. (Schema 2.47) Durch katalytische Hydrierung konnte ebenfalls das flexiblere gesättigte Derivat **SSA03** synthetisiert werden. Die Reaktion zwischen 2-Aminomethylpyridin (**223b**) und **222** lieferte analog **SSA02**.



Schema 2.47. Synthese der Sulfasalazinanaloga **SSA01**, **SSA02** und **SSA03** aus dem Sulfonylchlorid-Präkursor **222**.

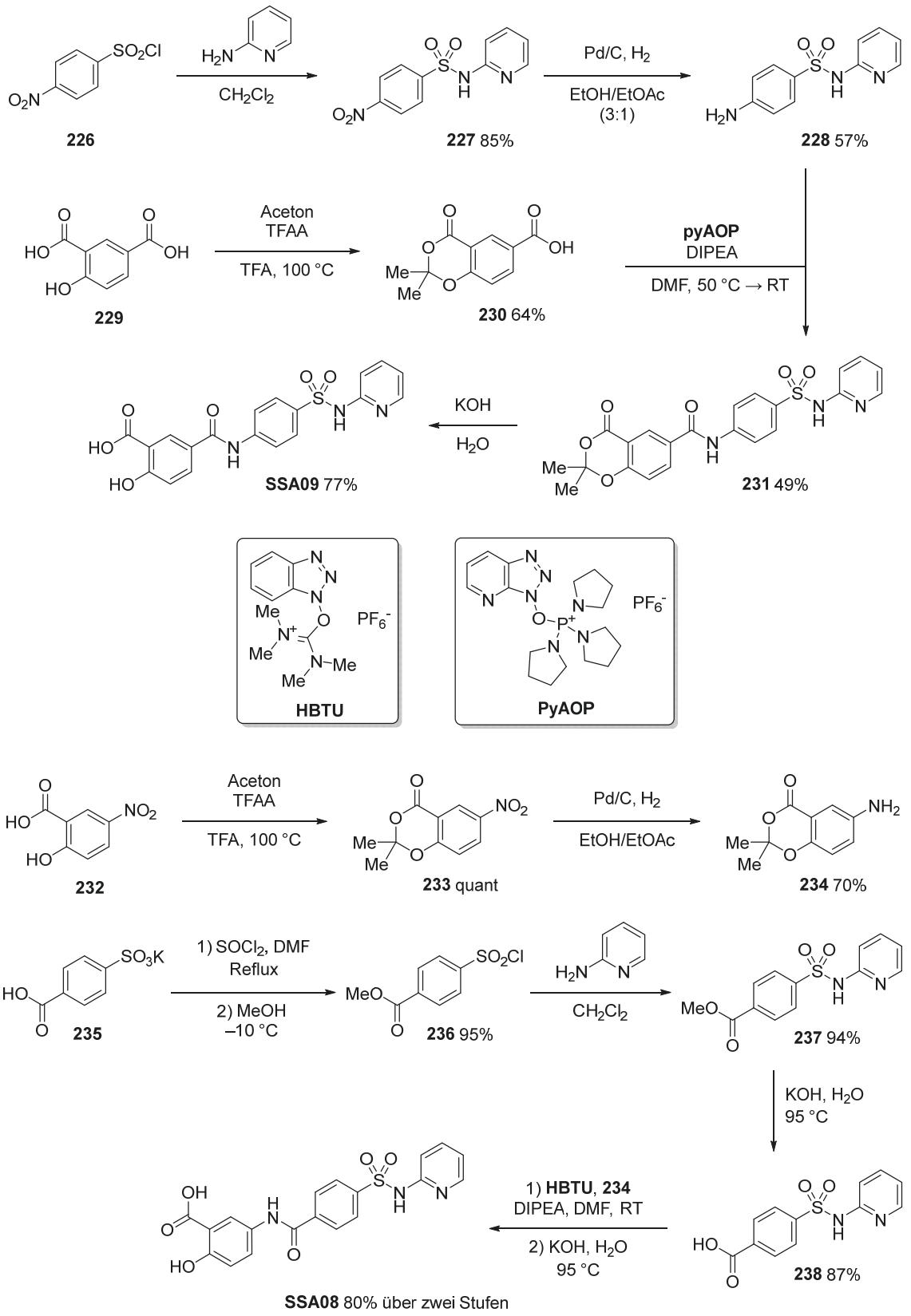
Im Rahmen seines Forschungsmoduls wurden durch Laurenz Meidner aus **222** unter Verwendung der entsprechenden Amine die Derivate **SSA04**–**SSA07** hergestellt. Anders als bei **224a** und **224b** wurde eine Hydrolyse des Acetats bereits während der Extraktion beobachtet. Zusätzlich kam es zu einer Isomerisierung der Doppelbindung unterschiedlichen Ausmaßes. Während von **SSA04** ebenso wie **SSA01** und **SSA02** ausschließlich das (*E*)-Isomer erhalten wurde, liegt **SSA06** nahezu als 1:1-Mischung aus (*E*)-

und (*Z*)-Isomer vor und auch bei **SSA05** und **SSA07** wurde NMR-spektroskopisch das (*Z*)-Isomer beobachtet.



Schema 2.48. Synthese der Sulfasalazinanaloga **SSA04–SSA07** aus dem Sulfonylchlorid-Präkursor **222** durch Laurenz Meidner im Rahmen eines Forschungsmoduls.

Eine Substitution der Azo-Gruppe gegen eine Amid-Funktion in Sulfasalazin wurde ebenfalls durchgeführt (Schema 2.49). Um beide Orientierungen der Amid-Funktion zu erhalten, wurden die geschützten Salicylsäurebausteine **230** und **234** und die Sulfamidbausteine **228** und **238** mit Amino- und Carboxyl-Funktionalisierung hergestellt. Ausgehend von **234** und **238** konnte so durch Kupplung unter Zusatz von **HBTU** und Deblockieren **SSA08** erhalten werden. Im Falle von **SSA09** konnte beim Einsatz von **HBTU** massenspektrometrisch der Aktivester der Carbonsäure **230** beobachtet werden. Die Reaktion mit dem Amin verlief jedoch zu langsam, weshalb das Kupplungsprodukt nur in unzufriedenstellend niedriger Ausbeute isoliert werden konnte. Unter Verwendung von **PyAOP** als Kupplungsreagenz konnte vollständiger Umsatz zu **231** beobachtet werden und Deblockieren der Salicylsäure lieferte **SSA09**.



Schema 2.49. Syntheserouten der Amid-Sulfasalazinanaloga **SSA09** und **SSA08**.

2.3.3.3 Kompetitionsexperimente

Die synthetisierten Sulfasalazinanaloga **SSA01–SSA09** wurden anschließend in Fluoreszenzkompetitionsexperimenten mit den Farbstoffen **NBDC12** (NBDFA-Site), **NBDChA** (Sudlow I-Site) und **4DM-BODIPY** (Sudlow II-Site) auf ihre Bindung an HSA hin untersucht (Abbildung 2.44 – Abbildung 2.52). Die Verwendung von **NBDChA** anstelle des von Wenskowsky *et al.*[362] verwendeten **4OH-War** als Sudlow I-Marker ermöglicht die Verwendung von langwelligerem Anregungslicht (435 nm vs. 330 nm). Dadurch wird der mögliche Einfluss durch Eigenabsorption der eingesetzten Liganden im Bereich der Anregungswellenlänge verringert (Inner Filter Effect). Im Falle einer Fluoreszenzabnahme, deren ΔF.I. auf eine Verdrängung schließen ließ, wurde mit einem 4PL-Modell gefittet (Gleichung 22). Eine Fluoreszenzzunahme kann indirekt ein Bindungsevent anzeigen[151] und wurde mit dem Modell für eine Sättigungsbindung gefittet (Gleichung 21). Dieses kann jedoch nur verwendet werden, wenn das Bindungsereignis bereits ab 0 µM zu beobachten ist. Im Falle einer verzögerten Detektion, die z. B. eine sekundäre Bindungsstelle und deren Affinität anzeigen kann, wurde deshalb das einfache Modell (Gleichung 20) oder ein 4PL-Modell verwendet. Es wurde kein Fit durchgeführt, wenn der Fluoreszenzanstieg nahezu linear verlief, was auf eine so hohe Affinität deutet, dass sie mit dem Kompetitionsassay nicht bestimmt werden kann (Titrations-Regime).[365]

Für **SSA01** (Abbildung 2.44) zeigen **NBDC12** und **4DM-BODIPY** ein Bindungsereignis oberhalb von 12.5 µM bei $K_d \sim 33$ µM an, während gegen **NBDChA** eine Kompetition (K_i = 8.2 µM) beobachtet wird. Die Fluoreszenzverringerung von **NBDChA** ist nicht so stark, wie für eine Kompetition erwartet wird. Möglicherweise ist dies ein Überlagerungseffekt mit der steigenden Fluoreszenzintensität bei hohen Konzentrationen des Liganden. Es ist daher davon auszugehen, dass die Bindung wie für **SS** in der Sudlow I-Site stattfindet. Das methylierte **SSA02** (Abbildung 2.45) ist dagegen kompetitiv zu **4DM-BODIPY** und scheint daher in der Sudlow II-Site zu binden. Eine Fluoreszenzerhöhung von **NBDC12** und Fluoreszenzverringerung von **NBDChA** bei hohen Ligandenkonzentrationen deuten auf eine niedrigaffine sekundäre Bindung in der Sudlow I-Site hin (K_d = 97 µM). Die Methylierung des Sulfonamids erhöht die Affinität zur Sudlow II-Site gegenüber dem nicht methylierten **SSA01**, bei dem dort keine Bindung beobachtet wurde. Das hydrierte **SSA03** (Abbildung 2.46) scheint, ähnlich zu Verbindung **SSA01,** kompetitiv zu **NBDChA** zu sein. Allerdings ist die Fluoreszenzabnahme so gering, dass es sich nicht um eine Verdrängung handeln kann. Ein ähnlicher K_d-Wert wurde indirekt durch Fluoreszenzerhöhung der anderen beiden Farbstoffe beobachtet. **SSA03** zeigt somit ein zu **SSA01** vergleichbares Bindungsverhalten, wobei erhöhte Flexibilität gegenüber der Doppelbindung die HSA-Affinität leicht erhöht. Ein Austausch der Pyridylgruppe durch eine Benzylgruppe am Sulfonamid (**SSA04**, Abbildung 2.47) ändert das Bindungsverhalten. So wird oberhalb von 50 µM ein mögliches kompetitives Bindungsereignis (K_i = 88.3 bzw. 57.1 µM) in der NBDFA-Site, bzw. Sudlow I-Site beobachtet. Bei geringen Konzentrationen an **SSA04** wird für **NBDC12** und **NBDChA** ein nahezu linearer F.I.-Anstieg beobachtet, was auf eine hochaffine

Bindung im Titrationsregime des Assays hindeutet. Ein vergleichbares Verhalten in den Kompetitionsexperimenten zeigt **SSA05** (Abbildung 2.48), nämlich einen nahezu linearen F.I.-Anstieg bei geringen Konzentrationen und dann eine Verdrängung in der NBDFA/Sudlow I-Site mit vergleichbarem K_i. Dagegen wird die F.I. von **NBDC12** und **NBDChA** bei Zugabe von **SSA06** (Abbildung 2.49) nicht beeinflusst, stattdessen zeigt **4DM-BODIPY** ein Bindungsevent an, das vermutlich in der Nähe der Sudlow II-Site stattfindet. Die Änderung des Sulfonamids führt zu einem völlig anderen Bindungsverhalten. Die 2-Morpholinoethylgruppe ist räumlich größer als der Pyridyl- oder Benzylrest und verhindert so eine effektive Bindung in der Sudlow I-Site. Das Bindeverhalten des *n*-butylsubstituierten **SSA07** (Abbildung 2.50) ähnelt wieder dem von **SSA04**. Ein linearer Anstieg bei niedrigen Konzentrationen weißt auf eine hochaffine Bindung hin, während bei Konzentrationen über 50 µM eine Kompetition gegen **NBDChA** und **NBDC12** beobachtet wird. Die Amidanaloga von Sulfasalazin **SSA08** (Abbildung 2.51) und **SSA09** (Abbildung 2.52) zeigen ein ähnliches Bindungsverhalten und scheinen in der Sudlow I-Site zu binden. Die F.I.-Abnahme von **NBDChA** bei hohen Konzentrationen an **SSA08** ist jedoch zu niedrig, um durch einfache Kompetition erklärt zu werden. In diesem Fall beeinflusst das höheraffine Bindungsevent (K_d = 10.4 bzw. 15.1 µM) möglicherweise die Kurvenform. Die Fluoreszenzspuren der drei Farbstoffe scheinen im Fall von **SSA09** das gleiche Bindungsereignis anzuzeigen, hier scheint eine direkte Kompetition mit **NBDChA** vorzuliegen. Eine Zusammenfassung der K_d-Werte findet sich weiter unten in Tabelle 2.18.

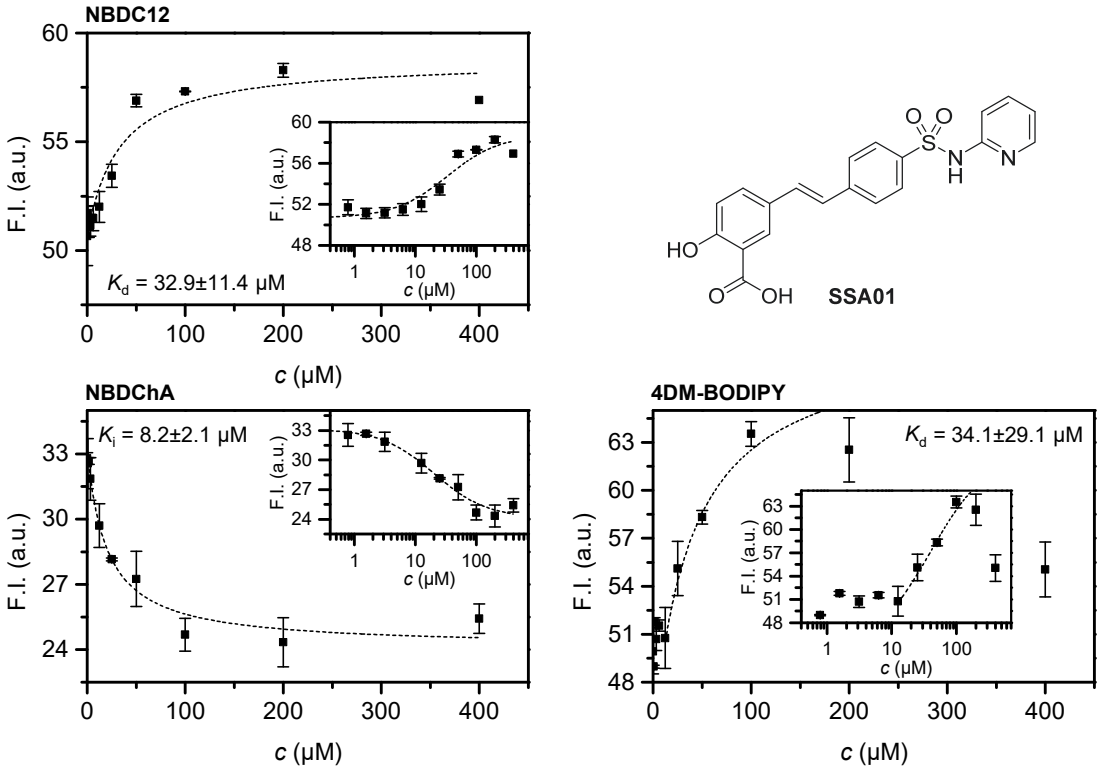


Abbildung 2.44. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA01** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

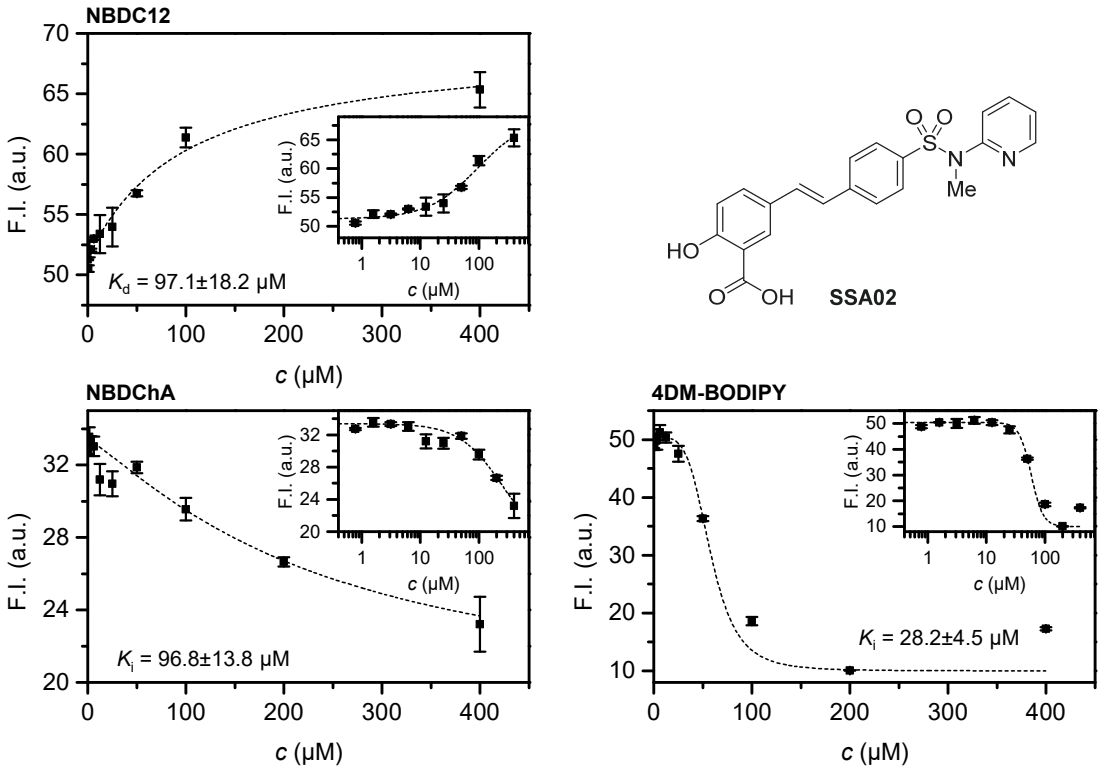


Abbildung 2.45. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von ***SSA02*** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

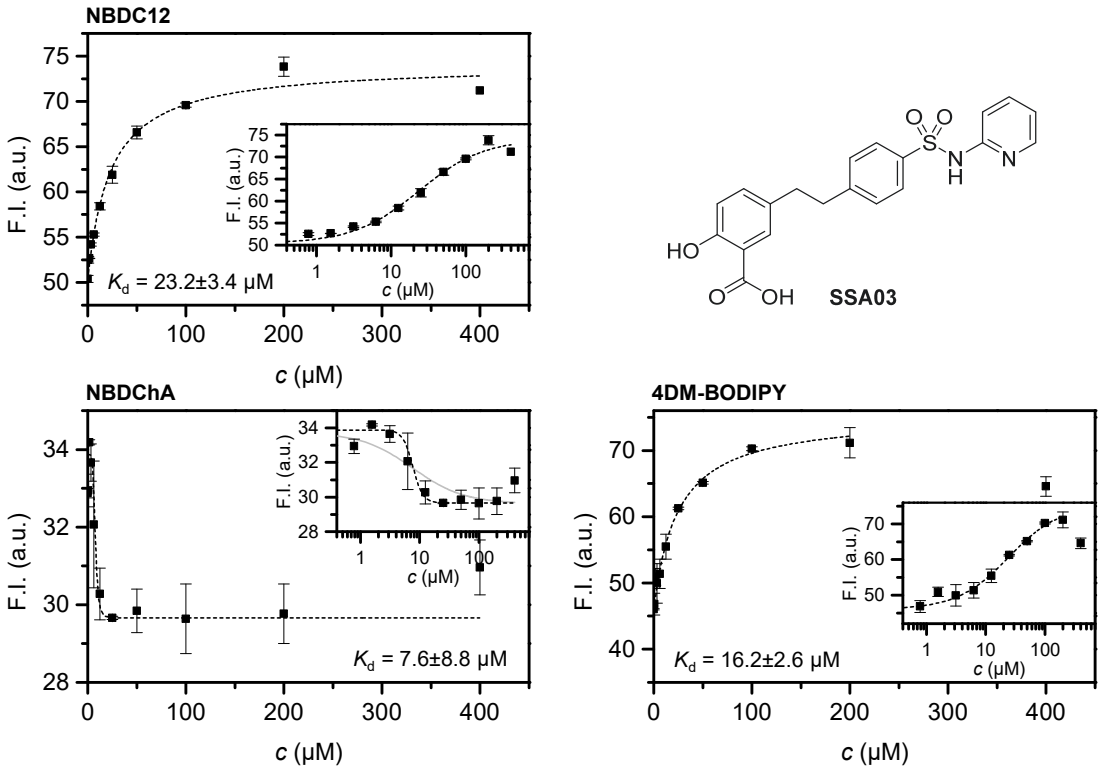


Abbildung 2.46. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von ***SSA03*** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

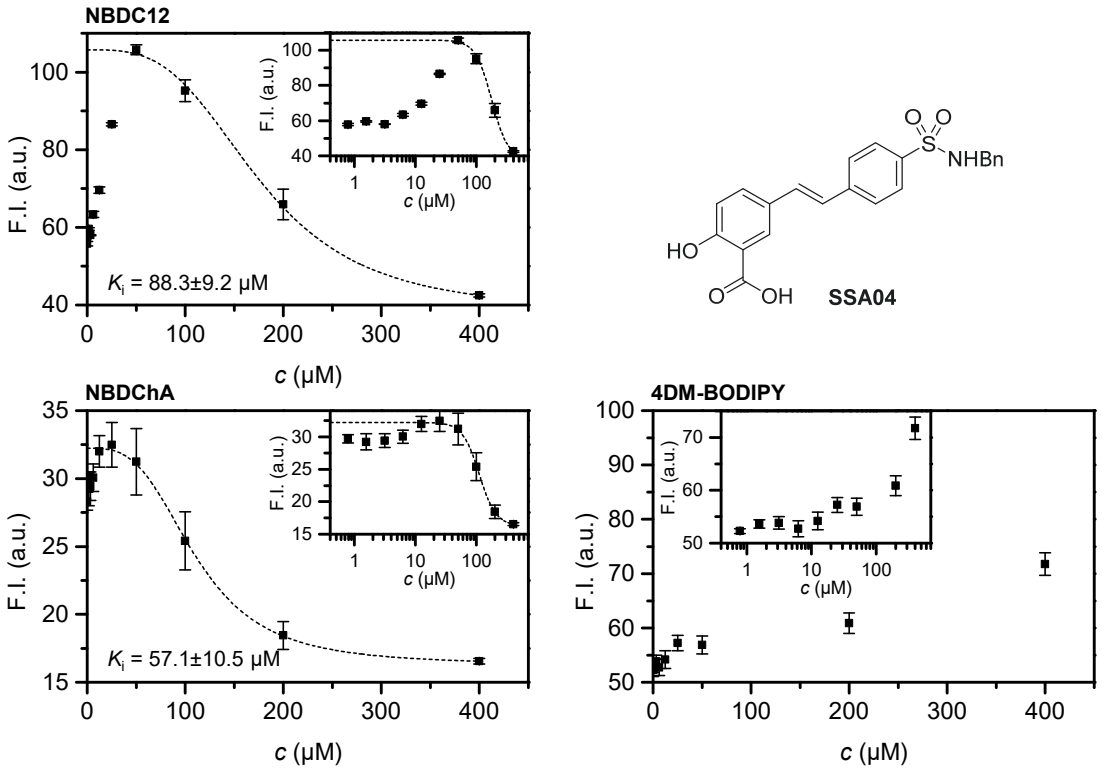


Abbildung 2.47. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA04** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

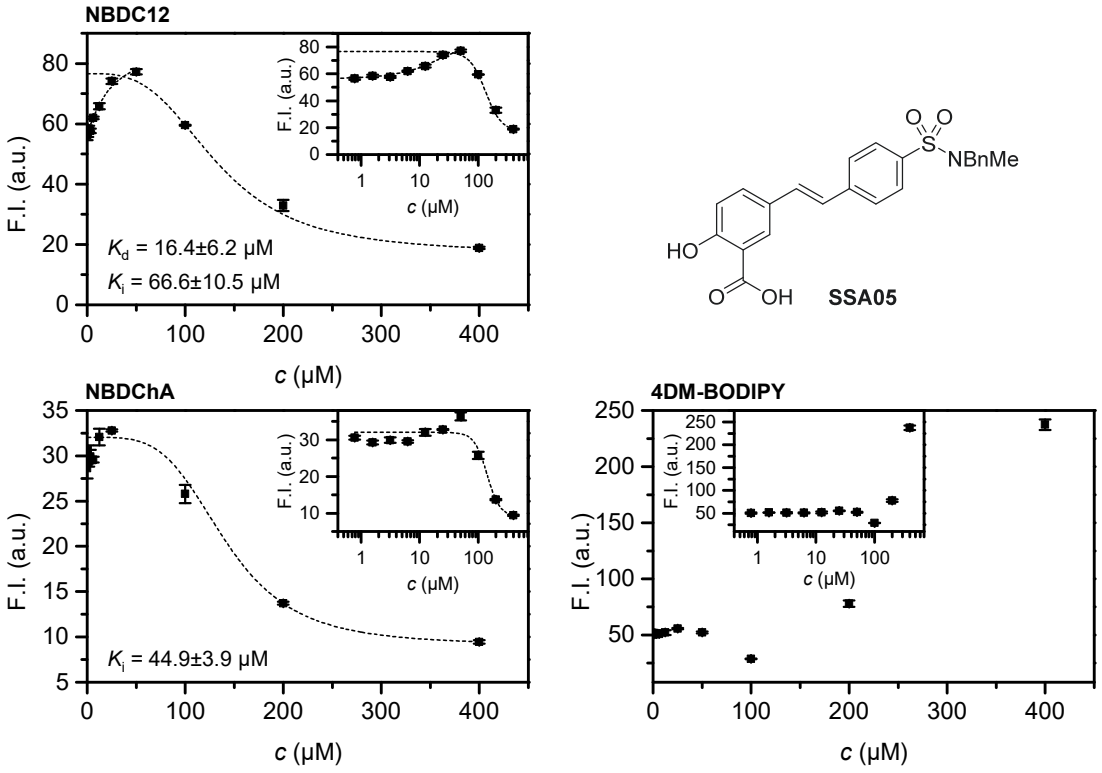


Abbildung 2.48. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA05** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

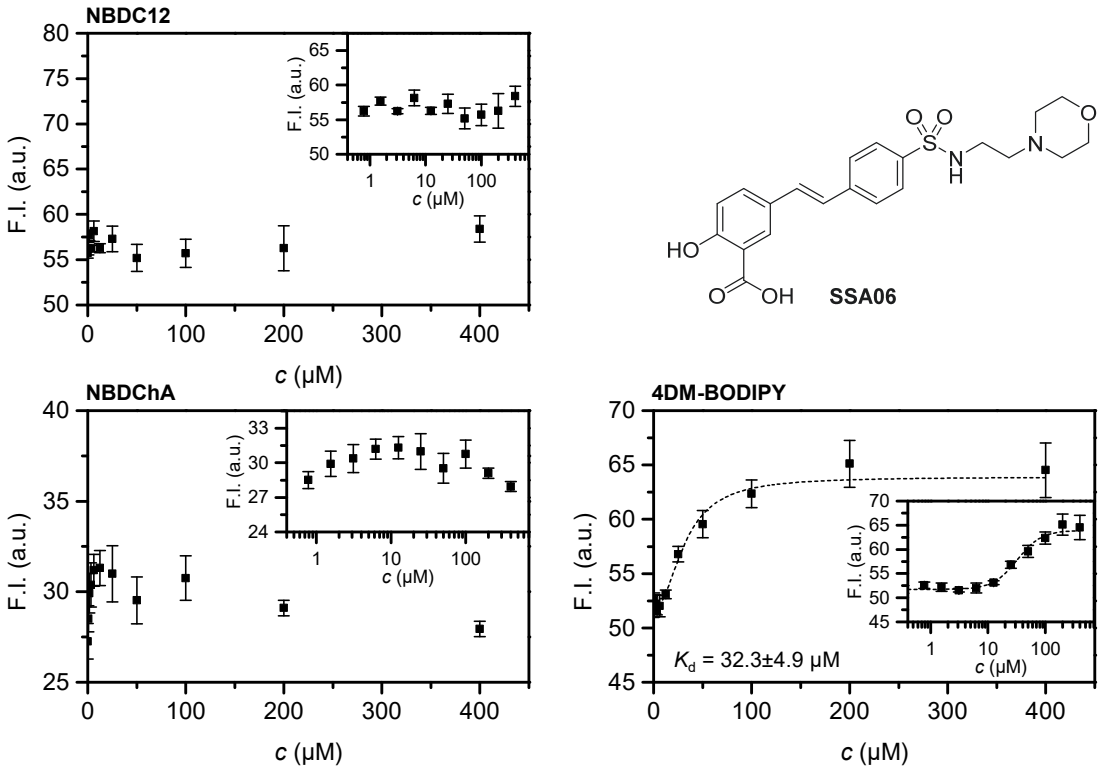


Abbildung 2.49. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von ***SSA06*** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

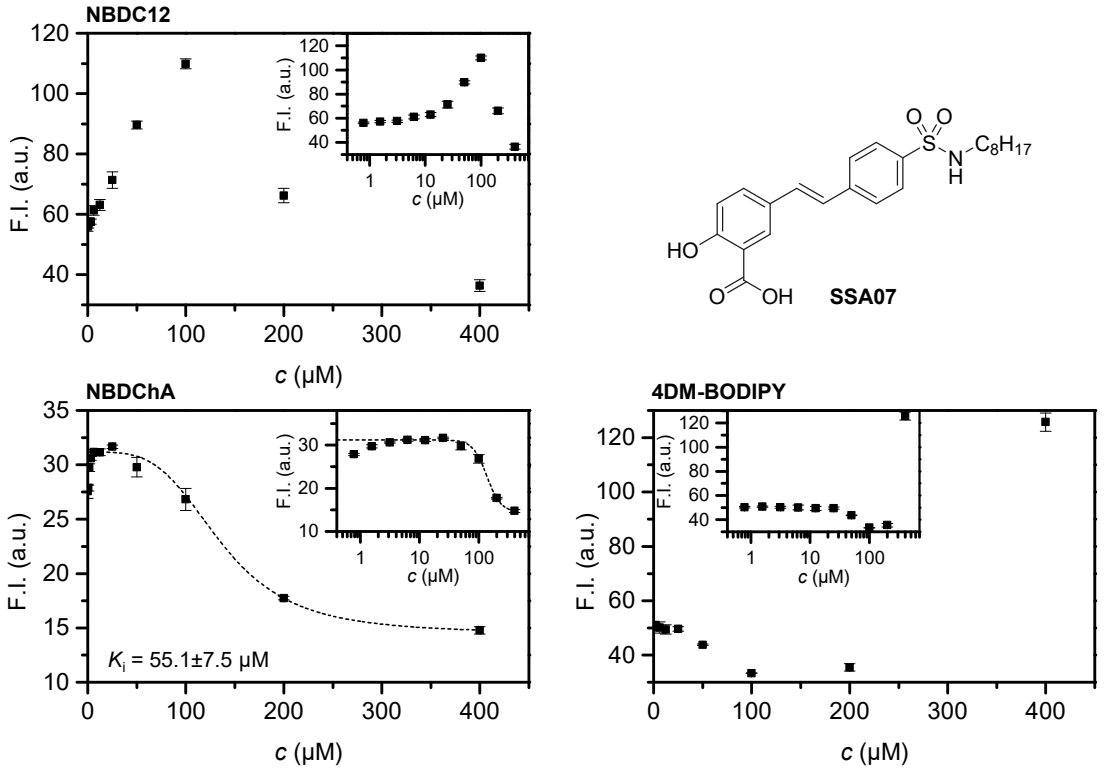


Abbildung 2.50. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von ***SSA07*** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

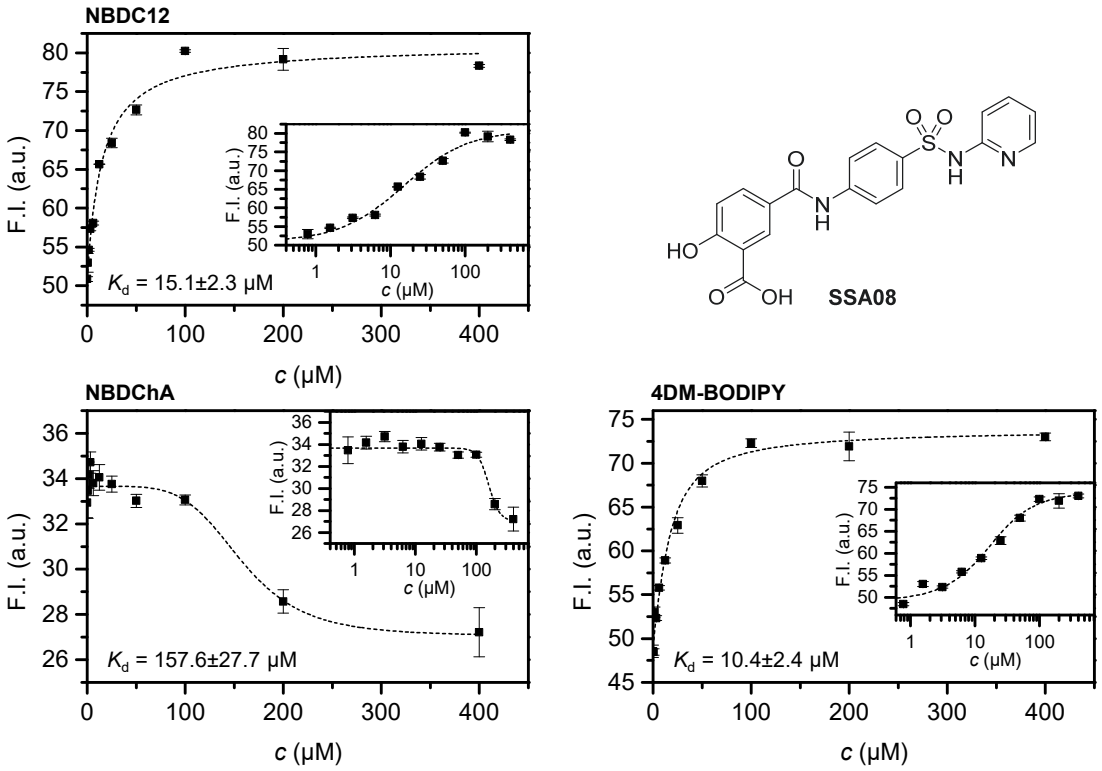


Abbildung 2.51. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA08** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

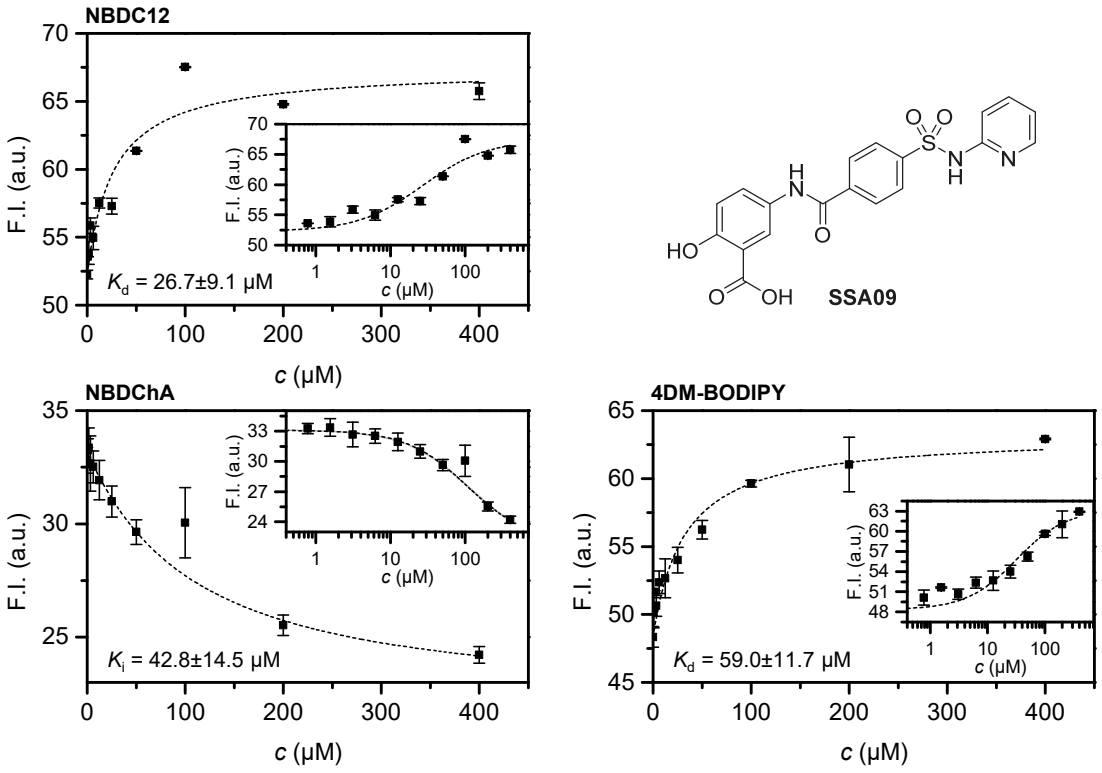


Abbildung 2.52. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA09** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

2.3.3.4 Bibliotheksverbindungen im Fluoreszenzkompetitionsassay

Nachdem die selbst synthetisierten SSA-Analoga untersucht worden waren, sollte eine größere Zahl von Verbindungen aus der Substanzbibliothek von Sanofi-Aventis mithilfe des Assays auf ihre Albuminbindung hin untersucht werden, um ein breiteres Spektrum an Strukturmotiven einordnen zu können. Dazu wurden mithilfe einer Nearest Neighbor-Suche 57 Verbindungen ausgewählt und in DMSO-Lösung (10 mM) vorbereitet. Regelmäßig auftretende Strukturmotive sind sowohl das Sulfonamid, als auch die Salicylsäureeinheit, die meist über Amidstrukturen miteinander verbunden sind. Die Strukturen der untersuchten Verbindungen sind in Abbildung 2.54 gezeigt.

Von den Verbindungen wurden, nach Verdünnung mit PBS-Puffer, Absorptionsspektren und Fluoreszenzspektren aufgenommen, um einen Überblick über ihre optischen Eigenschaften zu erhalten. Aufgrund der großen Anzahl an Liganden wurden nur Kompetitionsexperimente gegen **NBDC12** und **NBDChA** durchgeführt, um eine Bindung in den Bindungsstellen von **SS** beobachten zu können. Sowohl die Absorptions- und Emissionsspektren, als auch die aufgenommenen Daten der Kompetitionsexperimente sind im Anhang gezeigt (Abbildung 5.3 – Abbildung 5.14).

Unerwarteterweise zeigte keine einzige Verbindung eine Kompetition gegen **NBDC12**, was eine Bindung in der NBDFA-Site angezeigt hätte. Auch gegen **NBDChA** zeigten sich nur vier der 57 Verbindungen kompetitiv. Diese sind in Abbildung 2.53 gezeigt. Bei circa einem Viertel der Verbindungen wurde ein Bindungsereignis indirekt über eine Fluoreszenzerhöhung beobachtet, diese Bindungen wurden jedoch nicht ausgewertet.

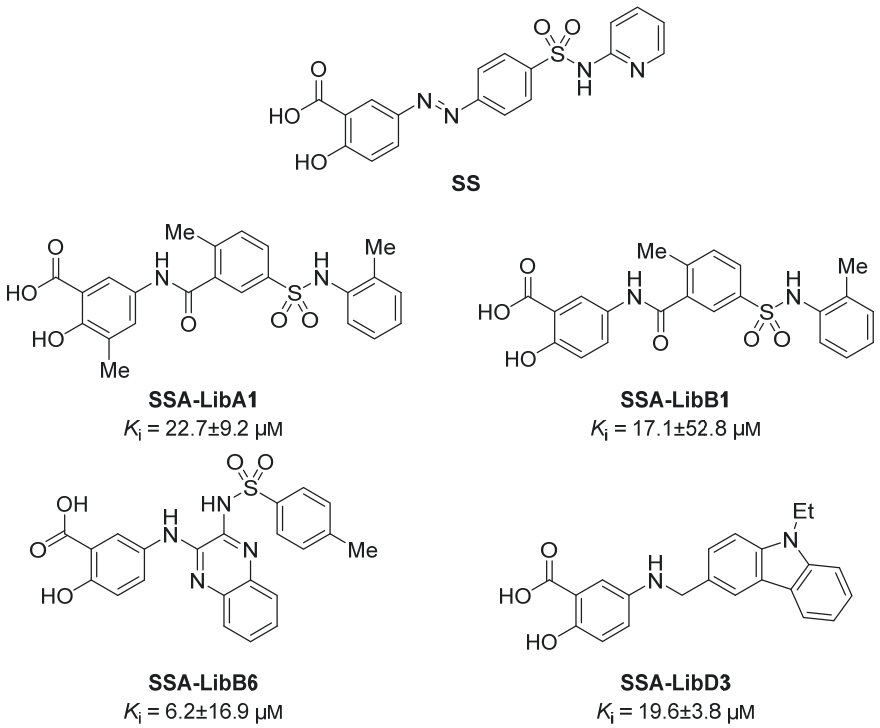


Abbildung 2.53. Strukturen der Bibliotheks-Sulfasalazinanaloga, die eine Kompetition gegen **NBDChA** zeigten und die erhaltenen K_i-Werte.

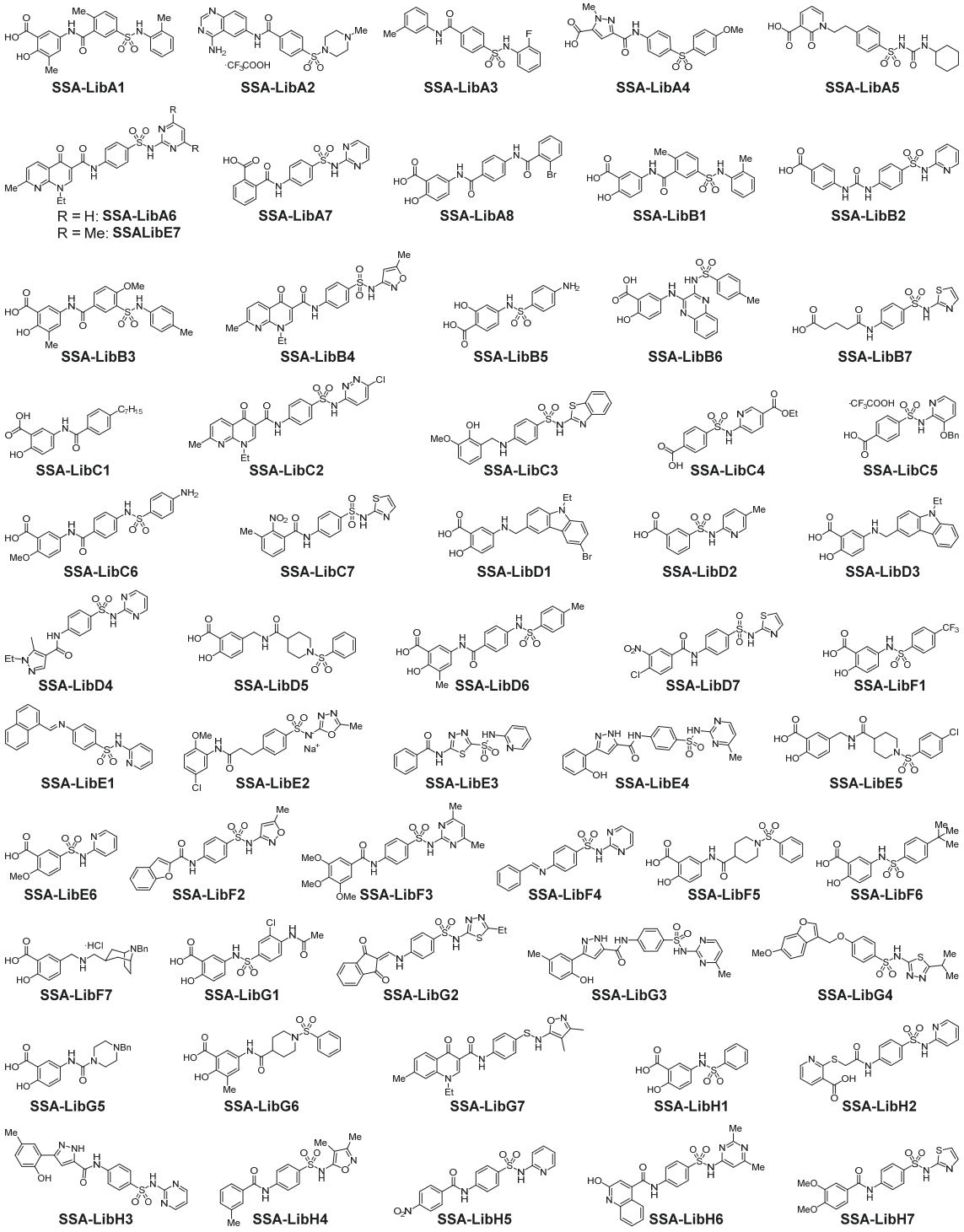


Abbildung 2.54. Ausgewählte Bibliotheks-Sulfasalazinanaloga, die in Kompetitionsexperimenten auf ihre HSA-Bindung hin untersucht wurden.

Mithilfe der Absorptions- und Emissionspektren wurden zusätzlich jene Verbindungen ausgewählt, die eine Absorption oberhalb von 320 nm und gleichzeitig ein Fluoreszenzsignal zeigten. Da HSA bei 320 nm keine Eigenabsorption mehr zeigt, ist bei einer langwelligeren Anregung keine Beeinflussung durch HSA zu erwarten. Deshalb wurde bei diesen Verbindungen (**SSA-LibD2**, **D3**, **F5**, **G1**, **G5**, **G6**) eine Sättigungstitration an HSA durchgeführt, um auf diese Weise eine definierte Bindung nachzuweisen. Zwar zeigte sich

in drei Fällen in Gegenwart von HSA eine deutliche Zunahme der Fluoreszenzintensität, diese folgte jedoch einem linearen Verlauf. Daher ist in allen Fällen von einer unspezifischen Bindung auszugehen.

Von allen getesteten Verbindungen zeigten lediglich drei (**SSA04** (88.3 µM), **SSA05** (66.6 µM), **SSA07** (Fit nicht konvergiert)) eine Verdrängung von **NBDC12**, wobei alle drei Analoga eine zu **SS** vergleichbare Affinität zu HSA zeigten. Alle drei Verbindungen sind C=C-Analoga von **SS**, und es kann daher angenommen werden, dass die Azo-Funktion keine notwendige Gruppe für die Bindung an HSA ist. Unterstützt wird dies durch die Co-Kristallstruktur von **SS** und HSA, bei der keine definierten nicht-kovalenten Wechselwirkungen zwischen dem Protein und der N=N-Gruppierung zu erkennen sind (Abbildung 2.43, PDB: 6R7S). Das C=C-Analogon **SSA01** zeigt keine Bindung in der **NBDFA**-Site, sondern lediglich in der benachbarte Sudlow I-Site. Hier tritt möglicherweise ebenso wie für **SS** eine gleichzeitige Bindung mit **NBDC12** auf.

Bis auf vier der Bibliotheksverbindungen zeigte sich keine Bindung in den beobachteten Bindungsstellen (Sudlow I, NBDFA). Die strukturellen Voraussetzungen für eine Bindung in der NBDFA-Site scheinen daher sehr streng zu sein und lassen keine starke Veränderung der strukturellen Dimensionen zu.

2.3.3.5 Kinetische Untersuchungen der Bindung mittels DRX-Analyzer

Da der Konzentrationsbereich des Kompetitionsassays die Bestimmung niedriger K_d-Werte stark begrenzt und eine orthogonale Methode zur Affinitätsbestimmung gesucht wurde, sollten kinetische Untersuchungen mittels SwitchSense-Technologie durchgeführt werden. Dabei können über Konjugation mit einzelsträngiger DNA kleine und große Moleküle reversibel auf einer Goldoberfläche immobilisiert werden (siehe 3.1). Basierend auf Vorarbeiten durch Dynamic Biosensors und Sanofi-Aventis[362] konnte auf ein funktionierendes Detektionssystem zurückgegriffen werden. Eine Immobilisierung von HSA ist nach Konjugation mit dem DNA-Strang über die freie Thiolgruppe des Cys-34[372] möglich, eine Detektion der Bindung kleiner Moleküle konnte im statischen Modus unter Verwendung des Oxazin-Farbstoffs „Rb“ detektiert werden, auch wenn im dynamischen Modus keine Konformationsänderung beobachtet wurde. Aufgrund der sehr schnellen Assoziationsratenkonstanten k_{on} sind für die Auflösung der Bindung kleiner Moleküle sehr hohe Flussraten (2000 µL/min) notwendig, um Massentransporteffekte und Rebinding zu verhindern.[373]

Zuerst wurde **4OH-War** vermessen, um die Reproduzierbarkeit der literaturbekannten Ergebnisse (25.5 µM, DRX)[362] zu bestätigen (Abbildung 2.55). Es wurde ein K_d-Wert von 19.9±4.4 µM gefunden, was mit dem Literaturwert, aber auch mit dem aus Sättigungstitration an HSA bestimmten Wert (13.8 µM) übereinstimmt. Der mit Gleichung 20 berechnete Wert (23.0 µM) liegt deutlich näher an dem hier und in der Literatur durch DRX bestimmten Wert. Ein Faktor von ~2 ist jedoch bei der Bestimmung von Affinitäten durch unterschiedliche Methoden keine ungewöhnliche Abweichung.

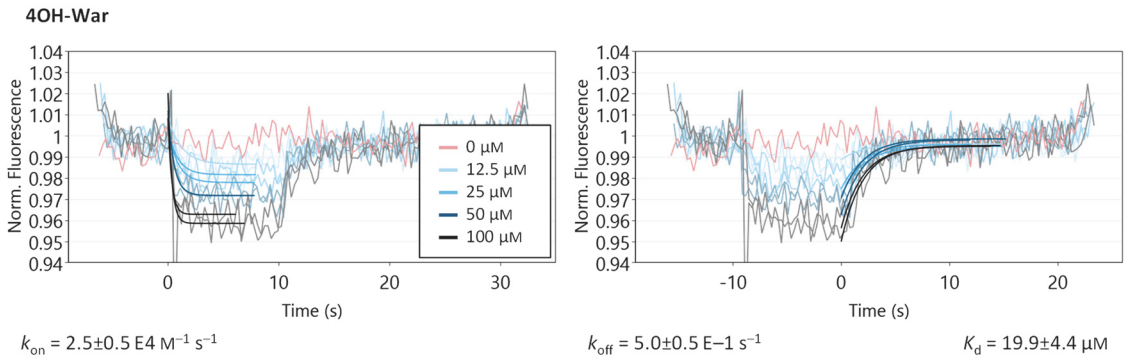


Abbildung 2.55. Kinetische Untersuchung der Bindung von **4OH-War** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

Als Kontrollsubstanz wurde **Warfarin** in regelmäßigen Abständen vermessen, um die Messbedingungen, insbesondere die Pufferqualität und den Zustand des Chips zu überprüfen. Die aus den Messungen erhaltenen K_d-Werte lagen stets im Bereich der in Abbildung 2.56 gezeigten Werte und liegen damit leicht höher, als in der Literatur bestimmte Dissoziationskonstanten (3.7 µM, Fluoreszenzkompetition;[374] 14.4 µM, Gleichgewichtsdialyse[375]). Eine mögliche Erklärung der Abweichungen könnte die Immobilisierung von HSA durch Kupplung an den DNA-Strang sein, welche zu einer geringeren Affinität der Liganden führt. Andererseits könnten auch die verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe für eine Änderung im Bindeverhalten von HSA verantwortlich sein und dadurch zu veränderten Bindungsaffinitäten der vermessenen Liganden führen.

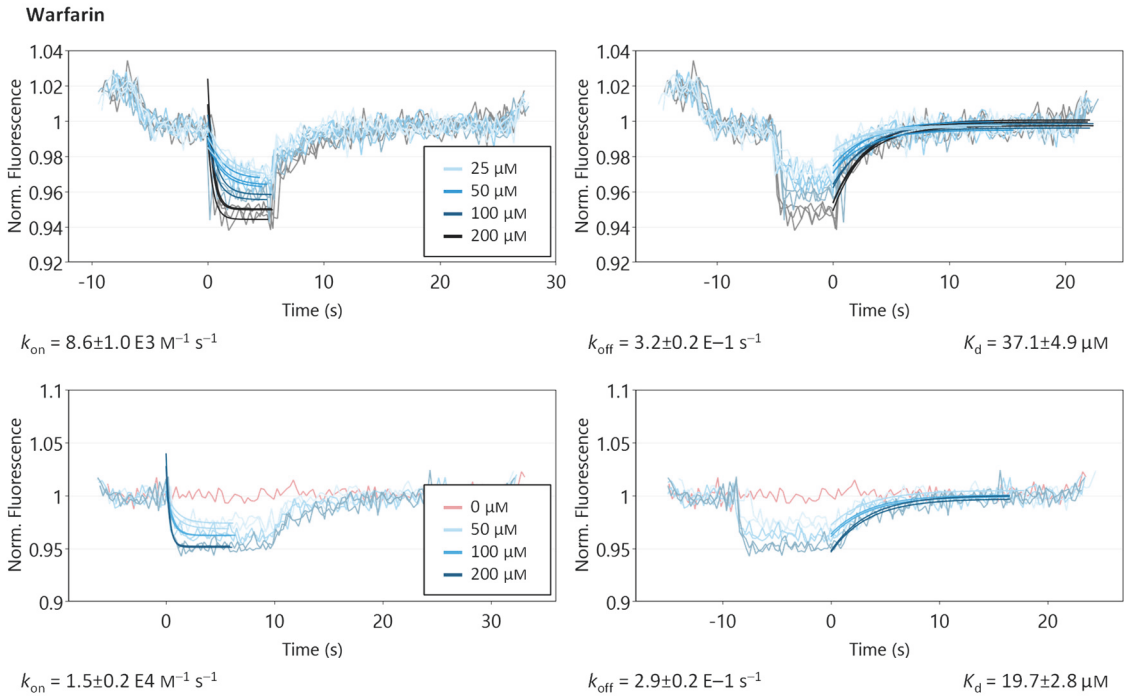


Abbildung 2.56. Kinetische Untersuchung der Bindung von Warfarin an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

Anschließend wurde die Anwendbarkeit der DRX-Methode auf die Bindung verschiedener SS-Analoga getestet. Für **SSA01**–**SSA03** und **SSA08** wurden K_d-Werte zwischen 14.3 µM und 36.3 µM bestimmt (Abbildung 2.57 – Abbildung 2.60). Die Bindungsaffinitäten der SS-Analoga sind in Tabelle 2.18 erneut zusammengefasst. Die ermittelten K_d-Werte aus den SwitchSense-Experimenten und den Fluoreszenzassays sind für die vermessenen Sulfasalazinanaloga vergleichbar.

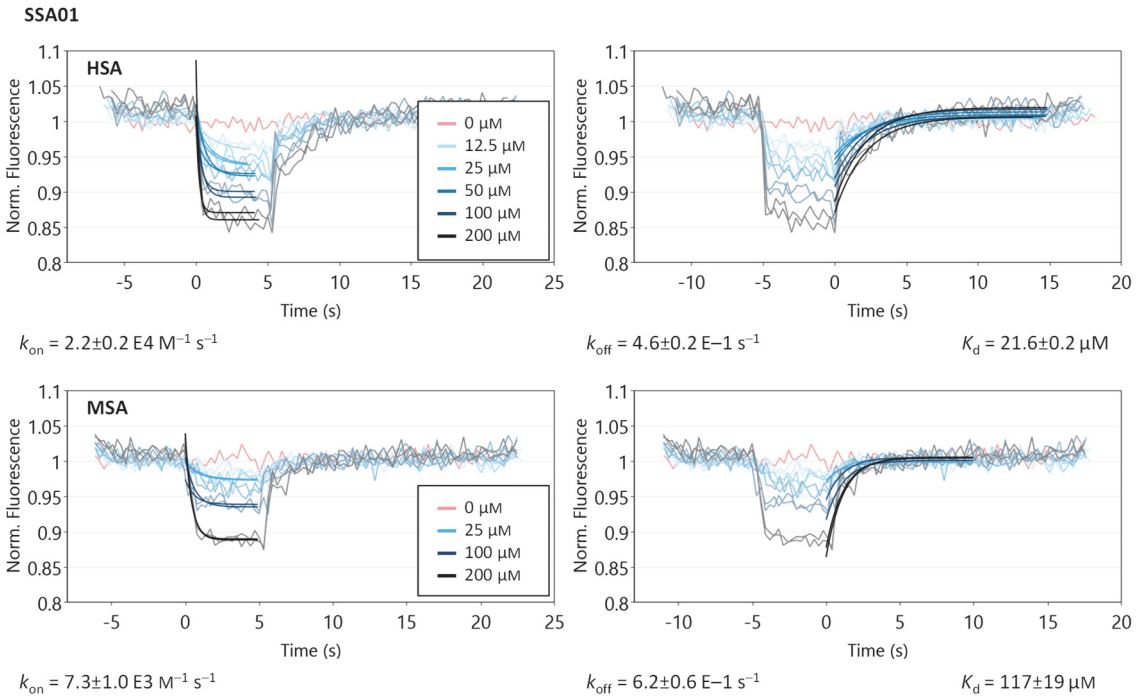


Abbildung 2.57. Kinetische Untersuchung der Bindung von **SSA01** an immobilisiertem HSA & MSA mittels SwitchSense-Technologie.

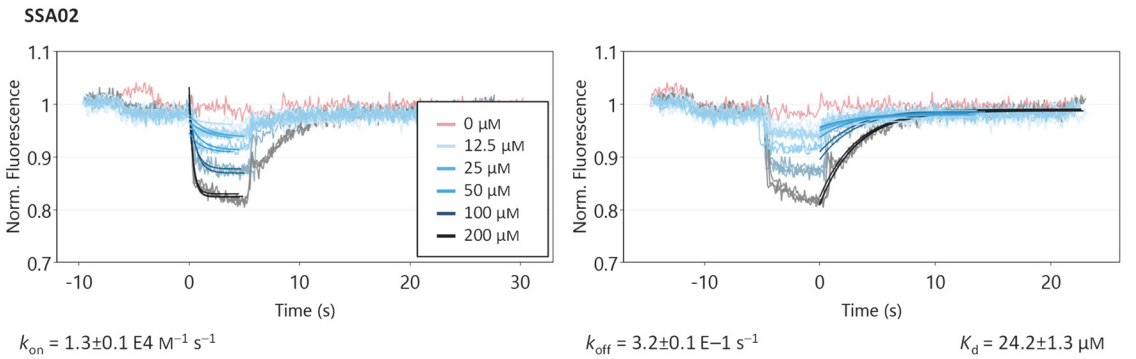


Abbildung 2.58. Kinetische Untersuchung der Bindung von **SSA02** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

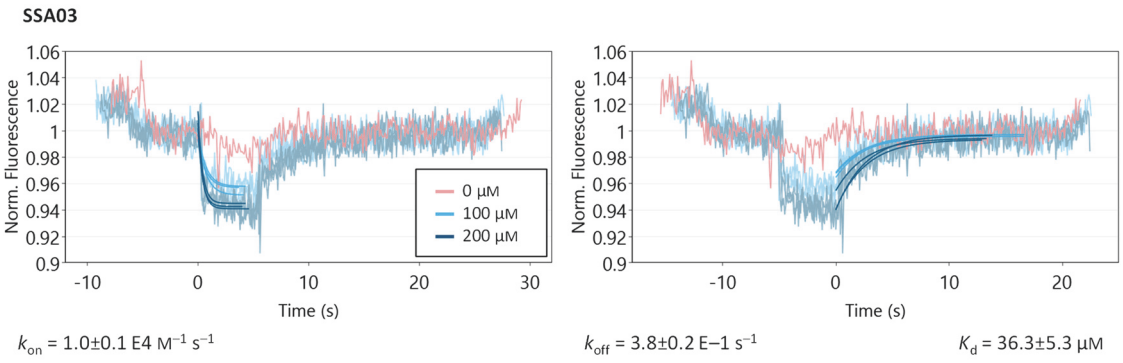


Abbildung 2.59. Kinetische Untersuchung der Bindung von **SSA03** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

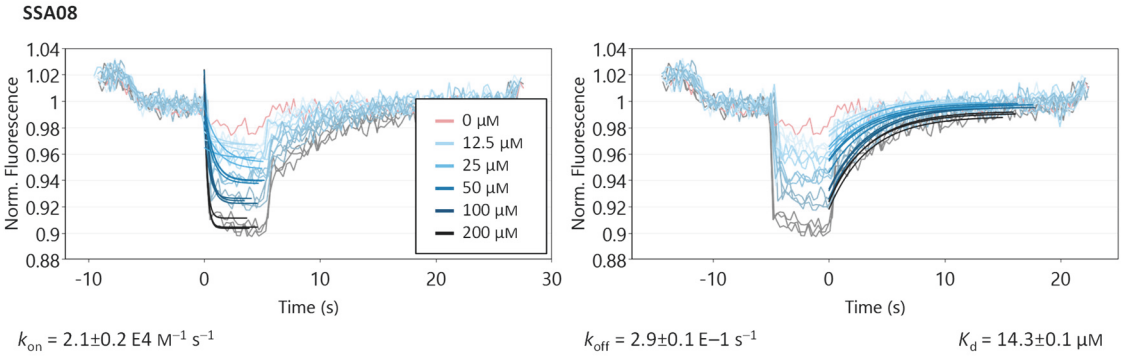


Abbildung 2.60. Kinetische Untersuchung der Bindung von **SSA08** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

Im Vergleich mit Sulfasalazin (**SS**, K_{d1} = 3.1 µM) besitzt das C=C-Analogon **SSA01** eine um den Faktor 3 verringerte Affinität, während die zusätzliche Methylierung des Sulfonamid-Ns einen Wechsel der Bindungsstelle induziert, wie für **SSA02** beobachtet. Eine Bindung in der Sudlow I-Site findet hier mit geringerer Affinität statt. Bei einem Austausch des Pyridylrests gegen eine Benzylgruppe (**SSA04**, **SSA05**) findet die höchstaffine Bindung in beiden Fällen weder in der Sudlow I- noch in der Sudlow II-Site statt. Eine Bindung in der Sudlow I-Site wird dann bei höheren K_d-Werten beobachtet, wobei auch **NBDC12** verdrängt wird. Wird der Rest am Sulfonamid weiter vergrößert (**SSA06**), findet gar keine Bindung mehr in der Sudlow I-Site statt, wogegen eine mittlere Alkylkette als Rest (Octyl, **SSA07**) ähnliche Bindungseigenschaften zeigt, wie die benzylierten Verbindungen **SSA04** und **SSA05**.

Ein Austausch der Doppelbindung gegen ein Amid verringert die Affinität zur Sudlow I-Site deutlich, vermutlich aufgrund der überwiegend hydrophoben Aminosäureseitenketten, die die N=N-Gruppe in Fall von **SS** umgeben (Ala-291, Leu-238, Leu-219). Wechselwirkungen mit der polaren Amidfunktion wären mit den Resten von Arg-222 und Glu-292 denkbar. So zeigt **SSA09** eine Bindung in der Sudlow I-Site, während **SSA08** andere Bindungsstellen besetzt.

Tabelle 2.18. Zusammenfassung der Bindungsaffinitäten der synthetisierten Sulfasalazinanaloga an HSA. Die Affinitäten aus den Fluoreszenzassays wurden aus den für die verschiedenen Farbstoffe bestimmten Werten gemittelt.

Verbindung	K_d (µM) (Fluoreszenzassay)	K_d (µM) (DRX)	Binding Site
SSA01	8.2	21.6	Sudlow I
SSA02	28.2	24.2	Sudlow II
	97.1		Sudlow I
SSA03	15.7	36.3	
SSA04	<10		
	72.7		Sudlow I, NBDFA
SSA05	16.4		
	55.7		Sudlow I, NBDFA
SSA06	32.2		
SSA07	<10		
	55.1		Sudlow I, NBDFA
SSA08	12.8	14.3	
	157.6		
SSA09	42.8		Sudlow I
SSALibA1	22.7		Sudlow I
SSALibB1	17.1		Sudlow I
SSALibB6	6.2		Sudlow I
SSALibD3	19.6		Sudlow I

Zusammenfassend ist ein Austausch der N=N-Doppelbindung von Sulfasalazin (**SS**) zu einer C-C-Doppel- oder Einfachbindung ohne größeren Einfluss auf die Bindungseigenschaften an HSA möglich, die Substitution durch polare Gruppen verringert jedoch die Affinität zur Sudlow I-Site. Auch der Sulfonamid-Rest hat einen großen Einfluss auf die Bindung, wobei aromatische Reste durch eine Wechselwirkung mit Trp-214 bevorzugt sein könnten. Zu große Reste verhindern die Bindung in der Bindungstasche und bewirken eine Bindung an anderen Stellen des Proteins. Der Einfluss der Salicylsäureeinheit wurde nicht untersucht, L. Wenskowsky hat hierzu jedoch Experimente durchgeführt.[361] Größere strukturelle Veränderungen bewirken in vielen Fällen ein von **SS** vollständig unterschiedliches Bindungsverhalten, wie mithilfe der Bibliotheksverbindungen beobachtet wurde. Hier zeigten nur vier Verbindungen eine Bindung in der Sudlow I-Site (Abbildung 2.53), während für viele Verbindungen keine Albuminbindung beobachtet wurde.

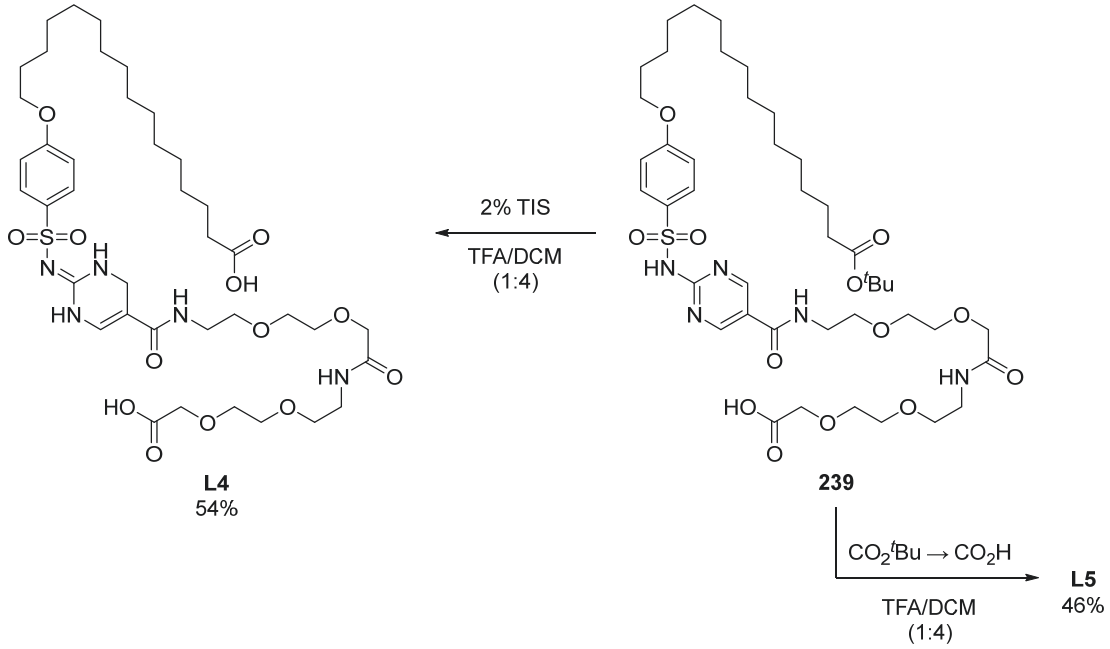
2.3.4 Albuminbindende Exendine

Von Sanofi wurden für dieses Teilprojekt fünf unterschiedliche albuminbindende Peptide bezogen, die jeweils aus einem für Glucagon-Rezeptor-Bindung und GLP-1-Rezeptor-Bindung optimierten Exendin[196, 376] sowie einer albuminbindenden Einheit zur

Verlängerung der Plasmahalbwertszeit durch Verringerung der renalen Ausscheidung bestehen.[377–378] Die HSA-Bindung der Peptide (**P1–P5**) und der albuminbindenden Einheiten (Linker **L1–L5**) sollte untersucht werden, um den Einfluss der Konjugation zu bestimmen. Da die Plasmahalbwertszeiten der Peptide im Mausmodell bestimmt wurden, sollte außerdem die Bindung an Mausserumalbumin (MSA) untersucht und mit der HSA-Bindung verglichen werden, um daraus möglicherweise Abweichungen zwischen der Wirkungsdauer im Mausmodell und im Menschen ableiten zu können.

2.3.4.1 Kompetitionsexperimente

Zuerst wurde die HSA-Bindung der albuminbindenden Linker **L1–L5** im Fluoreszenzkompetitionsassay untersucht. Die Linker **L1–L3** sowie **239** wurden von Sanofi-Aventis bezogen, **L4** und **L5** wurden aus dem gemeinsamen Präkursor **239** synthetisiert (Schema 2.50) und unterschieden sich lediglich in der reduzierten 2-Aminopyrimidineinheit, welche aus dem Pyrimidin beim Deblockieren des *tert*-Butylesters unter Zusatz von Triisopropylsilan (TIS) unbeabsichtigt entsteht.



Schema 2.50. Synthese der Linker **L4** und **L5** aus dem Präkursor **239**.

Die Strukturen der Linker und die Kompetitionsexperimente sind in den folgenden Abbildungen gezeigt.

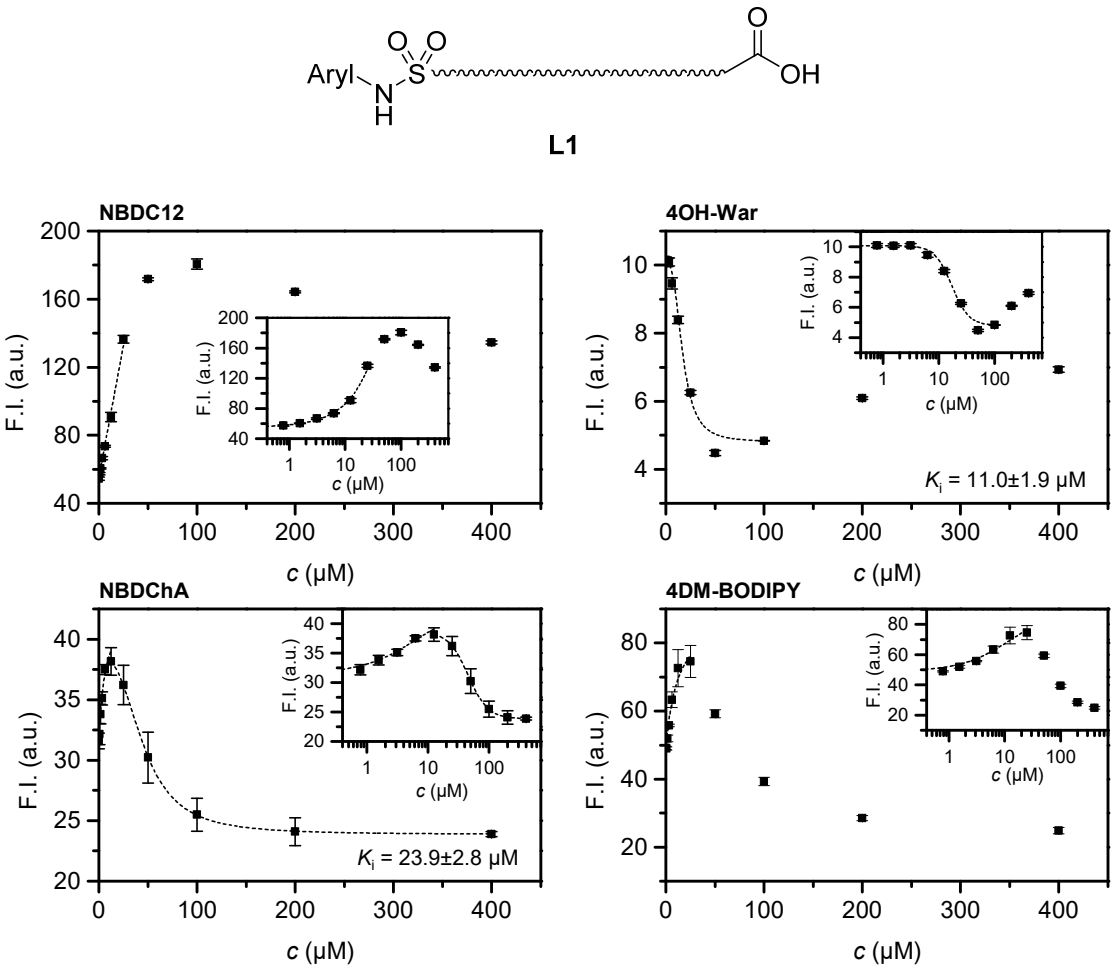
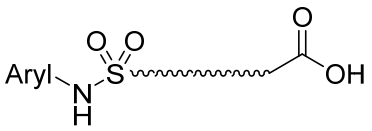


Abbildung 2.61. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **L1** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **4OH-War**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

Für die Linker werden sehr niedrige K_d-Werte erwartet, was für **L1** auch im linearen Anstieg der Fluoreszenzintensität von **NBDC12**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY** angedeutet wird. Eine Verdrängung von **NBDChA** und **4OH-War** findet erst oberhalb von 12.5 μM statt, so dass die Sudlow I-Site als sekundäre Bindestelle wahrscheinlich ist. Auch eine Verdrängung von **4DM-BODIPY** wird oberhalb von 25 μM beobachtet.



L2

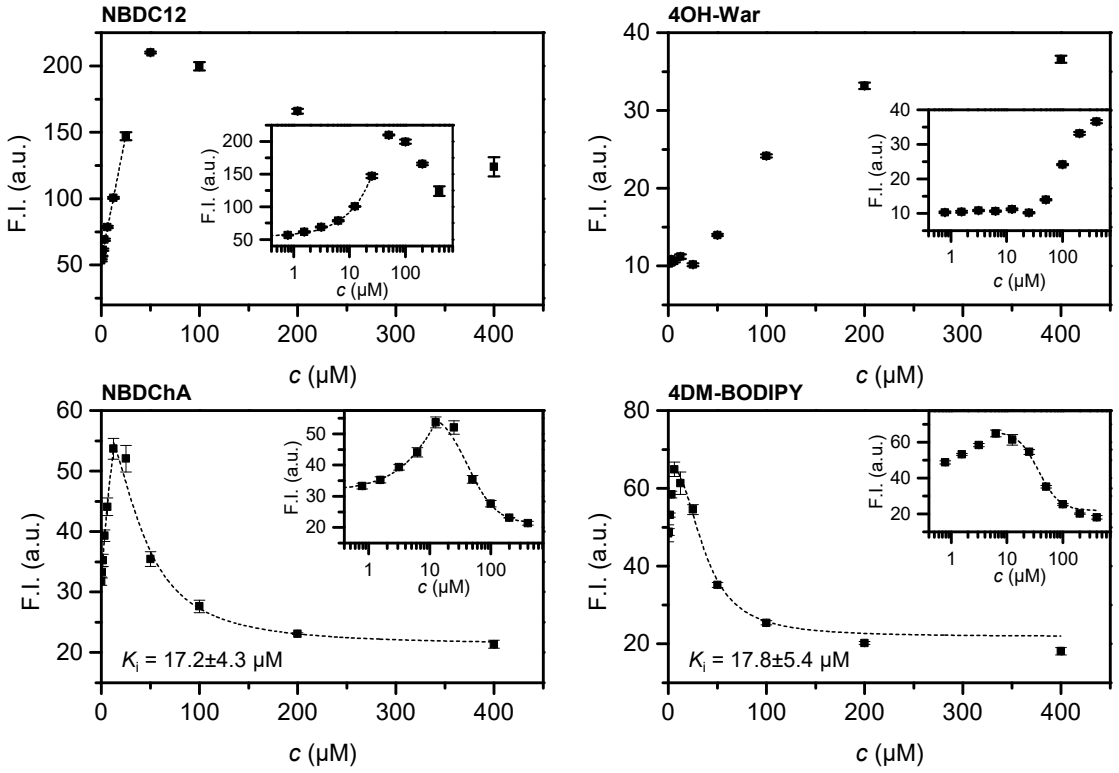
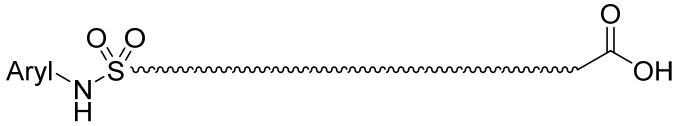


Abbildung 2.62. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **L2** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **4OH-War**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

Auch **L2** erzeugt in Kompetitionsexperimenten mit **NBDC12**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY** einen linearen Anstieg der Fluoreszenzintensität, vergleichbar mit **L1**. Oberhalb von 12.5 µM werden scheinbar sowohl **NBDChA**, als auch **4DM-BODIPY** verdrängt.



L3

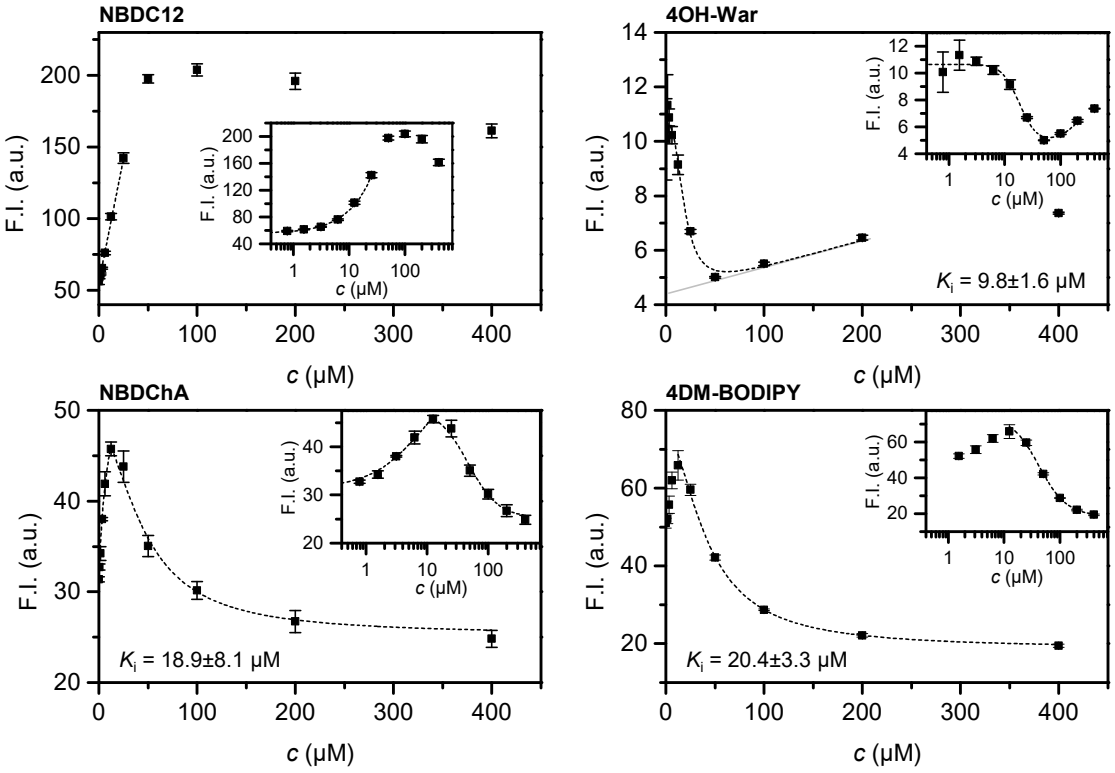


Abbildung 2.63. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **L3** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **4OH-War**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

L3 besitzt ein zu **L1** und **L2** vergleichbares Bindungsverhalten. Der Fit des Fluoreszenzverlaufs von **4OH-War** wurde um eine lineare Komponente (a*F.I.) erweitert, um den unspezifischen Anstieg bei hohen Ligandenkonzentrationen einzubeziehen. Der Konstante a kommt hierbei keine Bedeutung zu.

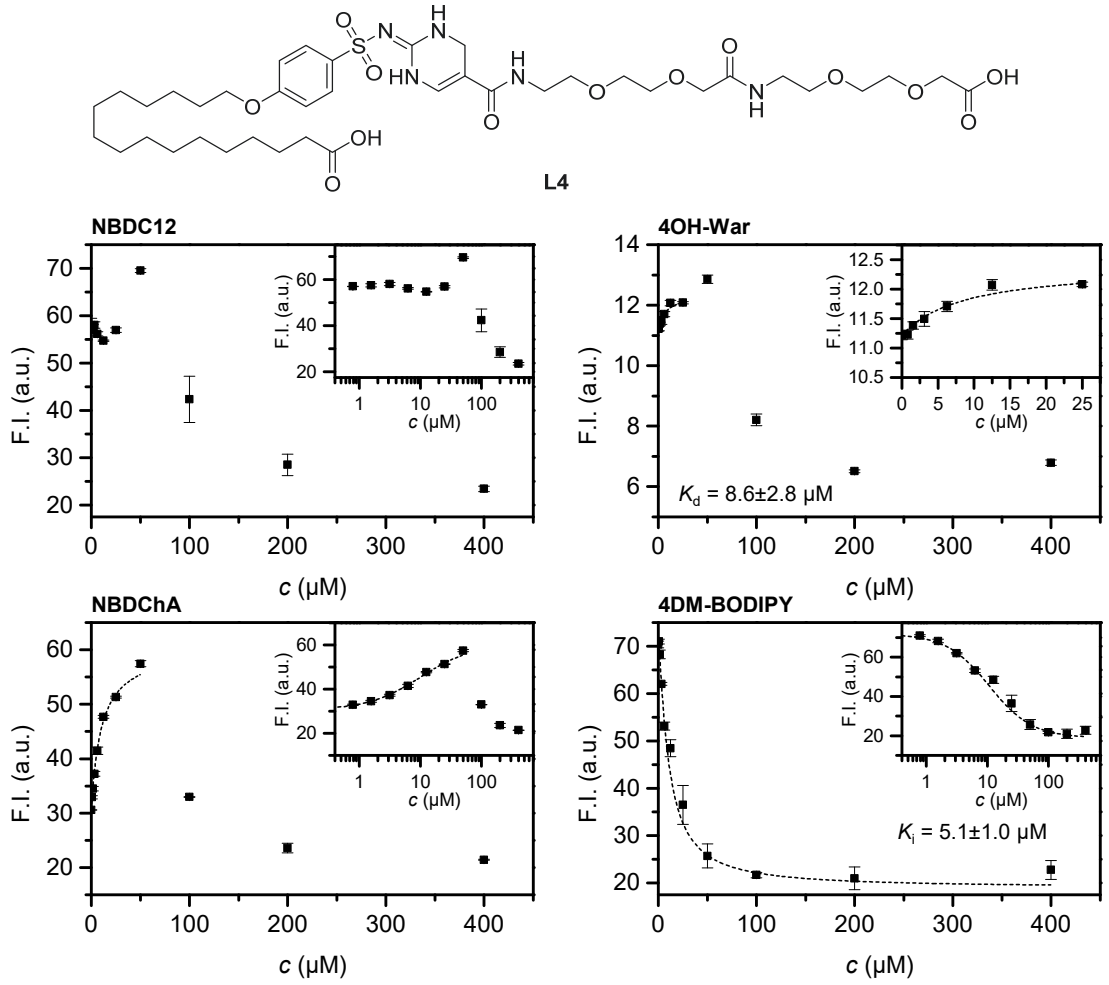


Abbildung 2.64. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **L4** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **4OH-War**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

Anders als **L1–L3** ist **L4** bei höheren Konzentrationen kompetitiv zu **NBDC12**. Bei niedrigen Konzentrationen ist es kompetitiv zu **4DM-BODIPY**, es bindet mit hoher Affinität in der Sudlow II-Site und danach in der NBDFA-Site. Die primäre Bindung wird auch indirekt durch **NBDChA** und **4OH-War** detektiert. Die Bindung in der NBDFA-Site ist vermutlich auf den Palmitinsäurerest zurückzuführen.

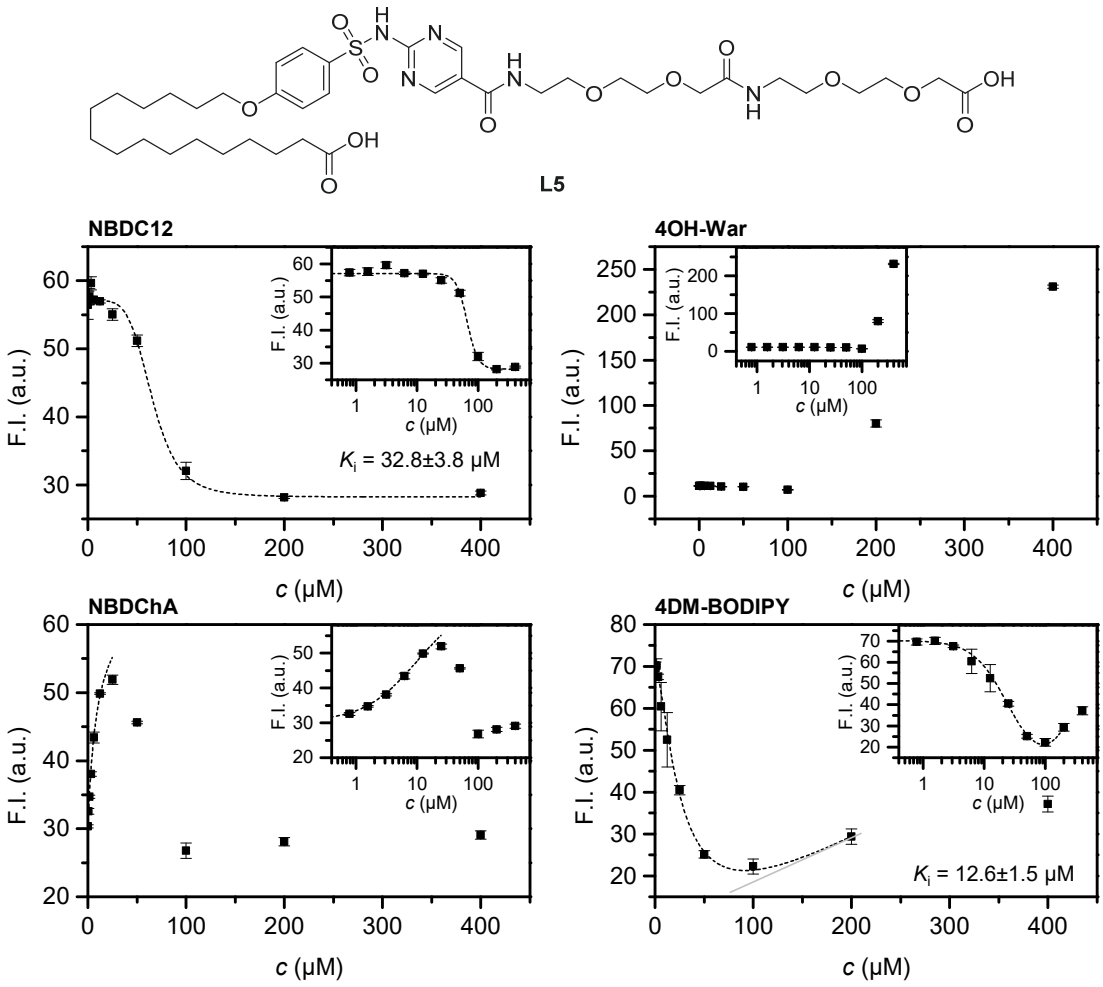


Abbildung 2.65. Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **L5** an HSA gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **4OH-War**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY**.

Obwohl keines der gemessenen Peptide **L5** als albuminbindende Einheit besaß, sollte der Unterschied zu **L4** untersucht werden, da eine Autoxidation vom Dihydropyrimidin zum Pyrimidin in Lösung beobachtet wurde. Das Bindungsverhalten ist vergleichbar, wobei wieder zuerst eine Bindung in der Sudlow II-Site und dann in der NBDFA-Site beobachtet wird.

Zusammenfassend konnten die untersuchten Bindungsstellen (Sudlow I, Sudlow II und NBDFA) als primäre Bindungstelle der Linker **L1**–**L3** ausgeschlossen werden. **L4** und **L5** sind kompetitiv zu **4DM-BODIPY** und binden daher vermutlich hochaffin in der Sudlow II-Site. **L1**–**L3** besitzen als sekundäre Bindungsstelle(n) die Sudlow I- und Sudlow II-Sites, während die Fettsäure-Linker **L4** und **L5** zusätzlich bei hohen Konzentrationen die NBDFA-Site besetzen. Die in vielen Fällen beobachtete lineare Änderung der Fluoreszenzintensität deutet auf eine Bindung im Titrationsregime hin, weshalb die bestimmten K_d-Werte deutlich höher als die tatsächlichen K_d-Werte liegen können. Eine genaue Bestimmung der Werte wird im Folgenden in den SwitchSense-Experimenten beschrieben.

Danach wurden die Peptide **P1–P5** in Kompetitionsexperimenten untersucht. Dabei wurde jedoch in allen Fällen lediglich unspezifische Bindung beobachtet, die keine Rückschlüsse auf die Bindungsstellen oder Affinitäten zuließ. Die Kompetitionsexperimente sind im Anhang in Abbildung 5.15 – Abbildung 5.19 gezeigt.

In **P1**, **P2**, **P4** und **P5** sind die Linker über Position 16 an das Exendin angebunden. **P3** ist wie **P4** mit dem Linker **L2** konjugiert, hier erfolgt die Anbindung über Position 14.

Tabelle 2.19. Peptid-Linker-Kombinationen.

Peptid	Molgewicht (kDa)	Linker und Position	Mögliche hochaffine Bindungsstelle
P1	5.00	**L1@16**	
P2	5.00	**L4@16**	Sudlow II
P3	4.83	**L2@14**	
P4	5.13	**L3@16**	
P5	4.68	**L2@16**	

2.3.4.2 Kinetische Untersuchungen der Bindung mittels DRX-Analyzer

Die SwitchSense-Experimente der Linker **L1–L4** wurden unter den gleichen Bedingungen wie die oben gezeigten Experimente durchgeführt, wobei die Konzentration der Liganden aufgrund der deutlich geringeren Dissoziationskonstanten jeweils angepasst wurde. Zusätzlich wurden Messungen im dynamischen Modus durchgeführt (siehe 3.1). Dabei konnte für keinen der Liganden eine Konformationsänderung des HSA beobachtet werden (Abbildung 2.66).

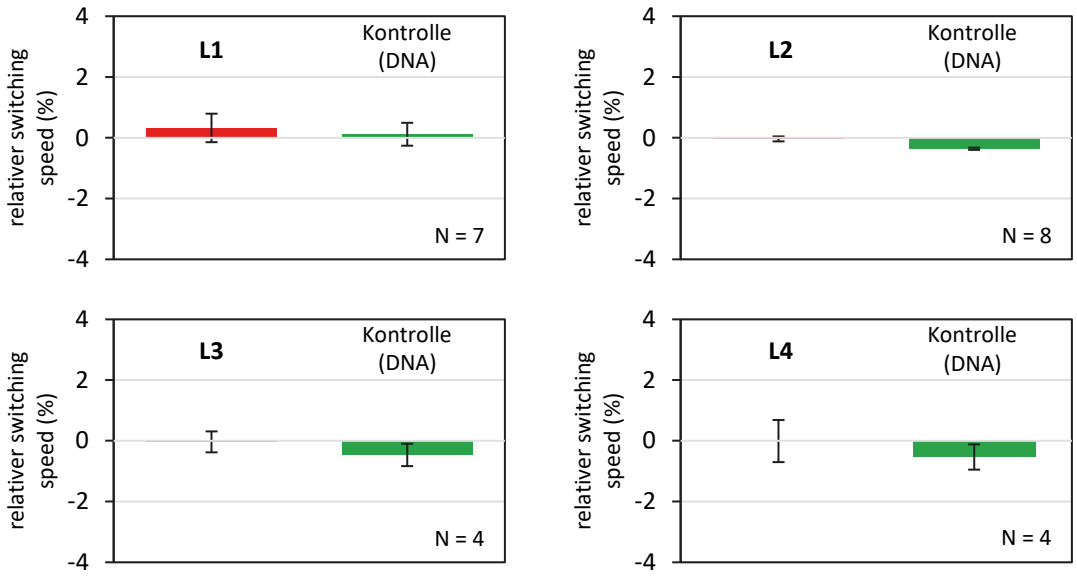


Abbildung 2.66. Untersuchung der Konformationsänderung von HSA bei der Bindung von **L1–L4**. Es wurde keine Änderung des hydrodynamischen Radius beobachtet.

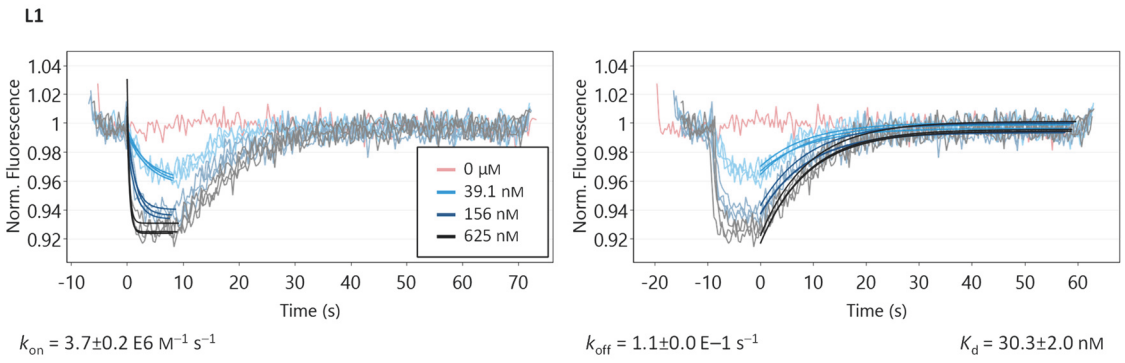


Abbildung 2.67. Kinetische Untersuchung der Bindung von **L1** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

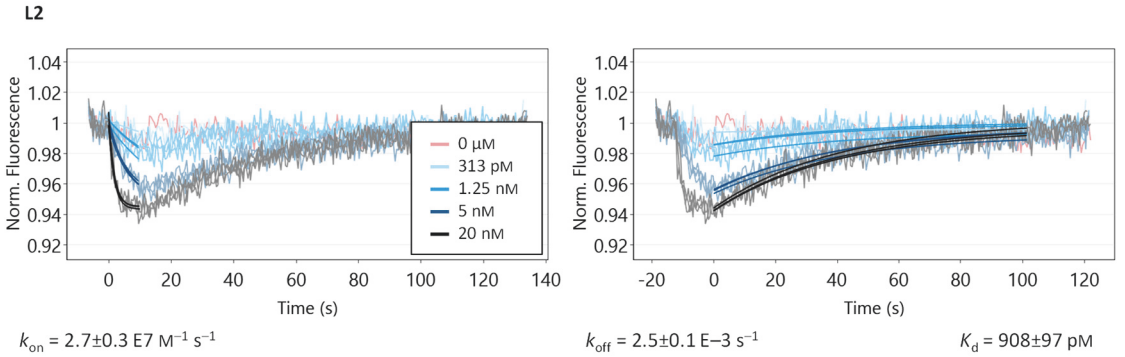


Abbildung 2.68. Kinetische Untersuchung der Bindung von **L2** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

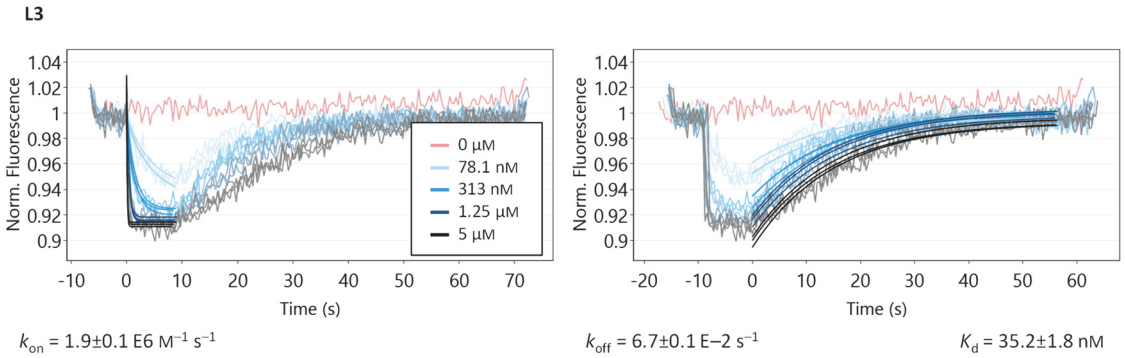


Abbildung 2.69. Kinetische Untersuchung der Bindung von **L3** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

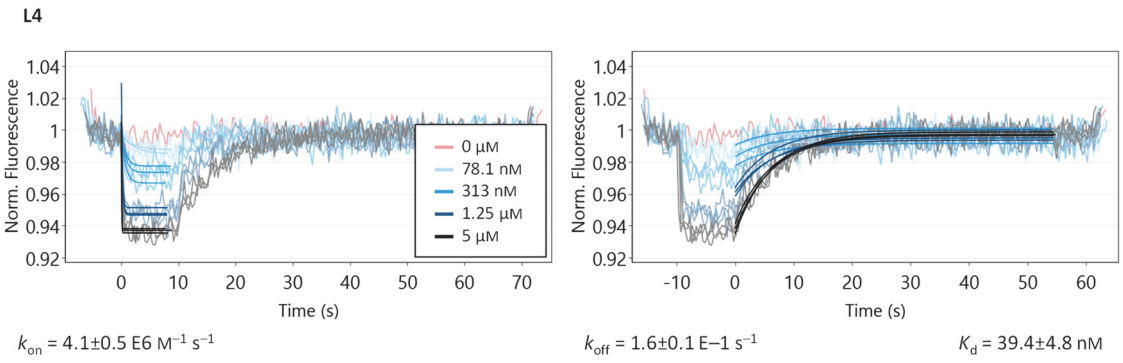


Abbildung 2.70. Kinetische Untersuchung der Bindung von **L4** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

Für die Assoziation der Linker an HSA wird das Gleichgewicht in allen Fällen innerhalb weniger Sekunden erreicht, wodurch sich sehr hohe k_{on}-Werte ergeben. Die Dissoziation benötigt ein bis zwei Minuten und damit deutlich länger, als für die bisher vermessenen Sulfasalazin-Analoga. Die Bindung der optimierten Liganden **L1**–**L4** an HSA ist also deutlich stärker, was sich auch in den ermittelten K_d-Werten widerspiegelt. Diese liegen im niedrigen zweistelligen nanomolaren, und im Falle von **L2** sogar im sub-nanomolaren Bereich.

Für die Bindung der Peptide **P1**–**P5** an HSA wurde aufgrund der molaren Masse der Peptide (~5 kDa vs. HSA 66.5 kDa) ein Einfluss auf den *switching speed* erwartet und eine Messung von **P3** bestätigte diesen Effekt (Abbildung 2.71) in einem Konformationsänderungs-experiment. In kinetischen Experimenten war das Signal jedoch zu schwach, um detektiert zu werden. Daher wurde auch hier im statischen Modus die Änderung der Fluoreszenzintensität gemessen (Abbildung 2.72 – Abbildung 2.76).

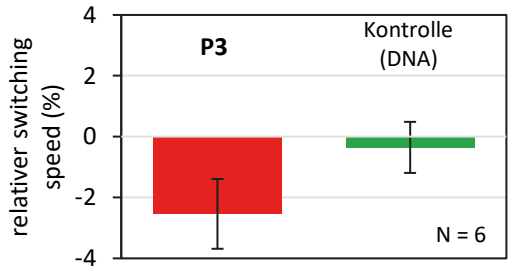


Abbildung 2.71. Konformationsänderung von HSA bei der Bindung von **P3** an HSA. Der verringerter switching speed zeigt einen größeren hydrodynamischen Radius durch die Assoziation des Peptids.

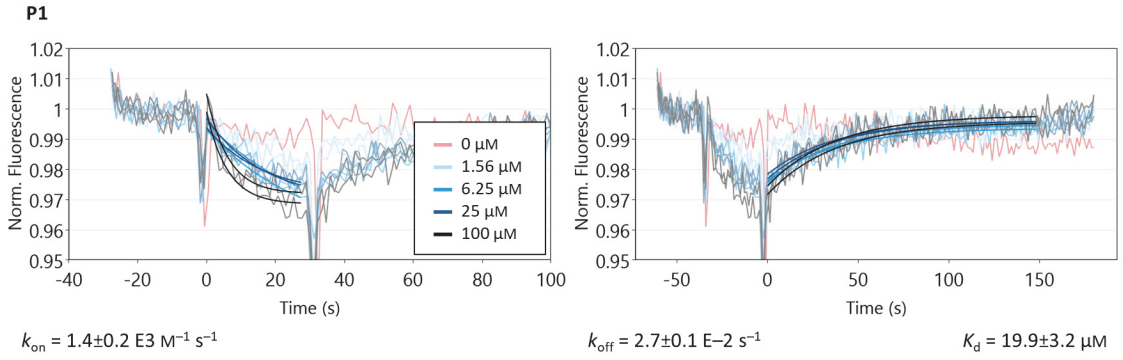


Abbildung 2.72. Kinetische Untersuchung der Bindung von **P1** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

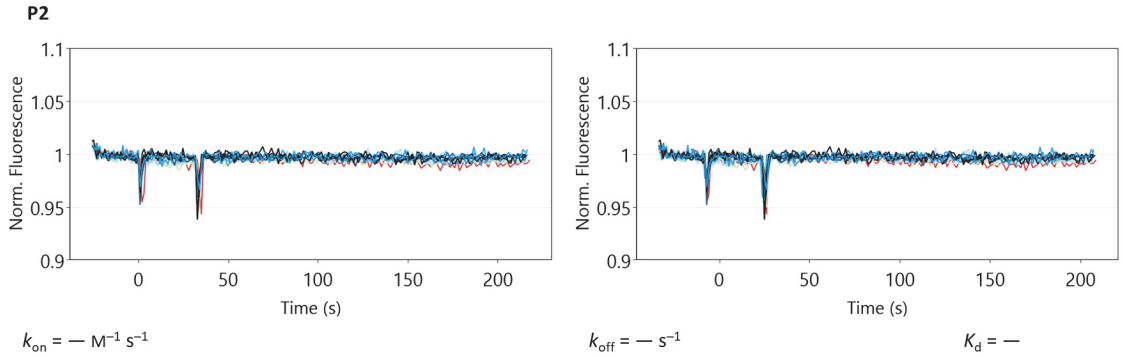


Abbildung 2.73. Kinetische Untersuchung der Bindung von **P2** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

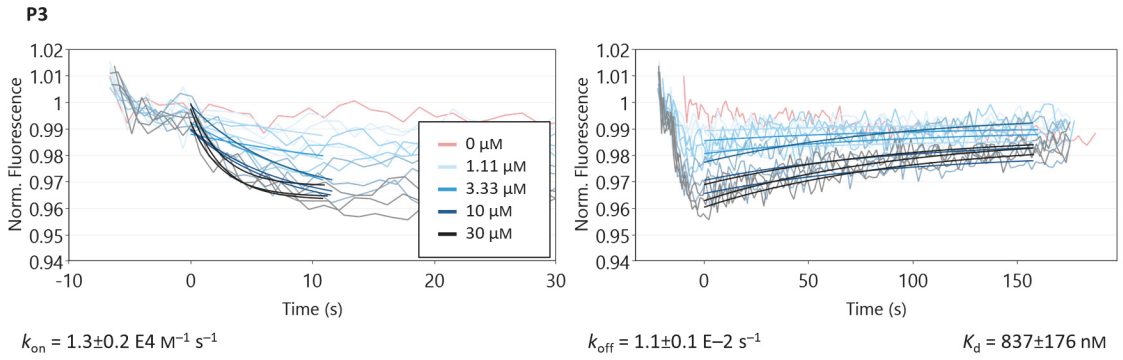


Abbildung 2.74. Kinetische Untersuchung der Bindung von **P3** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

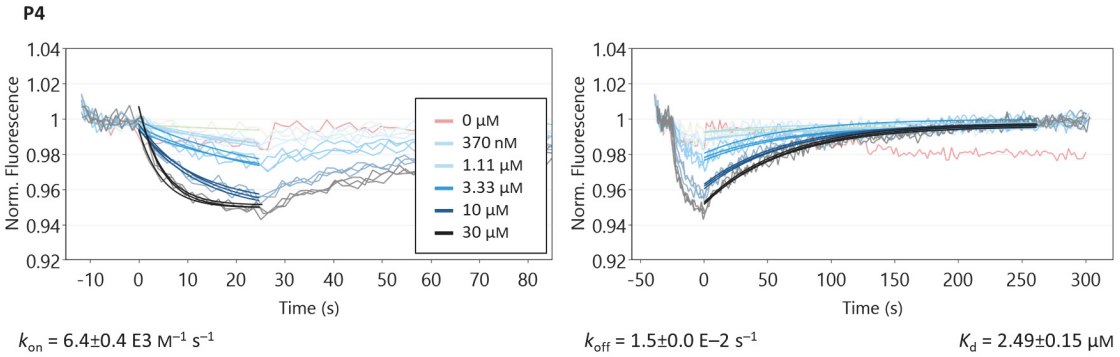


Abbildung 2.75. Versuchte kinetische Untersuchung der Bindung von **P4** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

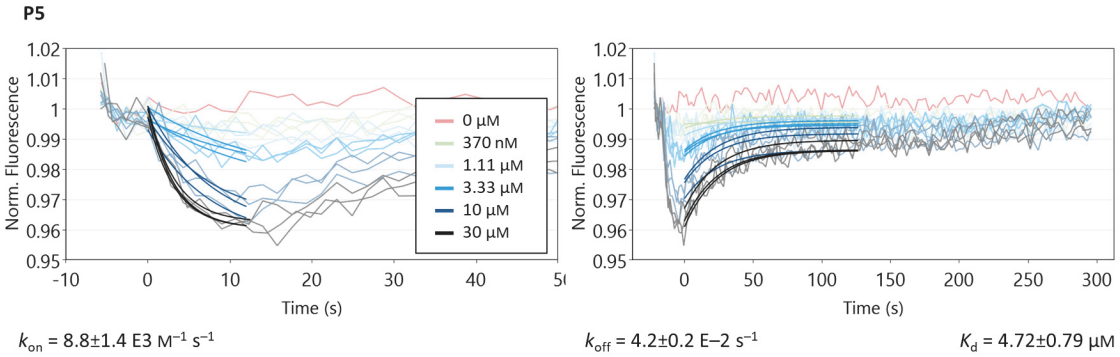


Abbildung 2.76. Kinetische Untersuchung der Bindung von **P5** an immobilisiertem HSA mittels SwitchSense-Technologie.

Die K_d-Werte der Peptide liegen zwischen 1 µM für **P3** und 20 µM für **P1**. Die Affinitäten an HSA sind damit um einen Faktor von 10^2–$5{\cdot}10^3$ geringer, als die der unkonjugierten Linker. Für **P2** wurde kein Signal erhalten und daher kein K_d-Wert bestimmt. Die Identität des Peptids wurde durch MALDI-TOF-Messungen bestätigt, um eine Zersetzung des Lyophilisats auszuschließen. Eine Betrachtung der Assoziations- und Dissoziationsratenkonstanten (Tabelle 2.20) zeigt, dass die Konjugation der Linker mit dem Exendin vor allem k_{on} beeinflusst und die Assoziation um zwei bis drei Größenordnungen langsamer verläuft als mit den unkonjugierten Linkern. Die Dissoziationsratenkonstante der Peptiden ist dagegen, verglichen mit den freien Linkern, nahezu unverändert, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Stabilität der Bindung unabhängig von der Konjugation des bindenden Linkers ist.

Genauso wie HSA besitzt MSA eine einzige freie Thiolgruppe (Cys-34),[379] weshalb zur Immobilisierung die gleiche Strategie wie für HSA angewandt wurde und die Konjugation mit der DNA über einen Thiol-en-Click erfolgte. Zur Bestätigung der erfolgreichen Bindung wurde die Dynamic Response des MSA-tragenden Stranges und des freien Referenzstranges verglichen und als Modellsubstanz wurde die Bindung von **SSA01** an das immobilisierte MSA beobachtet (Abbildung 2.57). Hier konnte eine im Vergleich zu HSA um den Faktor fünf

verringerte Affinität (K_d = 117 µM) beobachtet und die Immobilisierung des MSA auf der Chipoberfläche bestätigt werden.

Tabelle 2.20. Dissoziationskonstanten und Verhältnisse der Assoziations- und Dissoziationsratenraten der Peptide und Linker.

Peptid	Molgewicht (kDa)	K_d (µM) Peptid	K_d (nM) Linker	Linker und Position im Peptid	$\frac{k_{on}^{Linker}}{k_{on}^{Peptid}}$	$\frac{k_{off}^{Linker}}{k_{off}^{Peptid}}$
P1	5.00	19.9	30.3	**L1@16**	2710	4.15
P2	5.00	–	39.4	**L4@16**	–	–
P3	4.83	0.84	0.91	**L2@14**	2170	2.36
P4	5.13	2.49	35.2	**L3@16**	298	4.21
P5	4.68	4.72	0.91	**L2@16**	3100	0.60

Daraufhin wurden die Linker **L1–L5** an MSA vermessen, wobei jedoch kein Signal detektiert wurde. Dies kann entweder an einer fehlenden Bindung der Liganden an MSA liegen, oder an einer ungünstigen Kombination aus Farbstoff, Protein und Binder. Daher wurde ein Dye Screening mit den sechs unterschiedlichen verfügbaren Rhodamin-, Cyanin- und Oxazin-Farbstoffen (Ga, Gb, Gc, Ra, Rb, Rc) durchgeführt. Dafür wurden die farbstofftragenden DNA-Stränge mit dem DNA-konjugierten MSA vorinkubiert und dann die Linker **L1–L4** in hohen Konzentrationen (20 µM) vermessen. Bei diesen Konzentrationen wäre aufgrund der an HSA bestimmten Bindungsaffinitäten bei einer verringerten Affinität an MSA (bis zum Faktor 20) eine Sättigung (>99% MSA gebunden) zu erwarten. Keiner der Farbstoffe war jedoch in der Lage ein Bindungsereignis aufzulösen. Es konnte daher nicht geklärt werden, ob die Linker keine Affinität zu MSA besitzen, oder die Bindung im statischen Modus aufgrund ungeeigneter Farbstoffe nicht zu beobachten ist. Auch bei einer Messung im dynamischen Modus konnte wegen einer fehlenden Konformationsänderung kein Bindungsereignis beobachtet werden.

Die Affinität der Linker und Peptide an MSA konnte daher nicht bestimmt und kein Vergleich zwischen MSA und HSA gezogen werden.

2.3.5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieses Projekts wurde das in Vorarbeiten durch Wenskowsky *et al.* [362] entwickelte Drei-Farben-Assay zur Differenzierung der Bindungsstellen von HSA reevaluiert. Da keine gleichzeitige Anwendung der Farbstoffe erfolgte, konnte als Sudlow I-Marker zusätzlich zum Warfarinderivat **4OH-War** die NBD-markierte Cholsäure **NBDChA** eingesetzt werden und die niedrige Anregungswellenlänge (330 nm) von **4OH-War** vermieden werden. Die Dissoziationskonstanten der Farbstoffe wurden aufgrund der vergleichsweise hohen HSA-Konzentration (12.5 µM) mit Gleichung 21 bestimmt, wobei für alle Farbstoffe eine Übereinstimmung mit den Literaturwerten gefunden wurde. Um auch die Bindung hochaffiner Liganden auflösen zu können, sind Fluorophore notwendig, die selbst stärker an HSA binden. Zusätzlich sollte ein Fluorophor entwickelt werden, der

selektiv in der Drug-Site 3 bindet, um auch Bindungsereignisse in dieser Bindestelle eindeutig nachweisen zu können.

Um eine Struktur-Wirkungsbeziehung von Sulfasalazin (**SS**) zu erstellen, wurden insgesamt neun Derivate von **SS** synthetisiert (Abbildung 2.77). Für die C=C-Analoga wurde hierfür das Grundgerüst in einer Heck-Reaktion zwischen geschützter 5-Iodsalicylsäure (**213**) und Vinylsulfonat aufgebaut und durch Chlorierung zum gemeinsamen Sulfonylchlorid-Präkursor (**216**) umgesetzt, aus dem dann die Analoga **SSA01**–**SSA07** erhalten wurden. Die Amidanaloga **SSA08** und **SSA09** wurden in jeweils vier linearen Stufen aus den entsprechenden Vorläufern synthetisiert.

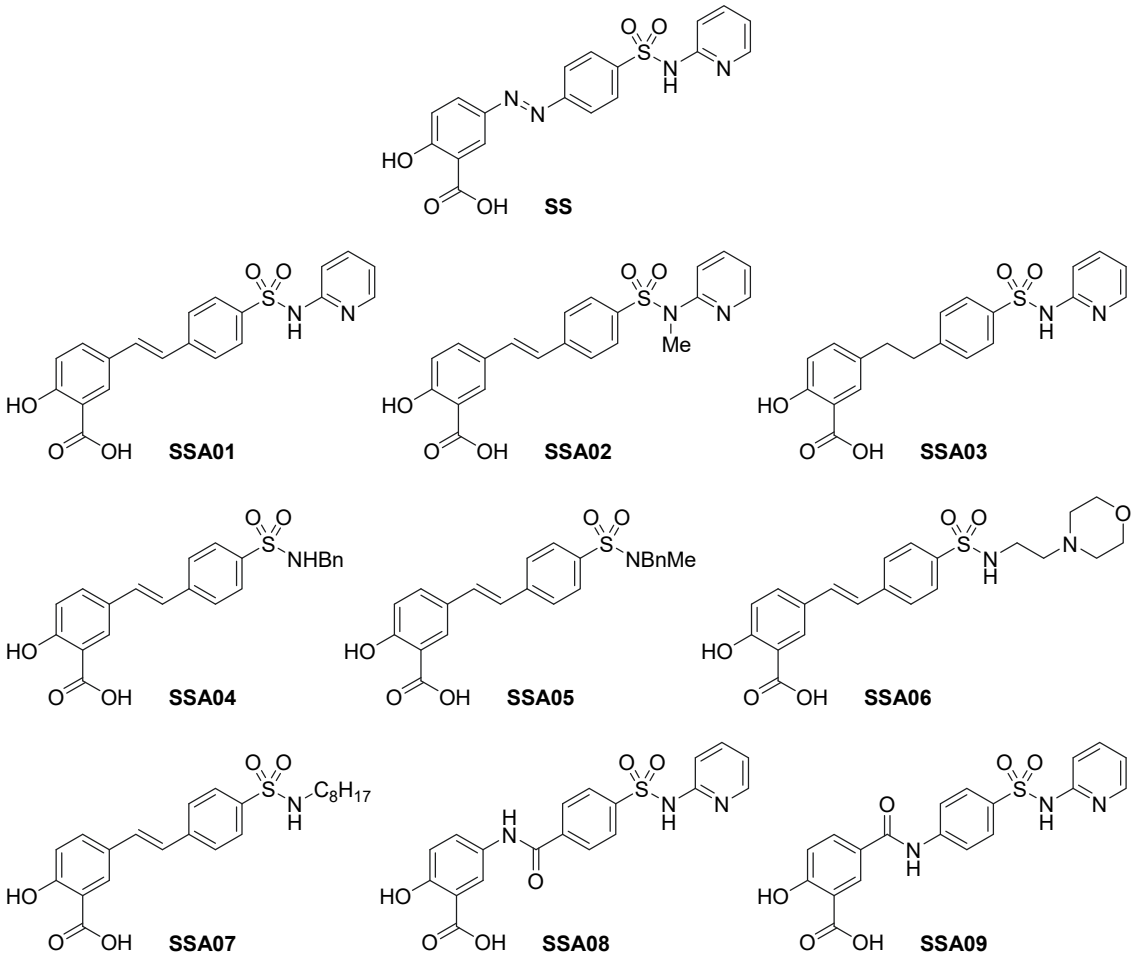


Abbildung 2.77. Übersicht über die Strukturen der synthetisierten Sulfasalazinanaloga.

Mithilfe des Fluoreszenzkompetitionsassays wurde die Bindung der synthetisierten und weiterer Sulfasalazinanaloga, die aus der Substanz-Bibliothek von Sanofi ausgewählt wurden, untersucht. Während alle synthetisierten Analoga eine Bindung an Albumin zeigten, war dies bei vielen der Bibliotheksverbindungen nicht der Fall. Nur in vier Fällen konnte eine Bindung in der Sudlow I-Site, wie für **SS**, beobachtet werden, wobei in keinem Fall eine Verdrängung von **NBDC12** stattfand. Die synthetisierten Analoga mit kleineren strukturellen Abweichungen besitzen ein zu **SS** ähnliches Bindeverhalten. Dabei wurde der

Einfluss der Azo-Gruppe und deren Substitution durch eine C-C-Doppel- und Einfachbindung untersucht sowie verschiedene Sulfonamid-Reste getestet. Eine Veränderung des Platzbedarfs an dieser Position führt zu einer geringeren Affinität und zu einem Wechsel der Bindetasche. Auch eine Substitution der Azo-Gruppe durch eine Amidfunktion bedingt ein verändertes Bindeverhalten an HSA. Als komplementäre Methode wurden die Bindungskinetiken und Dissoziationskonstanten der Verbindungen **SSA01**, **SSA02**, **SSA03** und **SSA08** mit dem Biosensor-Analysator DRX bestimmt, wobei zum Kompetitionsassay übereinstimmende Werte gefunden wurden.

Mit den gleichen Methoden wurden in einem weiteren Teilprojekt die Bindungseigenschaften von fünf verschiedenen albuminbindenden Exendin-Linkerkonjugaten sowie den freien Linkern bestimmt. Dabei wurden für die Linker K_d-Werte im niedrigen nanomolaren Bereich gefunden, während die Affinitäten durch Konjugation mit dem Peptid um circa drei Größenordnungen abnahmen. Diese Abnahme ließ sich hauptsächlich auf eine deutlich langsamere Assoziation zwischen den peptidgebundenen Linkern gegenüber den freien Linkern zurückführen, während die Dissoziationsratenkonstante durch die Konjugation wenig beeinflusst wurde.

Danach sollte zusätzlich zur Bindung an HSA auch die Bindung an MSA untersucht werden. Die Immobilisierung von MSA auf die Chipoberfläche wurde durch die Detektion der Bindung von **SSA01** bestätigt, eine Bindung der freien Linker konnte jedoch weder mit dem Farbstoff Rb, noch mit einem anderen verfügbaren Farbstoff beobachtet werden. Da ein vollständiges Fehlen der Affinität der Linker zu MSA sehr unwahrscheinlich ist, wird angenommen, dass die verwendeten Methoden lediglich ungeeignet waren, um eine Bindung zu detektieren. Ein Vergleich zwischen HSA und MSA konnte somit nicht gezogen werden. Möglicherweise beeinflusst die Konjugation über Cys-34 für MSA dessen Bindungseigenschaften. Eine andere Konjugationsstrategie, beispielsweise über freie Lysine des Proteins, könnte die Bindungsereignisse der Linker sichtbar machen.

3 Experimenteller Teil

3.1 Material und Methoden

Lösungsmittel und Reagenzien

Die Lösungsmittel CyH, EtOAc und Aceton wurden in technischer Qualität bezogen und vor Verwendung redestilliert, um schwerflüchtige Bestandteile zu entfernen. Alle weiteren Lösungsmittel wurden in präparativer oder analytischer Qualität bezogen und ohne vorherige Reinigung verwendet, wenn nicht anders angegeben. $CHCl_3$ war mit EtOH stabilisiert (ca. 0.6%), CH_2Cl_2 war mit Amylenen stabilisiert, THF war mit BHT stabilisiert. Trockene Lösungsmittel wurden entweder durch Refluxieren über einem geeigneten Trocknungsmittel unter Schutzgas und anschließendes Destillieren erhalten, aus einer MBraun SPS 5 (Et_2O, THF, MeCN, CH_2Cl_2, Toluol) bezogen oder in trockener Qualität über Molsieb erworben.

Reagenzien wurden von kommerziellen Anbietern erworben und ohne weitere Reinigung verwendet, falls nicht anders angegeben. α-Methylstyrol wurde durch basisches Al_2O_3 filtriert, um enthaltenen Stabilisator zu entfernen. AIBN wurde vor der Verwendung aus MeOH umkristallisiert. Anilin und Benzaldehyd wurden redestilliert und bis zur Verwendung bei −18 °C gelagert. 4-Cyanopyridin (**71**), für die Laserblitzlichtphotolysemessungen, wurde vor der Verwendung bei 60 °C und 30–80 mbar sublimiert.

Schmelzbereichbestimmung

Schmelzbereiche wurden an einem Krüss Optronic KSP1N thermoelektrischen Schmelzpunktmessgerät oder an einem Mettler Toledo MP30 Schmelzpunktsystem bestimmt. Die Heizrate betrug jeweils 1 °C/min.

Flash-Chromatographie

Flash-Säulenchromatographie wurde nach der Vorschrift von Still *et al.*[380] durchgeführt, wobei anstatt der Trockenpackungsmethode auch die Slurry-Methode zum Packen der Säule verwendet wurde. Alternativ wurden die automatischen Flash-Chromatographiesysteme Isolera One und Isolera Four der Firma Biotage verwendet, insbesondere für Trennungen mit Lösungsmittelgradient. Als stationäre Phase wurde standardmäßig Kieselgel 60 (0.035–0.070 mm, 60 Å, Acros) verwendet. Andere verwendete stationäre Phasen waren basisches Al_2O_3 (Brockmann I, 50–200 µm, 60 A, Acros) und Cellulose (MN 2100 5500 cm^2/g, Macherey & Nagel). Ihre Verwendung wird an der entsprechenden Stelle gekennzeichnet. Umkehrphasen-Flash-Chromatographie wurde auf einem Biotage Isolera One-System auf C_{18}-modifiziertem Kieselgel durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographie wurde auf mit stationärer Phase beschichteten Aluminiumplatten durchgeführt. Hierbei wurden Kieselgel mit Fluoreszenzindikator

(Kieselgel 60 F_{254}, Merck oder Xtra Sil G/UV_{254}, Macherey & Nagel), C_{18}-Kieselgel mit Fluoreszenzindikator (Kieselgel RP-18 F_{254}, Merck), Al_2O_3 mit Fluoreszenzindikator (ALOX N/UV_{254}, Macherey & Nagel), Cellulose (CEL 300, Macherey & Nagel) und borsäurehaltiges Kieselgel (Kieselgel 60 F_{254}, Merck)[348] verwendet. Die Platten wurden nach dem Entwickeln unter UV-Licht betrachtet, um Substanzen sichtbar zu machen. Zusätzlich wurden verschiedene Anfärbe-Tauchreagenzien verwenden, mit denen auch nicht UV-aktive Substanzen sichtbar zu machen sind. Dafür wurden die Platten nach dem Tauchen mit einem Heißluftgebläse erwärmt.

$KMnO_4$-Reagenz: 3 g $KMnO_4$, 20 g K_2CO_3, 5 mL 5% NaOH, 300 mL H_2O
Färbt oxidierbare Substanzen

Ninhydrin-Reagenz: 0.3 g Ninhydrin, 100 mL EtOH, 2 mL AcOH
Färbt Amine

Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz: 1.0 g Vanillin, 100 mL MeOH, 12 mL AcOH, 4 mL H_2SO_4
Färbt verschiedene Substanzen

Seebach-Reagenz: 10 g $Ce(SO_4)_2$, 25 g Phosphormolybdänsäure, 940 mL H_2O, 60 mL H_2SO_4
Färbt oxidierbare Substanzen

DNPH-Reagenz: 1.0 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 25 mL EtOH, 8 mL H_2O, 5 mL H_2SO_4
Färbt Ketone und Aldehyde

Die angegebenen R_f-Werte sind auf Kieselgel bestimmt, wenn nicht anders angegeben.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und hochaufgelöste Massenspektrometrie

RP-HPLC-MS

Umkehrphasen-HPLC-Messungen wurden entweder an einem Agilent 1260 Infinity II HPLC mit G1312B 1260 binärer Pumpe, G7129A 1260 Vialsampler, G1316A 1260 thermostatisiertem Säulenofen (TCC), G7117C 1260 Dioden-Array-Detektor (DAD HS) und G6125B Single-Quadrupol LC/MSD mit Elektronensprayionisation durchgeführt. Als weitere Detektoren wurden entweder ein G7102A 1290 Infinity II Lichtstreudetektor (ELSD) oder ein G7121B 1260 Fluoreszenzdetekor (FLD) betrieben. Oder sie wurden auf einem Agilent 1200 HPLC mit G1312A binärer Pumpe, G1367B HiP-ALS, G1316A thermostatisiertem Säulenofen (TCC) und G1315B Dioden-Array-Detektor (DAD) durchgeführt. Als Eluenten wurden Gradienten oder isokratische Gemische aus Acetonitril und Wasser (+ 0.1% Ameisensäure) verwendet. Routineanalysen und Reaktionskontrollen wurden auf einer C_{18}-Säule (Ascentis Express C18, 3 cm × 2.1 mm, Partikelgröße 2.7 µm) bei einer Flussrate von 0.7 mL/min und 40 °C durchgeführt. Analytische Trennungen wurden auf den Säulen Macherey & Nagel Nucleodur PFP und Nucleodur C18 HTec (jeweils 150 mm × 4.6 mm, Partikelgröße 5 µm) durchgeführt. Die Chromatogramme inklusive der massenspektrometrischen Daten wurden mit der Software MestReNova der Firma Mestrelab Research ausgewertet.

Präparative Umkehrphasen-HPLC-Trennungen erfolgten an einem Agilent 1260 Infinity II Preparative LC System mit G7161B 1290 präparativer binärer Pumpe, G7115A 1260 Dioden-Array-Detektor (DAD WR) und G7159B 1290 präparativen Fraktionssammler (Prep FC). Als Säulen wurden die präparativen Äquivalente der analytischen Säulen verwendet: Macherey & Nagel Nucleodur PFP und Nucleodur C18 HTec (jeweils 150 mm × 32 mm, Partikelgröße 5 µm).

NP-HPLC

Normalphasen-HPLC-Messungen erfolgten an einem Agilent 1260 Infinity II HPLC mit G7110B 1260 isokratischer Pumpe, G7129A 1260 Vialsampler, G7116A 1260 Multi-Column-Thermostat (MCT) und G7115A 1260 Dioden-Array-Detektor (DAD WR). Als Eluenten wurden isokratische Gemische aus Hexan und Ethanol bei einer Flussrate von 1 ml/min verwendet, wobei die Trennung bei 40 °C durchgeführt wurde. Als Säulen wurden verschiedene DAICEL CHIRALPAK analytische Säulen verwendet (250 mm × 4.6 mm, Partikelgröße 3 µm, IA3, IB3, IC3, ID3, IE3, IF3). Die Chromatogramme wurden mit der Software MestReNova der Firma Mestrelab Research ausgewertet.

Präparative NP-HPLC-Trennungen erfolgten auf einer DAICEL CHIRALPAK IA semipräparativen Säule (250 mm × 20 mm, Partikelgröße 5 µm) bei Raumtemperatur (20±2 °C) an einem KNAUER HPLC-System, bestehend aus zwei KNAUER Preparative Pumps 1800 kombiniert mit einer Dynamic Mixing Chamber und einem KNAUER Smartline UV Detector 2600. Als Eluent wurde Hexan/Ethanol (50:50) bei einer Flussrate von 18.5 mL/min verwendet.

HR-MS

Exakte Massenbestimmungen wurden auf einem Agilent G6545A Q-ToF-MS durchgeführt, welches an ein Agilent 1260 Infinity II HPLC System mit G7111B 1260 quaternärer Pumpe, G7129 1260 Vialsampler und G7116A 1260 Multi-Column-Thermostat (MCT) angeschlossen war. Die Massenkalibrierung erfolgte jeweils am Tag der Messung mittels externen Standards. Je nach Probeneigenschaften erfolgte die Ionisation durch Elektronensprayionisation (ESI), chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) oder Photoionisation bei Atmosphärendruck (APPI). Die Messungen erfolgten als Servicemessungen in der Mass Spectrometry-Abteilung der Zentralen Analytik Chemie des Departments der JGU Mainz unter Leitung von Dr. Christopher Kampf.

MALDI-TOF-MS

Die Massenbestimmung von Peptiden wurde auf einem Bruker Autoflex maX MALDI-TOF/TOF durchgeführt. Die Messungen erfolgten als Servicemessungen in der Mass Spectrometry-Abteilung der Zentralen Analytik Chemie unter Leitung von [redacted].

Gaschromatographie

Gaschromatographische Untersuchungen wurden an einem Agilent 8890 GC mit Split-Detektion auf einem FID und einem 5977 Single-Quadrupol GC/MSD durchgeführt. Als stationäre Phase wurde eine Agilent HP 5MS UI GC Säule (30 m × 0.25 mm, Filmdicke 0.25 µm) verwendet. Die Injektortemperatur lag bei 250 °C, die Transferline-Temperatur bei 250 °C, die MS-Quellentemperatur bei 230 °C und die MS-Quadrupoltemperatur bei 150 °C. Temperaturprogramm des Ofens: 40 °C für 2 min, gefolgt von einem Temperaturgradienten von 50 °C/min über 5.6 min auf 320 °C, die 7.4 min gehalten wurden. Als Trägergas wurde Helium 5.0 verwendet.

Infrarotspektroskopie

Infrarotabsorptionsspektren wurden an einem Bruker Tensor 27 FTIR-Spektrometer mit ATR-Diamant-Einheit aufgenommen. Die Spektren wurden mit der Software OPUS ausgewertet und einer Basislinienkorrektur unterzogen. Die IR-Banden sind mit ihrer Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben.

UV-Vis-Absorptionsspektroskopie

Absorptionspektren wurden an einem Thermo Scientific Evolution 201 UV-Visible Spectrophotometer in 10 mm Quarzküvetten aufgenommen.

Die Absorptionsspektren der Sulfasalazinanaloga wurde an einem Thermo Scientific NanoDrop One gemessen. Die Angabe der Absorbanzwerte erfolgt hier auf das Äquivalent einer 10.0 mm-Weglänge normiert.

Transiente Absorptionsspektroskopie (TAS)

Transiente Absorptionsspektren wurden mittels Laserblitzlichtphotolyse (LFP) an einem Edinburgh Instruments LP980KS Transient Absorption Spectrometer gemessen. Als Anregungslicht wurden frequenzverdreifachte (355 nm) Pulse eines Nd:YAG-Lasers (Litron Nano LG 300-10) verwendet. Die Pulslänge betrug ~5 ns bei einer Frequenz von 1 Hz. Wenn nicht anders angegeben, wurde bei einer Pulsenergie von 15 mJ gemessen und die TA-Spektren über 100 ns integriert. Die Spektren wurden mit einer iCCD-Kamera (Andor) aufgezeichnet, kinetische Messungen erfolgten mit einem Photomultiplier. Die Messungen wurden im Arbeitskreis Kerzig der Universität Mainz von [redacted] und [redacted] durchgeführt.

ECD-Spektroskopie

Elektronische Zirkulardichroismus-Spektroskopie wurde an einem JASCO J-815 Circular Dichroism Spectrophotometer mit Peltierkühlung (PTC-423S/15) bei 20.0 °C in 1 mm Quarzküvetten durchgeführt.

Fluoreszenz- und Phosphoreszenzspektroskopie

Emissionsspektren wurden auf einem JASCO FP-8300 Spektrofluorometer aufgenommen. Raumtemperaturmessungen wurden in 10 mm Quarzküvetten, Tieftemperaturmessungen in 5 mm Quarzröhrchen, eingetaucht in flüssigem N_2, durchgeführt.

Quantenausbeuten wurden auf einem Edinburgh Instruments FLS1000 Spektrofluorometer mit Ulbricht-Integrationskugel unter Anregung bei 320 nm mit einer Xenonlampe gemessen. Fluoreszenzlebensdauern wurden durch zeitkorrelierten Einzelphotonenzählung (time-correlated single photon counting, TCSPC, FLS1000) im Reverse Mode unter Verwendung eines Picosekunden-Puls-Lasers (NKT-FIU-6 SuperK Fianium FIU-6) als Anregungsquelle bei 20.0 °C bestimmt. Die Fluoreszenzzerfälle wurden mit der zugehörigen Software Fluoracle von Edinburgh Instruments ausgewertet. Als Detektoren wurden die Photomultiplier N-G11 PMT-980 (250–980 nm) und N-G09 PMT-1700 (500–1700 nm, Flüssig-N_2 gekühlt) verwendet. Die Proben für sauerstofffreie Messungen wurden unter Durchleiten von Argon für 5 min entgast.

Die Fluoreszenzspektren von Trp-214 in HSA und der Sulfasalazinanaloga wurden im 96 Well-Platten an einem Thermo Scientific Varioskan LUX aufgenommen.

Zirkular polarisierte Lumineszenzspektroskopie

Zirkular polarisierte Lumineszenz (CPL) wurde an einem JASCO CPL-300 in 180°-Geometrie durchgeführt. Die Messungen wurden im Arbeitskreis Clever an der TU Dortmund von [redacted] durchgeführt.

Polarimetrie

Optische Aktivität wurde an einem Perkin Elmer 241 MC-Polarimeter bei der Wellenlänge der Natrium-D-Linien gemessen. Es wurde jeweils eine l = 10 cm Küvette verwendet. Die Umgebungstemperatur θ wurde bei jeder Messung mit einem Thermometer bestimmt und vor der Messung wurde das Polarimeter mit Lösungsmittel genullt. Die angegebene Konzentration c beschreibt den Bruchteil von 1 g pro 100 mL (z. B. c = 0.05 entspricht 0.05 g/100 mL = 0.5 mg mL^{-1}). Der gemessene Drehwert α [°] wurde gemäß dem Biot-Gesetz in den spezifischen Drehwinkel umgerechnet, mit β [g ml^{-1}] der Massenkonzentration.

$$[\alpha]_{\lambda}^{\theta} = \frac{\alpha}{l \cdot \beta}$$

Der spezifische Drehwinkel [° mL dm^{-1} g^{-1} = ° cm^2 10 g^{-1}] wird nach Konvention häufig ohne seine Einheit angegeben.

NMR-Spektroskopie

NMR-Spektra wurden an einem der folgenden Geräte aufgenommen:

- Bruker Avance-III HD 300 (^{1}H-NMR: 300 MHz, ^{13}C-NMR: 75.5 MHz), 5 mm BBFO-Kopf
- Bruker Avance-II HD 400 (^{1}H-NMR: 400 MHz, ^{13}C-NMR: 100.6 MHz), 5 mm BBFO-Kopf
- Bruker Avance-III 600 (^{1}H-NMR: 600 MHz, ^{13}C-NMR: 151.1 MHz), 5 mm TCI-CryoProbe

Zur Bearbeitung der Spektren wurde die Software MestReNova der Firma Mestrelab Research verwendet. Routinemäßig wurde eine Phasen- und Basislinienkorrektur

angewendet. Die Zuordnung der Signale erfolgte mithilfe zweidimensionaler Experimente (COSY, HSQC, HMBC, NOESY).

Die chemischen Verschiebungen sind relativ zum Standard Tetramethylsilan in parts per million (ppm) angegeben und auf die Lösungsmittelsignale referenziert (z.B. $CDCl_3$: ^1H 7.26 ppm, ^{13}C 77.16 ppm, DMSO-d_6: ^1H 2.50 ppm, ^{13}C 39.52 ppm)[381–382]. Die Multiplizitäten der NMR-Signale sind wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, p = Quintett, h = Sextett, hept = Septett und Kombinationen daraus. Zusätzliche Abkürzungen sind: m = Multiplett, br = breit, app = scheinbar. Die Messungen erfolgten teilweise als Servicemessungen in der Solution NMR Spectroscopy 2-Abteilung der Zentralen Analytik Chemie des Departments Chemie der JGU Mainz unter Leitung von [redacted].

Eine Zuordnung der NMR-Signale wurde wann immer möglich vorgenommen. Dafür wurden routinemäßige COSY-, HSQC-, HMBC- und, falls notwendig, NOESY-Spektren aufgenommen. Falls uneindeutig, wurde den Molekül-Subsystemen eine eindeutige Markierung durch Anführungszeichen gegeben und in der Abbildung des Moleküls durch einzelne Atomnummern kenntlich gemacht (z.B. 1, 1', 1''). Sind Signale mehreren Atomen zuzuordnen, dann sind diese durch ein Komma getrennt nacheinander aufgeführt (z.B. C-8', C-8''). Wenn Signale nur auf eine Gruppe an Atomen eingegrenzt zugewiesen werden konnten (üblicherweise, wenn die Signale sehr nahe zusammenliegen), so ist dies durch ein / zwischen den Zuordnungen sichtbar gemacht (z.B. C-4a''/C-4a/C-4a'). Indices in Kleinbuchstaben beschreiben chemisch unterschiedliche Protonen an der gleichen Position (z.B. H-3_{bA+B}). Indices in Großbuchstaben beschreiben verschiedene Diastereomere oder Rotamere (z.B. C-$1'_A$).

Cyclovoltammetrie (CV)

Cyclovoltammogramme wurden an einem Metrohm Autolab PGSTAT204 mit einer Platin-Scheibenelektrode als Arbeitselektrode und Platindraht als Gegenelektrode aufgenommen. Als Referenzelektrode wurde eine Ag/AgCl-Elektrode in 3 M KCl-Lösung verwendet. Vor der Messung wurde die verwendete Lösung mit lösungsmittelgesättigtem N_2 entgast und die Messung unter N_2-Atmosphäre durchgeführt. Als Leitsalz wurde NBu_4PF_6 (0.1 M) verwendet. Falls nicht anders vermerkt sind die Potentiale gegen die verwendete Referenzelektrode angegeben. Die Umrechnung zur in der Literatur häufig verwendeten gesättigten Kalomelelektrode (SCE) erfolgt durch Subtraktion von 0.031 V vom Messwert.[383]

Einkristallstrukturanalyse (XRD)

Röntgenstrukturanalysen wurden an einem STOE IPDS2T mit Mo-Quelle und Graphitmonochromator durchgeführt. Die Messungen erfolgten als Servicemessung in der X-Ray Diffraction-Abteilung der Zentralen Analytik Chemie des Departments Chemie der JGU Mainz durch [redacted]. Zur Visualisierung wurden die Programme Mercury 3.8 sowie Mercury 2021.3.0 verwendet. Die Kristallstrukturen wurden in der

Strukturdatenbank Cambridge Structural Database des CCDC[384] hinterlegt. Die CCDC-Nummer ist im Anhang (5.2 Kristallstrukturanalyen) angegeben.

Bestimmung der thermodynamischen Parameter der Enantiomerisierung der Azahelicene

Für die Bestimmung ist eine präzise Einstellung der Temperatur notwendig. Die Enantiomere der Azahelicene wurden in Amylalkohol gelöst und in Schraubkappengläschen verschlossen. Dann wurden die Lösungen bei den entsprechenden Temperaturen T in einem GC-Ofen temperiert. Der Fehler für die Temperatur wurde als $\Delta T = 0.1$ K angenommen. Nach Zeiten t wurde jeweils der Enantiomerenüberschuss *ee* mittels HPLC bestimmt (Daicel IA-3, Hexan/EtOH = 50:50, 1 ml/min), um die Geschwindigkeitskonstanten der Racemisierung k_{rac} zu bestimmen. Die Geschwindigkeitskonstanten wurden jeweils bei mindestens vier verschiedenen Temperaturen gemessen.

DFT-Berechnungen

Dichtefunktionaltheorie-Rechnungen wurden von [redacted] im AK Opatz an der JGU Mainz mithilfe des Programmpakets Gaussian 16, Revision A.03[385] auf den Mogon-Clustern der JGU Mainz durchgeführt. Geometrieoptimierungen und Frequenzberechnungen wurden auf der Theoriestufe B3LYP/6-31+G(d,p)[386–389] zusammen mit der D3-Korrektur von Grimme[390] für empirische Dispersion und engen Grenzwerten für Kräfte und Schrittweite (opt = tight) durchgeführt. Frequenzberechnungen wurden verwendet, um die Strukturen als Minima zu bestätigen (Anzahl der imaginären Frequenzen $N_{imag} = 0$). Zeitabhängige DFT-Berechnungen wurden auf demselben Theorieniveau und mit den zuvor optimierten Strukturen für einen angeregten Zustand durchgeführt. Grenzorbitale wurden mit der Sofware ChemCraft 1.8[391] visualisiert.

Photochemischer Reaktionsaufbau

Photoreaktion wurden in Schraubkappenröhrchen aus Kalk-Soda-Glas oder in Rundkolben aus Borosilikatglas durchgeführt, welches im Bereich der verwendeten Wellenlängen nur vernachlässigbare Absorption zeigt. Die Reaktionsgefäße wurden in einem Abstand von 5–7 cm von der Lichtquelle positioniert und durch einen kleinen Lüfter nahe Raumtemperatur gehalten. Als Lichtquelle wurden üblicherweise Kessil 40W LED PR160L-427nm verwendet (Durchschnittliche Intensität der PR160 Serie 352 mW/cm² in 1 cm Entfernung).[a]

[a] Nach Angabe des Herstellers

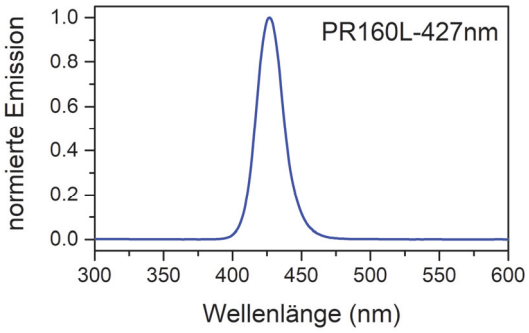


Abbildung 3.1: Emissionspektrum der verwendeten Kessil PR160L-427nm LED.

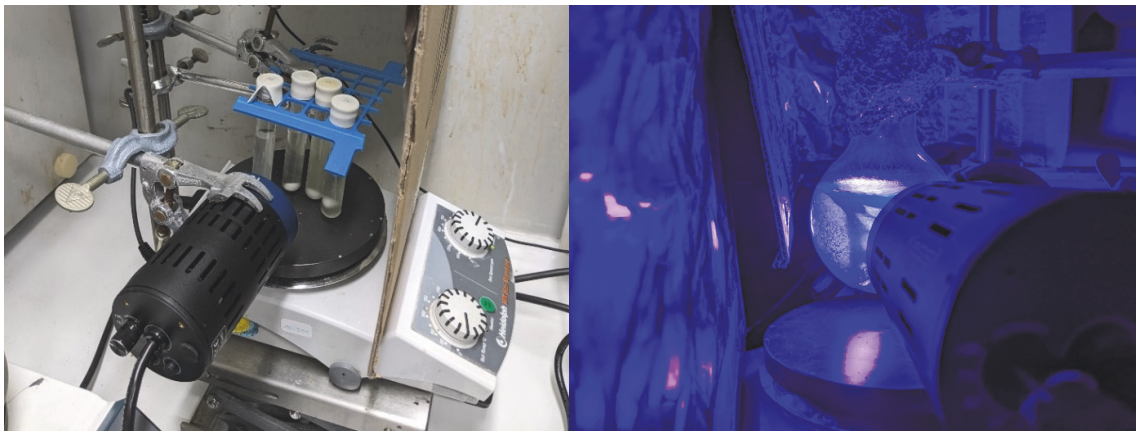


Abbildung 3.2: Versuchsaufbau zur Bestrahlung von Photoredoxreaktionen.

Biochemische Bindungsstudien

PBS-Puffer bezieht sich im Folgenden auf phosphatgepufferte Kochsalzlösung nach Dulbecco (pH 7.35, 1X, kein Ca, kein Mg, Gibco®).

Fluoreszenzassays

Fluoreszenz-Assays an Albuminen wurden mithilfe eines Thermo Scientific Varioskan LUX Mikrotiterplatten-Lesegeräts ausgewertet. Die verwendeten Anregungs- und Emissionswellenlängen der verschiedenen Farbstoffe sind in Tabelle 3.1 angegeben. Die Messung erfolgte in schwarzen 96 Well Half Area Mikroplatten von Greiner Bio-One.

Tabelle 3.1. Anregungs- und Emissionswellenlängen der in Fluoreszenzassays verwendeten Farbstoffe.

Farbstoff	λ_{ex} (nm)	λ_{em} (nm)
NBDC12	435	535
NBDChA	435	535
4OH-War	330	379
4DM-BODIPY	615	690

Sättigungstitration der Farbstoffe an HSA

Die Farbstoffe **NBD-C12**, **NBD-ChA** und **4OH-War** wurden als Stammlösungen in EtOH (10 mM) angesetzt, **4DM-BODIPY** wurde in DMSO (10 mM) angesetzt und bei 4 °C gelagert.

HSA-Stammlösung (50 µM, 33.25 mg/10 mL) wurde in PBS-Puffer hergestellt und bei 4 °C gelagert. Die Stammlösung wurde höchstens zwei Tage verwendet. Die HSA-Lösung wurde mit PBS-Puffer auf 25 µM und 12.5 µM verdünnt. Die Farbstoff-Stammlösungen wurden mit PBS-Puffer auf 800 µM verdünnt.

Auf einer schwarzen 96 Well Half Area Mikroplatte wurde die Farbstofflösung (800 µM) mit PBS-Puffer in einer Verdünnungsreihe (1:1, bis 0.78 µM, je 35 µL) verdünnt. Es wurde jeweils HSA-Lösung (50 µM, 25 µM, 12.5 µM, je 35 µL) zugegeben. Es wurden Blindwerte ohne Farbstoff und Referenzreihen ohne HSA-Lösung hergestellt. Die Platte wurde mit selbstklebender Folie verschlossen und 30 min bei Raumtemperatur unter Schütteln inkubiert. Dann wurde die Folie entfernt und die Fluoreszenzintensitäten ausgelesen. Das Plattenlayout ist zur besseren Verständlichkeit in Tabelle 3.2 gezeigt.

Tabelle 3.2. Mikroplattenlayout für die Sättigungstitration der Farbstoffe an HSA.

c(HSA)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
25 µM	A	400 µM	200 µM	100 µM	50 µM	25 µM	12.5 µM	6.25 µM	3.13 µM	1.56 µM	0.78 µM	Blank
	B	400 µM	200 µM	100 µM	50 µM	25 µM	12.5 µM	6.25 µM	3.13 µM	1.56 µM	0.78 µM	Blank
12.5 µM	C	400 µM	200 µM	100 µM	50 µM	25 µM	12.5 µM	6.25 µM	3.13 µM	1.56 µM	0.78 µM	Blank
	D	400 µM	200 µM	100 µM	50 µM	25 µM	12.5 µM	6.25 µM	3.13 µM	1.56 µM	0.78 µM	Blank
6.25 µM	E	400 µM	200 µM	100 µM	50 µM	25 µM	12.5 µM	6.25 µM	3.13 µM	1.56 µM	0.78 µM	Blank
	F	400 µM	200 µM	100 µM	50 µM	25 µM	12.5 µM	6.25 µM	3.13 µM	1.56 µM	0.78 µM	Blank
PBS	G	400 µM	200 µM	100 µM	50 µM	25 µM	12.5 µM	6.25 µM	3.13 µM	1.56 µM	0.78 µM	Blank
	H	400 µM	200 µM	100 µM	50 µM	25 µM	12.5 µM	6.25 µM	3.13 µM	1.56 µM	0.78 µM	Blank

Kompetitionsexperimente an Albumin-Farbstoff-Komplexen

Die Farbstoffe **NBD-C12**, **NBD-ChA** und **4OH-War** wurden als Stammlösungen in EtOH (10 mM) angesetzt, **4DM-BODIPY** wurde in DMSO (10 mM) angesetzt und bei 4 °C gelagert. Die Farbstoff-Stammlösungen wurde mit PBS-Puffer auf 50 µM verdünnt. HSA-Stammlösung (50 µM, 33.25 mg/10 mL) wurde in PBS-Puffer hergestellt und bei 4 °C gelagert. Die Stammlösung wurde höchstens zwei Tage verwendet. Die HSA-Stammlösung (50 µM) und Farbstofflösung (50 µM) wurden gemischt (1:1) und 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Analyten wurden in DMSO gelöst (10 mM) und mit PBS-Puffer auf 800 µM verdünnt.

Auf einer schwarzen 96 Well Half Area Mikroplatte wurde eine Verdünnungsreihe des Analyten (1:1, bis 1.56 µM, je 35 µL) angesetzt und jeweils mit HSA-Farbstoff-Lösung versetzt (35 µL). Ein Blindwert aus PBS-Puffer und HSA-Farbstoff-Lösung wurde angesetzt. Die Platte wurde mit selbstklebender Folie verschlossen und 30 min bei Raumtemperatur

unter Schütteln inkubiert. Dann wurde die Folie entfernt und die Fluoreszenzintensitäten ausgelesen. Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt.

Kinetische Messungen mit dem Bioanalysator DRX2 (SwitchSense)

Kinetische Studien wurden an einem Dynamic Biosensors SwitchSense DRX² Bioanalysator durchgeführt. Alle Messungen wurden in 10 mM Phosphatpuffer (pH 7.4, 40 mM NaCl, 0.05% Tween20, 50 µM EDTA, 50 µM EGTA) durchgeführt. Bei der Messung kleiner Moleküle wurde zusätzlich 1% DMSO zugegeben. Die Proben wurden auf 20 °C, der Messchip auf 25 °C temperiert, die Flussrate betrug 2000 µL/min.

Kinetische Messungen wurden auf einem Adapter-Chip im statischen Modus (proximity sensing) durchgeführt. Dabei kommt es durch ein Bindungsevent zu einer Veränderung der Fluoreszenzintensität. Konformationsänderungsmessungen wurden im dynamischen Modus durchgeführt, bei dem die negativ geladenen immobilisierten DNA-Stränge durch eine Wechselspannung von der Oberfläche angezogen und abgestoßen werden. Über die Fluoreszenzlöschung des Fluorophors in der Nähe der Goldoberfläche kann die Geschwindigkeit dieser "Switching"-Bewegung bestimmt werden. Dadurch lassen sich Veränderungen des hydrodynamischen Radius der an den DNA-Strang konjugierten Spezies beobachten. Ein größerer Radius führt zu einer langsameren Bewegung und umgekehrt.

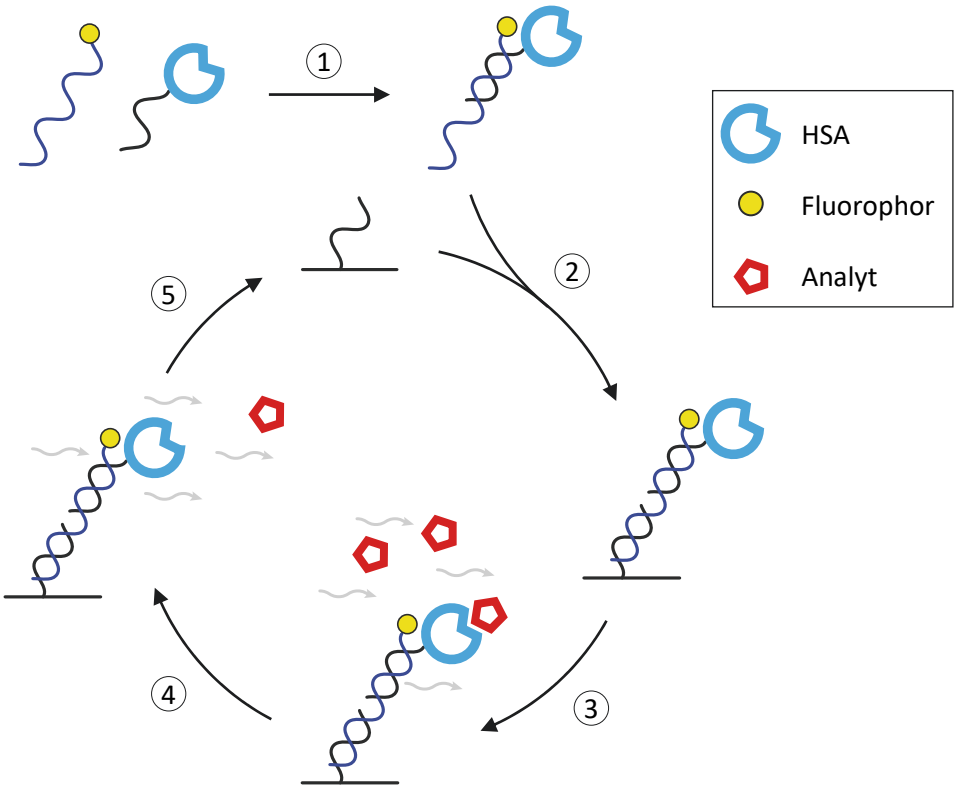
Die Albumine wurden über Thiol-En-Click selektiv über die einzige freie Thiolgruppe im Cys-34 an einen DNA-Strang gekuppelt. Dieses Addukt wurde vor der Messung mit farbstofftragenden Adapterstrang präkonjugiert (20 min). Für den proteintragenden Strang wurde der rote Fluoreszenzfarbstoff „Rb“ verwendet. Ein DNA-Strang mit grünem Fluoreszenzfarbstoff „Ga“ wurde als Referenz mit einem Blindstrang präkonjugiert (20 min). Referenz- und Messstrang wurden vor der Messung im Verhältnis 1:1 gemischt und die Signale es roten Fluorophors (λ_{ex} = 600–630 nm, λ_{em} = 650–685 nm, Messsignal) und des grünen Fluorophors (λ_{ex} = 480–515 nm, λ_{em} = 525–575 nm, Referenzsignal) wurden während der Messung aufgenommen. Messungen im dynamischen Modus wurden unter den gleichen Bedingungen durchgeführt, zur Bestimmung einer Konformationsänderung wurden die Dynamic Response-Daten der grün-fluoreszent markierten DNA als Kontrollmessung verwendet. Bei einer relativen Änderung der Dynamic Response >1% wurde die Einzelmessung in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die erhaltenen kinetischen Daten wurden mit dem zugehörigen Programm SwitchANALYSIS ausgewertet.

Die Assoziations- (k_{on}) und Dissoziationsratenkonstanten (k_{off}) werden mithilfe der Langmuir-Gleichungen bestimmt.[323] gF: gebundene Fraktion, c: Konzentration des Analyten.

$$\text{Assoziation: } gF(t,c) = gF_0 - gF_0 \cdot e^{-k_{on}^{obs} \cdot t} \text{ mit } k_{on}^{obs} = c \cdot k_{on} + k_{off} \qquad \text{Gleichung 24}$$

$$\text{Dissoziation: } gF(t) = gF_0 \cdot e^{-k_{off} \cdot t}$$



Schema 3.1. Ablauf eines SwitchSense-Experiments. (1) Präkonjugation des fluorophortragenden DNA-Strangs mit dem Protein-DNA-Konjugat. (2) Immobilisierung des Protein-Fluorophor-Strangs auf der Chipoberfläche durch Hybridisierung mit der Chip-DNA (Stopped-Flow). (3) Assoziationsmessung des Analyten und Beobachtung des Fluoreszenzsignals (im Fluss). (4) Dissoziationsmessung des Analyten mit Puffer (im Fluss). (5) Regeneration der Chipoberfläche mit Regenerationslösung. Vor der Regeneration können bei einer vollständigen Dissoziation mehrere Konzentrationen des Analyten vermessen werden.

Berechnungen, Plots und Fits

Bei Berechnungen wurde der Fehler durch Fehlerfortpflanzung bestimmt, wobei (wenn möglich) jede fehlerbehaftete Größe berücksichtigt wurde. Als Fehler von Größen, die aus Fits erhalten wurden, wurde der Standardfehler angegeben. Die Fits wurden mit OriginPro 9.0 durchgeführt, Plots wurden ebenso mit OriginPro 9.0 erstellt.

Proteindarstellungen wurden mithilfe von Mol*-Viewer[145] erstellt und basieren auf Kristallstrukturen der RCSB PDB.[392] Die entsprechenden zugrundeliegenden Strukturen sind an der entsprechenden Stelle vermerkt.

3.2 Synthesen

3.2.1 Polyaza[7]helicene als Photokatalysatoren

Allgemeine Vorschrift A: Deoxychlorierung von Chinolin-2(1*H*)-onen

Modifiziert nach Stumpf *et al.*[393] Das 2-Chinolon wurde in $POCl_3$ gelöst und 1–2 h refluxiert. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels DC (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1) überprüft. Nach vorsichtiger Zugabe von Wasser (5 Volumen) wurde mit 3 M NaOH neutralisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Extrakt wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und über wenig Kieselgel

filtriert. Nach dem Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurde das Produkt als farbloser bis leicht gelber Feststoff erhalten.

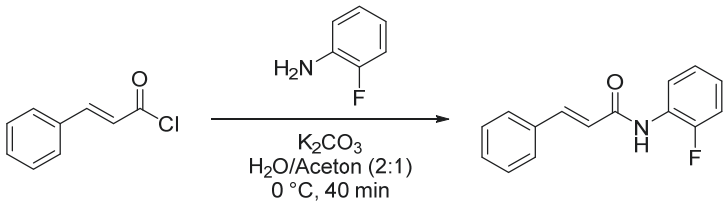
Allgemeine Vorschrift B: Kupplung von Chlorchinolinen mit *p*-Phenylendiamin

In ein Röhrchen mit Magnetrührstab wurden *p*-Phenylendiamin (1.0 Äq) und das entsprechende 2-Chlorchinolin (2.0 Äq) zusammen mit Tributylamin (4.0 Äq) gegeben. Das Röhrchen wurde mit einem Septum verschlossen,dreimal evakuiert und mit N_2 geflutet. Dann wurde das Septum gegen einen Schraubverschluss getauscht und die Mischung unter Rühren über Nacht auf 200 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde die halbfeste Mischung in EtOAc (250 mL) gelöst und mit Na_2CO_3-Lösung (0.1 M, 100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus Toluol umkristallisiert.

Allgemeine Vorschrift C: Oxidation zum Azahelicen

Der Helicen-Präkursor wurde in HFIP gelöst (bei schlechter Löslichkeit wurden einige Tropfen TFA zugegeben) und portionsweise wurde alle 30 min PIFA zur Reaktion gegeben. Die Mischung färbte sich nach der ersten Zugabe dunkelrot. Nach der letzten Zugabe wurde über Nacht gerührt und dann ein Großteil des HFIPs unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit einer Mischung aus gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und $Na_2S_2O_3$-Lösung (4:1) gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration wurde das Produkt auf Kieselgel gezogen und mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Gradient CH_2Cl_2 bis CH_2Cl_2/MeOH = 97.5:2.5, Isolera-System).

Anmerkung: Wird PIFA schlechter Qualität verwendet (z. B. verfärbt, feucht) sinkt die Ausbeute und die entstehenden Nebenprodukte sind schwierig zu entfernen.



***N*-(2-Fluorphenyl)cinnamoylamid** (**149a**). Modifiziert nach Wang *et al.*[285] K_2CO_3 (4.56 g, 33 mmol, 1.1 Äq) wurde in H_2O (60 mL) gelöst, Aceton (30 mL) und 2-Fluoranilin (3.33 g, 30 mmol, 1.0 Äq) wurden zugegeben. Bei 0 °C wurde innerhalb von 25 min Cinnamoylchlorid (5.25 g, 31.5 mmol, 1.05 Äq) in Aceton (20 mL) zugetropft und 40 min nachgerührt. Durch Zugabe von Eiswasser (50 mL) wurde das Produkt ausgefällt, dann abgesaugt und umkristallisiert (^{i}PrOH, 20 mL). Grauer Feststoff (5.17 g, 21.4 mmol, 71%).

DC: R_f = 0.63 (CyH/EtOAc = 2:1).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.47 (app t, J = 8.3 Hz, 1H, H-6'), 7.78 (d, J = 15.5 Hz, 1H, C<u>H</u>CHCO), 7.62–7.51 (m, 3H, NH, *o*-Ph-H), 7.45–7.34 (m, 3H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.21–7.01 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 6.60 (d, J = 15.5 Hz, 1H, C<u>H</u>CO).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 163.9 (CO), 152.4 (d, J = 243.0 Hz, CF), 143.0 (CHCHCO), 134.4 (Ph-C_q), 130.2 (*p*-Ph-C), 128.9 (2C, *m*-Ph-C), 128.1 (2C, *o*-Ph-C), 126.6 (d, J = 9.8 Hz, C-1'), 124.7 (d, J = 3.6 Hz, C-5'), 124.3 (d, J = 7.8 Hz, C-4'), 121.8 (C-6'), 120.4 (CHCO), 114.8 (d, J = 19.2 Hz, C-3').

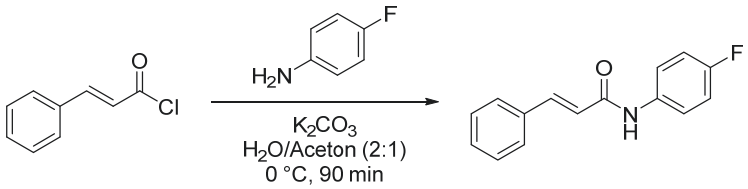
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = –131.32.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3422, 3270, 3133, 3061, 3027, 1665, 1627, 1578, 1536, 1504.

Smb.: 118.3–120.1 °C (Lit.: 114–116 °C,[394] 116–117 °C).[395]

ESI-MS: m/z = 242.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 242.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[394–395]



***N*-(4-Fluorphenyl)cinnamoylamid (149b)**. Modifiziert nach Wang *et al.*[285] K_2CO_3 (4.56 g, 33 mmol, 1.1 Äq) wurde in H_2O (60 mL) gelöst, Aceton (30 mL) und 4-Fluoranilin (3.33 g, 30 mmol, 1.0 Äq) wurden zugegeben. Bei 0 °C wurde innerhalb von 25 min Cinnamoylchlorid (5.25 g, 31.5 mmol, 1.05 Äq) in Aceton (20 mL) zugetropft und 90 min nachgerührt. Durch Zugabe von Eiswasser (50 mL) wurde das Produkt ausgefällt, dann abgesaugt und umkristallisiert (EtOH/H_2O, 9:1, 20 mL). Beiger Feststoff (4.79 g, 19.9 mmol, 66%).

DC: R_f = 0.60 (CyH/EtOAc = 2:1).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 7.74 (s, 1H, NH), 7.74 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CHCHCO), 7.60 (m, 2H, H-2',6'), 7.48 (app dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 2H, *o*-Ph-H), 7.41–7.30 (m, 3H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.07–6.96 (m, 2H, H-3',5'), 6.58 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CHCO).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 164.1 (CO), 159.5 (d, J = 243.6 Hz, CF), 142.5 (CHCHCO), 134.5 (Ph-C_q), 134.0 (C-1'), 130.1 (*p*-Ph-C), 128.9 (2C, *m*-Ph-C), 127.9 (2C, *o*-Ph-C), 121.8 (d, J = 7.2 Hz, 2C, C-2',6'), 120.6 (CHCO), 115.7 (d, J = 22.5 Hz, 2C, C-3',5').

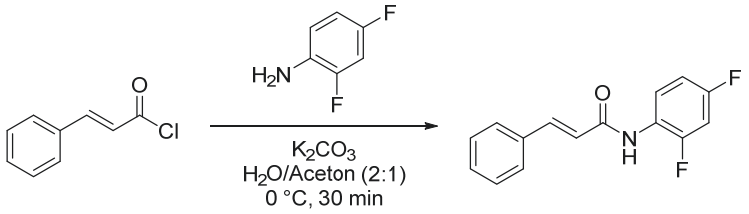
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = (–117.61)–(–117.81) (m).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3297, 3270, 3151, 3063, 3032, 1658, 1623, 1544, 1509, 1450.

Smb.: 151.1–159.3 °C (Lit.: 155–157 °C).[395]

ESI-MS: m/z = 242.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 242.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[395]



***N*-(2,4-Difluorphenyl)cinnamoylamid** (**149c**). Modifiziert nach Wang *et al.*[285] K_2CO_3 (4.93 g, 35.6 mmol, 1.2 Äq) wurde in H_2O (60 mL) gelöst, Aceton (30 mL) und 2,4-Difluoranilin (3.84 g, 30 mmol, 1.0 Äq) wurden zugegeben. Bei 0 °C wurde innerhalb von 30 min Cinnamoylchlorid (5.25 g, 31.5 mmol, 1.05 Äq) in Aceton (20 mL) zugetropft und 30 min nachgerührt. Durch Zugabe von Eiswasser (50 mL) wurde das Produkt ausgefällt, dann abgesaugt und getrocknet. Leicht grauer Feststoff (7.69 g, 29.6 mmol, 99%).

DC: R_f = 0.62 (CyH/EtOAc = 2:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.37 (q, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 7.76 (d, J = 15.5 Hz, 1H, C<u>H</u>CHCO), 7.63 (s, 1H, NH), 7.57–7.48 (m, 2H, *o*-Ph-H), 7.41–7.33 (m, 3H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H), 6.92–6.81 (m, 2H, H-3',H-5'), 6.61 (d, J = 15.5 Hz, 1H, C<u>H</u>CO).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 164.0 (CO), 158.6 (dd, J = 246.6, 11.4 Hz, CF), 152.6 (dd, J = 246.6, 11.3 Hz, CF), 143.1 (<u>C</u>HCHCO), 134.4 (Ph-C_q), 130.2 (*p*-Ph-C), 128.9 (2C, *m*-Ph-C), 128.1 (2C, *o*-Ph-C), 123.1 (d, J = 9.0 Hz, C-6'), 122.8 (dd, J = 10.3, 3.7 Hz, C-1'), 120.2 (<u>C</u>HCO), 111.3 (dd, J = 21.7, 3.7 Hz, C-5'), 103.6 (dd, J = 26.7, 23.4 Hz, C-3').

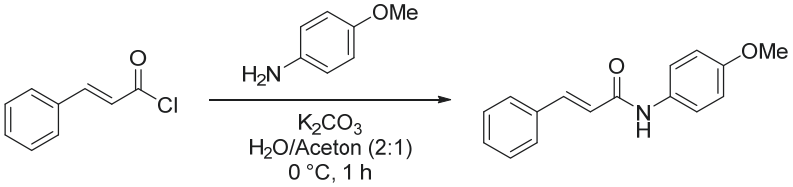
^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = –114.89 (app p, J = 7.0 Hz, *p*-F), –126.02 (app t, J = 10.8 Hz, *o*-F).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3429, 3264, 3151, 3064, 3029, 1665, 1629, 1578, 1531, 1514.

Smb.: 133.5–140.4 °C (140–141 °C).[395]

ESI-MS: m/z = 260.0 (100%, $[M+H]^+$, ber. 260.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[395]



***N*-(4-Methoxyphenyl)cinnamoylamid** (**149d**). Modifiziert nach Wang *et al.*[285] K_2CO_3 (4.56 g, 33 mmol, 1.2 Äq) wurde in H_2O (60 mL) gelöst, Aceton (30 mL) und *p*-Anisidin (3.69 g, 30 mmol, 1.0 Äq) wurden zugegeben. Bei 0 °C wurde innerhalb von 30 min Cinnamoylchlorid (5.25 g, 31.5 mmol, 1.05 Äq) in Aceton (20 mL) zugetropft und 1 h nachgerührt. Durch Zugabe von Eiswasser (50 mL) wurde das Produkt ausgefällt, dann abgesaugt und aus Isopropanol (30 mL) umkristallisiert. Farbloser Feststoff (5.76 g, 22.8 mmol, 76%).

DC: R_f = 0.49 (CyH/EtOAc = 2:1).

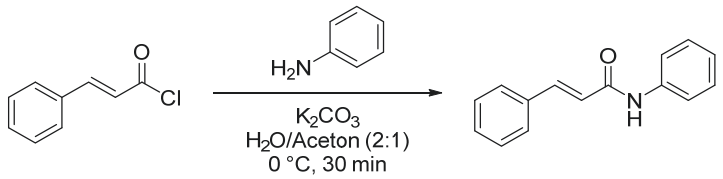
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ/ppm = 7.73 (d, J = 15.5 Hz, 1H, C<u>H</u>CHCO), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-2',6'), 7.47 (s, 2H, *o*-Ph-H), 7.34 (s, 3H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H), 6.86 (s, 2H, H-3',5'), 6.57 (d, J = 15.4 Hz, 1H, CHCO), 3.76 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ/ppm = 164.1 (CO), 156.5 (C-4'), 141.9 (<u>C</u>HCHCO), 134.7(*i*-Ph-C), 131.2 (C-1'), 129.8 (*p*-Ph-C), 128.8 (2C, *m*-Ph-C), 127.9 (2C, *o*-Ph-C), 121.9 (2C, C-2',6'), 121.0 (<u>C</u>HCO), 114.2 (2C, C-3',5'), 55.5 (OCH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3245, 3190, 3126, 3060, 3030, 3004, 2968, 2931, 2915, 2833.

Smb.: 150.7–157.5 °C (*i*PrOH, Lit.: 158–159 °C).[396]

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[285]



***N*-Phenylcinnamoylamid** (**149e**). Modifiziert nach Wang *et al.*[285] K_2CO_3 (4.56 g, 33 mmol, 1.1 Äq) wurde in H_2O (60 mL) gelöst, Aceton (30 mL) und Anilin (2.79 g, 30 mmol, 1.0 Äq) wurden zugegeben. Bei 0 °C wurde innerhalb von 20 min Cinnamoylchlorid (5.25 g, 31.5 mmol, 1.05 Äq) in Aceton (20 mL) zugetropft und 30 min nachgerührt. Durch Zugabe von Eiswasser (100 mL) wurde das Produkt ausgefällt, dann abgesaugt und umkristallisiert ($EtOH/H_2O$, 2:1, 30 mL). Beiger Feststoff (4.18 g, 18.7 mmol, 62%).

DC: R_f = 0.51 (CyH/EtOAc = 2:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 7.80 (s, 1H, NH), 7.75 (d, J = 15.5 Hz, 1H, C<u>H</u>CHCO), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-2',6'), 7.48 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H, *o*-Ph-H), 7.38–7.29 (m, 5H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H, H-3',5'), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-4'), 6.61 (d, J = 15.5 Hz, 1H, C<u>H</u>CO).

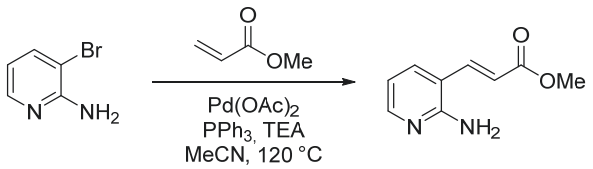
^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 164.2 (CO), 142.4(<u>C</u>HCHCO), 138.1 (C-1'), 134.6 (Ph-C_q), 129.9 (*p*-Ph-C), 129.1 (2C, C-3',5'), 128.9 (*m*-Ph-C), 128.0 (*o*-Ph-C), 124.5 (C-4'), 120.9 (<u>C</u>HCO), 120.1 (C-2',6').

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3294, 3268, 3200, 3135, 3060, 1660, 1621, 1597, 1344, 762.

Smb.: 152.3–153.9 °C (Lit.:149.2–150.7 °C).[397]

ESI-MS: m/z = 224.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 224.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[394–395]



Methyl-(*E*)-3-(2-aminopyridin-3-yl)acrylat (**155**). Modifiziert nach Sakamoto *et al.*[290] 2-Amino-3-brompyridin (1.72 g, 10 mmol, 1.0 Äq), Methylacrylat (1.03 g, 12 mmol, 1.2 Äq), Palladium(II)acetat (30 mg, 0.13 mmol, 0.013 Äq), Triethylamin (3.1 mL, 22.5 mmol, 2.25 Äq) und Triphenylphosphin (60 mg, 0.23 mmol, 0.023 Äq) wurden in ein Reaktionröhrchen eingewogen und die Atmosphäre mit N_2 ausgetauscht. Dann wurde 22 h bei 120 °C gerührt und mit H_2O (10 mL) verdünnt. Es wurde mit CH_2Cl_2 (5 × 20 mL) extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum wurde das Rohprodukt chromatographisch über Kieselgel gereinigt (CyH/EtOAc=1:1 + 0.1% TEA). Gelber Feststoff (0.50 g, 2.8 mmol, 28%).

DC: R_f = 0.38 (CyH/EtOAc = 1:1 + TEA).

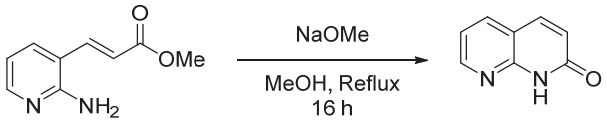
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.11 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H, H-6'), 7.67 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H-3), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H-4'), 6.71 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H, H-5'), 6.37 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-2), 4.78 (s, 2H, NH_2), 3.81 (s, 3H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 167.1 (CO), 156.5 (C_q, C-2'), 150.2 (C-6'), 139.3 (C-3), 136.2 (C-4'), 119.4 (C-2), 114.9 (C-5'), 114.5 (C_q, C-3'), 51.8 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3429, 3264, 3151, 3064, 3029, 1665, 1629, 1578, 1531, 1514.

Smb.: 87.4–90.4 °C.

ESI-MS: m/z = 179.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 179.1).



1,8-Naphthyridin-2(1*H*)-on (**150g**). Modifiziert nach Sakamoto *et al.*[290] Methyl-(*E*)-3-(2-aminopyridin-3-yl)acrylat (0.50 g, 2.8 mmol, 1.0 Äq) und Natriummethanolat (0.61 g, 11.2 mmol, 4 Äq) wurden in trockenem MeOH (11 mL) suspendiert und 16 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde verdampft, der Rückstand in H_2O (30 mL) aufgenommen und mit EtOAc (50 mL) in einer Kutscher-Steudel-Apparatur 48 h extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand lyophilisiert. Farbloser Feststoff (0.14 g, 0.96 mmol, 34%).

DC: R_f = 0.15 (CH_2Cl_2/MeOH = 15:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ/ppm = 12.15 (s, 1H, NH), 8.50 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H).

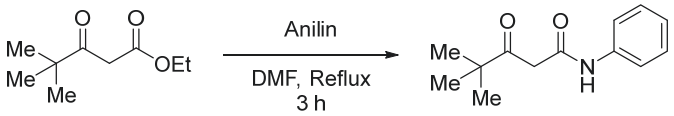
^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 101 MHz): δ/ppm = 163.4, 150.9, 150.2, 139.6, 136.9, 123.5, 118.8, 114.7.

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3162, 3114, 3072, 3040, 3008, 2957, 2877, 2811, 2750, 2609.

Smb.: 194.5–197.6 °C (Lit.: 192–194 °C).[290]

ESI-MS: m/z = 147.1 (100%, [M+H]$^+$, ber. 147.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[290]



4,4-Dimethyl-3-oxo-*N*-phenylpentanamid (**152b**). Modifiziert nach Wahlberg.[398] Ethylpivaloylacetat (10 mmol, 1.58 g, 1.60 mL) und Anilin (10 mmol, 0.93 g, 910 µL) wurden in DMF (25 mL) 3 h refluxiert. Die Mischung wurde auf Eis gegossen (100 g) und mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) versetzt. Dann wurde mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert, mit HCl (10 M, 20 mL), gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zum Entfernen von DMF mit Heptan azeotrop destilliert und dann mit Pentan (10 mL) versetzt, woraufhin das Produkt kristallisierte. Es wurde abgesaugt, mit Pentan gewaschen (2 × 20 mL) und getrocknet. Farbloser Feststoff (1.00 g, 4.56 mmol, 46%). Das Produkt lag im NMR im Gleichgewicht mit seiner Enol-Form vor (20:1).

DC: R_f = 0.20 (CyH/EtOAc = 6:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 9.24 (s, 1H, NH), 7.64–7.51 (m, 2H, *o*-Ph-H), 7.39–7.28 (m, 2H, *m*-Ph-H), 7.18–7.01 (m, 1H, *p*-Ph-H), 3.64 (s, 2H, CH_2), 1.21 (s, 9H, CH_3).

Enol-Form: 13.80 (s, 1H, OH), 5.03 (s, 1H, COC<u>H</u>COH), 1.17 (s, 9H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 213.1 (Keton-C), 163.8 (CONH), 137.6 (*i*-Ph-C), 129.0 (2C, *m*-Ph-C), 124.4 (*p*-Ph-C), 120.0 (2C, *o*-Ph-C), 45.3 (<u>C</u>(CH_3)$_3$), 43.7 (CH_2), 25.8 (3C, CH_3).

Enol-Form: 27.5 (3C, CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3305, 3140, 2969, 1710, 1657, 1599, 1544, 1498, 1443, 753.

Smb.: 77.8–78.6 °C (EtOAc, Lit.: 82–83 °C).[398]

ESI-MS: m/z = 220.1 (100%, [M+H]$^+$, ber. 220.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[399]



3-Oxo-*N*,3-diphenylpropanamid (**152a**). Nach einer Vorschrift von Abdelrazek *et al.*[400] Ethylbenzoylacetat (7.68 g, 40 mmol, 1.0 Äq) und Anilin (3.72 g, 40 mmol, 1.0 Äq) wurden in DMF (100 mL) gelöst und 3.5 h refluxiert. Es wurde auf Eiswasser gegossen und 16 h stehen gelassen. Der Niederschlag wurde filtriert und aus ^{i}PrOH (20 mL) umkristallisiert. Farbloser Feststoff (4.84 g, 20.2 mmol, 51%).

DC: R_f = 0.58 (CyH/EtOAc = 2:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 9.30 (s, 1H, NH), 8.08–8.00 (m, 2H, H-2',6'), 7.68–7.62 (m, 1H, H-4'), 7.61–7.56 (m, 2H, H-2,6), 7.55–7.49 (m, 2H, H-3',5'), 7.37–7.30 (m, 2H, H-3,5), 7.17–7.09 (m, 1H, H-4), 4.12 (s, 2H, CH_2).

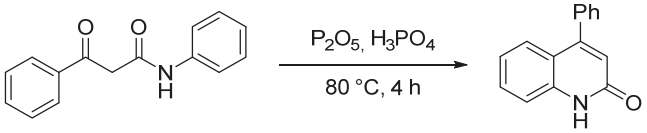
^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 196.5 (CO), 163.7 (CONH), 137.5 (C-1), 136.0 (C-1'), 134.4 (C-4'), 129.0 (4C, C-3,5, C-3',5'), 128.6 (2C, C-2',6'), 124.6 (C-4), 120.2 (2C, C-2,6), 45.4 (CH_2).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3308, 3202, 3141, 3061, 2926, 2365, 2339, 1686, 1661, 1655.

Smb.: 102.2–111.2 °C (Lit.: 104–106 °C,[401] 101–103 °C).[402]

ESI-MS: m/z = 240.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 240.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[402]



4-Phenylchinolin-2(1*H*)-on (**150e**). Modifiziert nach Sampathkumar *et al.*[403] PPA wurde durch Lösen von P_4O_{10} (45 g) in H_3PO_4 (85%, 42 mL) bei 100 °C hergestellt und dann wurde 3-Oxo-*N*,3-diphenylpropanamid (**152a**) (4.84 g, 20.2 mmol) zugegeben. Nach 4 h Rühren bei 80 °C wurde Wasser (50 mL) zugegeben und der Niederschlag filtriert. Es wurde mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Farbloser Feststoff (3.96 g, 17.9 mmol, 89%).

DC: R_f = 0.12 (CyH/EtOAc = 2:1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 11.90 (s, 1H, NH), 7.60–7.50 (m, 4H), 7.50–7.44 (m, 2H), 7.39 (app td, J = 8.5, 1.3 Hz, 2H), 7.14 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H, H-3).

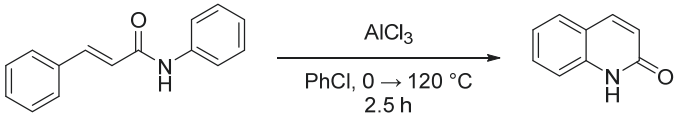
^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 161.2 (CO), 151.4 (C_q), 139.2 (C_q), 136.6, 130.5, 128.7, 128.6, 128.6, 126.1, 121.8, 121.1, 118.3 (C_q), 115.7.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3134, 3093, 3061, 2995, 2955, 2914, 2877, 2848, 2734, 2697.

Smb.: 252.4–260.7 °C (Lit.: 256–259 °C).[404]

ESI-MS: m/z = 222.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 222.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[405]



Chinolin-2(1*H*)-on (**150h**). Modifiziert nach Wang *et al.*[285] *N*-Phenylcinnamoylamid (**149e**) (2.23 g, 10 mmol, 1.0 Äq) wurde in Chlorbenzol (60 mL) suspendiert und $AlCl_3$ (6.67 g, 50 mmol, 5.0 Äq) wurde bei 0 °C portionsweise zugegeben. Die Mischung wurde auf 120 °C erhitzt und 2 h gerührt. Nach Abkühlen wurde auf Eiswasser (200 mL) gegossen, der Niederschlag filtriert und chromatographisch gereinigt (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1). Farbloser Feststoff (0.93 g, 6.4 mmol, 64%).

DC: R_f = 0.28 (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 12.01 (s, 1H, NH), 7.82 (dd, *J* = 9.6, 0.6 Hz, 1H, H-4), 7.57 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.52 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H, H-7), 7.41 (ddt, *J* = 8.2, 1.2, 0.7 Hz, 1H, H-8), 7.23 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H, H-6), 6.72 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-3).

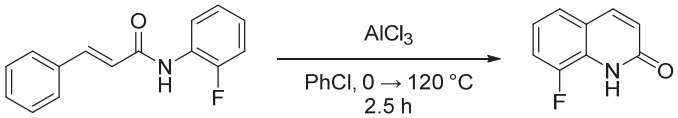
^{13}C$\{^1$H$\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 164.4 (C-2), 141.0 (C-4), 138.4 (C-8a), 130.7 (C-7), 127.8 (C-5), 122.7 (C-6), 121.4 (C-3), 119.9 (C-4a), 116.1 (C-8).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3012, 2891, 2854, 1657, 1558, 1437, 926, 830, 772, 158.

Smb.: 197.1–198.4 °C (Lit.: 197–198 °C).[406]

ESI-MS: *m*/*z* = 146.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 146.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[407]



8-Fluorchinolin-2(1*H*)-on (**150a**). Modifiziert nach Wang *et al.*[285] *N*-(2-Fluorphenyl)cinnamoylamid (**149a**) (2.41 g, 10 mmol, 1.0 Äq) wurde in Chlorbenzol (75 mL) suspendiert und $AlCl_3$ (6.67 g, 50 mmol, 5.0 Äq) wurde bei 0 °C portionsweise zugegeben. Die Mischung wurde auf 120 °C erhitzt und 2.5 h gerührt. Nach Abkühlen wurde auf Eiswasser (200 mL) gegossen, der Niederschlag filtriert und chromatographisch gereinigt (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1). Farbloser Feststoff (0.52 g, 3.2 mmol, 32%).

DC: R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 11.79 (s, 1H, NH), 7.94 (dd, *J* = 9.6, 1.7 Hz, 1H, H-4), 7.49 (app dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, H-5), 7.40 (ddd, *J* = 11.2, 8.1, 1.2 Hz, 1H, H-7), 7.16 (td, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H, H-6), 6.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-3).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 161.6 (CO), 148.6 (d, J = 245.7 Hz, CF), 139.8 (d, J = 2.8 Hz, C-4), 127.3 (d, J = 13.3 Hz, C-8a), 123.6 (d, J = 3.6 Hz, C-5), 123.2 (C-3), 121.6 (d, J = 6.9 Hz, C-6), 121.1 (d, J = 3.5 Hz, C-4a), 115.5 (d, J = 17.1 Hz, C-7).

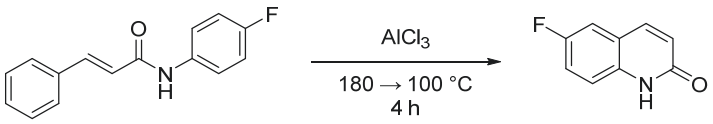
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = –131.79 (dd, J = 11.3, 5.1 Hz).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3163, 3123, 3094, 3068, 2997, 2946, 2891, 2840, 2539.

Smb.: 189.0–191.5 °C (Lit.: 272 °C).[408]

ESI-MS: m/z = 164.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 164.1).

Die analytischen Daten stimmen, bis auf den Schmelzbereich, mit der Literatur überein.[408]



6-Fluorchinolin-2(1*H*)-on (**150b**). Modifiziert nach Inglis *et al.*[288] *N*-(4-Fluorphenyl)cinnamoylamid (**149b**) (2.41 g, 10 mmol, 1.0 Äq) und $AlCl_3$ (5.33 g, 40 mmol, 4.0 Äq) wurden im Mörser verrieben und bis zum Schmelzen erhitzt (180 °C). Die Temperatur wurde auf 100 °C verringert und 4.5 h gehalten. Nach Abkühlen wurde durch Zugabe von Eiswasser (20 mL) unter Mischen hydrolysiert. Der Niederschlag wurde filtriert und dann nacheinander mit Wasser, 1 M HCl, ^{i}PrOH und Et_2O gewaschen. Farbloser Feststoff (1.03 g, 6.3 mmol, 63%).

DC: R_f = 0.52 (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1, 0.1% TFA).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 11.82 (s, 1H, NH), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H-4), 7.54 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H, H-5), 7.40 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H, H-7), 7.31 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H, H-8), 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H-3).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 161.5 (CO), 156.8 (d, J = 237.7 Hz, CF), 139.3 (d, J = 3.3 Hz, C-4), 135.5 (C-8a), 123.1 (C-3), 119.7 (d, J = 9.0 Hz, C-4a), 118.3 (d, J = 24.4 Hz, C-7), 116.8 (d, J = 8.4 Hz, C-8), 112.6 (d, J = 22.7 Hz, C-5).

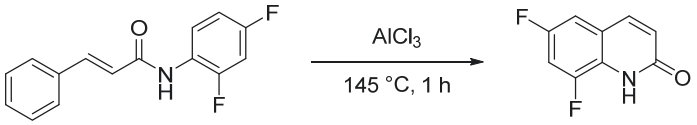
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = -121.96 (td, J = 9.0, 4.9 Hz).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3150, 3070, 3000, 2924, 2885, 2838, 1661, 1615, 1504, 1434.

Smb.: 266.4–273.8 °C (Lit.: 271 °C).[408]

ESI-MS: m/z = 164.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 164.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[408]



6,8-Difluorchinolin-2(1*H*)-on (**150c**). Modifiziert nach Inglis *et al.*[288] *N*-(2,4-Difluorphenyl)cinnamoylamid (**149c**) (3.37 g, 13.0 mmol, 1.0 Äq) und $AlCl_3$ (5.2 g, 39 mmol, 3.0 Äq) wurden, unter Rühren, bis zum Schmelzen auf 145 °C erhitzt und 1 h bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen auf 50 °C wurde Eiswasser (50 mL) zugegeben und der Niederschlag filtriert, zweimal mit Wasser (10 mL) und einmal mit eiskalten ^{i}PrOH (10 mL) gewaschen. Farbloser Feststoff (2.16 g, 11.9 mmol, 92%).

DC: R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 11.86 (s, 1H, NH), 7.91 (dd, J = 9.7, 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.53 (ddd, J = 11.1, 9.0, 2.8 Hz, 1H, H-7), 7.43 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.5 Hz, 1H, H-5), 6.64 (dd, J = 9.7, 0.8 Hz, 1H, H-3).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 161.2 (CO), 155.7 (dd, J = 239.8, 10.9 Hz, C-6), 148.5 (dd, J = 249.1, 12.7 Hz, C-8), 139.0 (t, J = 3.3 Hz, C-4), 124.7 (app s, C-8a), 124.5 (C-3, 120.81 (dd, J = 10.7, 4.7 Hz, C-4a), 108.7 (dd, J = 22.8, 4.0 Hz, C-5), 105.3 (dd, J = 28.6, 21.8 Hz, C-7).

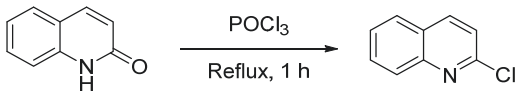
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = –119.68 (td, J = 9.1, 3.1 Hz, F-6), –127.15 (d, J = 11.1 Hz, F-8).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3162, 3011, 2993, 2927, 2880, 2849, 2826, 2749, 2706, 2589.

Smb.: 240.1–257.7 °C (Lit.: 265 °C unter Zersetzung).[409]

ESI-MS: m/z = 182.0 (100%, $[M+H]^+$, ber. 182.0).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein, ausgenommen der ^{19}F-Verschiebung.[409]



2-Chlorchinolin (**55**). Hergestellt nach allgemeiner Vorschrift **A**. Chinolin-2(1*H*)-on (**150h**) (950 mg, 6.5 mmol, 1 Äq) und $POCl_3$ (8 mL). Extrahiert mit 4 × 50 mL. Ausbeute 1.06 g (6.5 mmol, 100%).

DC: R_f = 0.63 (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.11 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H, H-4), 8.03 (dq, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H, H-8), 7.82 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.74 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H, H-7), 7.57 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H-6), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-3).

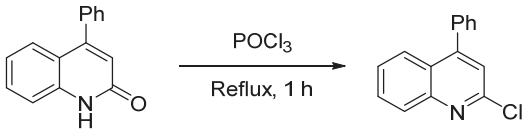
^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 150.7 (C-2), 147.9 (C-8a), 138.9 (C-4), 130.6 (C-7), 128.6 (C-8), 127.6 (C-5), 127.0 (C-6), 126.8 (C-4a), 122.4(C-3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3062, 1585, 1563, 1497, 1421, 1294, 1135, 1094, 942, 818.

Smb.: 35.4–36.0 °C (Lit.: 37–38 °C).[410]

ESI-MS: m/z = 164.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 164.0).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[411]



2-Chlor-4-phenylchinolin (**156c**). Hergestellt nach allgemeiner Vorschrift **A**. 4-Phenylchinolin-2(1*H*)-on (**150e**) (1.44 g, 6 mmol, 1.0 Äq) und $POCl_3$ (7 mL). Extrahiert mit 4 × 50 mL. Ausbeute 1.31 g (5.5 mmol, 92%).

DC: R_f = 0.87 (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.08 (ddd, J = 8.5, 1.3, 0.6 Hz, 1H, H-8), 7.86 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.72 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H-7), 7.55–7.49 (m, 3H, H-3',4',5'), 7.49–7.44 (m, 3H, H-6, H-2',6'), 7.33 (s, 1H, H-3).

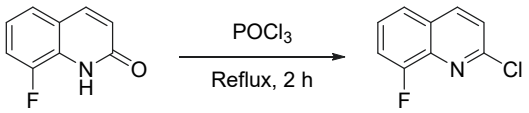
^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 151.6 (C-4), 150.3 (C-2), 148.4 (C-8a), 136.7 (C-1'), 130.4 (C-7), 129.4 (2C, C-2',6'), 129.0 (2C, C-8, C-4'), 128.7 (2C, C-3',5'), 127.0 (C-6), 126.0 (C-5), 125.6 (C-4a), 122.1 (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3070, 3032, 1819, 1776, 1612, 1579, 1571, 1549, 1489, 1443.

Smb.: 88.2–89.5 °C (Lit.: 81–87 °C).[412]

ESI-MS: m/z = 240.0 (100%, $[M+H]^+$, ber. 240.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[413]



2-Chlor-8-fluorchinolin (**156d**). Hergestellt nach allgemeiner Vorschrift **A**. 8-Fluorchinolin-2(1*H*)-on (**150a**) (0.50 g, 3.1 mmol, 1.0 Äq) und $POCl_3$ (4 mL). Extrahiert mit 4 × 80 mL. Ausbeute 0.45 g (2.5 mmol, 81%).

DC: R_f = 0.89 (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.13 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.61 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H-5), 7.50 (td, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H, H-6), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-3), 7.47–7.40 (m, 1H, H-7).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 157.0 (d, J = 258.2 Hz, CF), 151.3 (C-2), 138.7 (d, J = 2.9 Hz, C-4), 137.9 (d, J = 12.1 Hz, C-8a), 128.4 (d, J = 2.0 Hz, C-4a), 126.9 (d, J = 7.7 Hz, C-6), 123.6 (C-3), 123.2 (d, J = 4.8 Hz, C-5), 114.9 (d, J = 18.7 Hz, C-7).

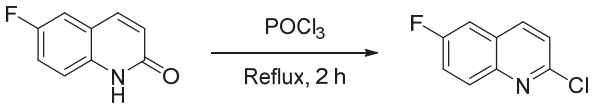
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = –124.55 (dd, J = 10.2, 4.8 Hz).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3056, 2997, 2917, 2163, 1982, 1932, 1861, 1788, 1735, 1628.

Smb.: 82.4–82.9 °C.

ESI-MS: *m*/*z* = 182.0 (100%, [M+H]$^+$, ber. 182.0).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[414]



2-Chlor-6-fluorchinolin (**156e**). Hergestellt nach allgemeiner Vorschrift **A**. 6-Fluorchinolin-2(1*H*)-on (**150b**) (1.01 g, 6.2 mmol, 1.0 Äq) und $POCl_3$ (7 mL). Extrahiert mit 4 × 125 mL. Ausbeute 0.93 g (5.1 mmol, 82%).

DC: R_f = 0.88 (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 8.40 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H, H-4), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H, H-8), 7.83 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H, H-5), 7.71 (ddd, *J* = 9.3, 8.6, 2.9 Hz, 1H, H-7), 7.60 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H, H-3).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 159.8 (d, *J* = 246.4 Hz, CF), 149.2 (d, *J* = 2.9 Hz, C-8a), 144.2 (C-2), 139.4 (d, *J* = 5.2 Hz, C-4), 130.6 (d, *J* = 9.4 Hz, C-8), 127.4 (d, *J* = 10.7 Hz, C-4a), 123.1 (C-3), 120.7 (d, *J* = 26.0 Hz, C-7), 111.3 (d, *J* = 22.3 Hz, C-5).

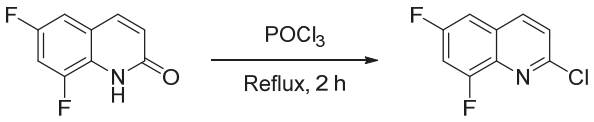
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = −113.06 (td, *J* = 8.9, 5.2 Hz).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3085, 3056, 2877, 2718, 2593, 2369, 2227, 2138, 2111, 2052.

Smb.: 99.3–105.3 °C (Lit.: 100–104 °C).[288]

ESI-MS: *m*/*z* = 182.0 (100%, [M+H]$^+$, ber. 182.0).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[415]



2-Chlor-6,8-difluorchinolin (**156f**). Hergestellt nach allgemeiner Vorschrift **A**. 6,8-Difluorchinolin-2(1*H*)-on (**150c**) (1.13 g, 6.2 mmol, 1.0 Äq) und $POCl_3$ (8 mL). Extrahiert mit 3 × 50 mL. Ausbeute 1.16 g (5.8 mmol, 94%).

DC: R_f = 0.90 (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.08 (dd, *J* = 8.7, 1.4 Hz, 1H, H-4), 7.47 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H, H-3), 7.32–7.22 (m, 2H, H-5,7).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 159.8 (dd, *J* = 250.5, 11.1 Hz, C-6), 157.6 (dd, *J* = 262.0, 13.2 Hz, C-8), 150.6 (d, *J* = 1.9 Hz, C-2), 138.0 (dd, *J* = 5.5, 3.3 Hz, C-4), 135.2 (dd,

J = 12.1, 1.8 Hz, C-8a), 128.1 (dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, C-4a), 124.6 (C-3), 106.8 (dd, *J* = 22.0, 5.1 Hz, C-5), 106.4 (dd, *J* = 29.3, 22.2 Hz, C-7).

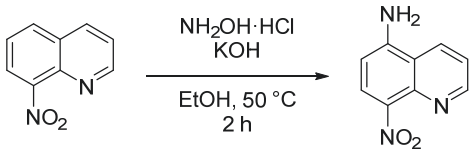
^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = –109.06 (q, *J* = 8.2 Hz, F-6), –118.85 (t, *J* = 8.8 Hz, F-8).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3100, 2920, 1723, 1679, 1632, 1590, 1576, 1500, 1474, 1460.

Smb.: 110.2–112.2 °C (Lit.: 111 °C).[409]

ESI-MS: *m*/*z* = 200.0 (100%, $[M+H]^+$, ber. 200.0).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_9H_5ClF_2N]^+$: *m*/*z* = 200.0073, gefunden: *m*/*z* = 200.0068.



5-Amino-8-nitrochinolin (**166**). Modifiziert nach Ferlin *et al.*[416] 8-Nitrochinolin (2.83 g, 16.2 mmol, 1.0 Äq) und Hydroxylaminhydrochlorid (4.51 g, 65 mmol, 4.0 Äq) wurden in EtOH (100 mL) gelöst und auf 50 °C erwärmt. Ethanolische KOH (10 g in 70 mL, 11 Äq) wurde über 50 min zugetropft und eine weitere Stunde bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde auf Eis (200 g) gegossen, zwei Stunden stehen gelassen, abgesaugt, mit Wasser gewaschen (2 × 25 mL) und bei 70 °C getrocknet. Gelber Feststoff (1.36 g, 7.2 mmol, 44%).

DC: R_f = 0.21 (CH_2Cl_2/MeOH = 98:2).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 8.97 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H, H-2), 8.69 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H, H-4), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-7), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H, H-3), 7.36 (s, 2H, NH), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-6).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 152.3 (C-2), 151.6 (C-5), 141.7 (C-8a), 134.2 (C-8), 131.5 (C-4), 129.6 (C-7), 120.1 (C-3), 115.8 (C-4a), 104.4 (C-6).

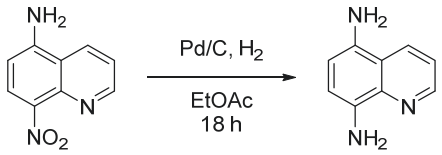
IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3454, 3438, 3320, 3199, 1655, 1573, 1262, 1126, 778, 640.

Smb.: 244.1–244.6 °C (Lit.:240–241 °C).[416]

ESI-MS: *m*/*z* = 190.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 190.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_9H_8N_3O_2]^+$: *m*/*z* = 190.0611, gefunden: *m*/*z* = 190.0613.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[416]



5,8-Diaminochinolin (**167**). 5-Amino-8-nitrochinolin (**166**) (1.36 g, 7.19 mmol, 1.0 Äq) wurde in EtOAc (100 mL) suspendiert. Dazu wurde Pd/C (100 mg, Typ P1070) gegeben und die Atmosphäre gegen Wasserstoff ausgetauscht. Nach 18 h wurde der Katalysator über

Kieselgur abfiltriert, das Filtrat eingedampft und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (EtOAc/CyH = 4:1 + 0.1% TEA). Orange Kristalle (830 mg, 5.21 mmol, 73%).

Als Nebenprodukt tritt das 5-Amino-8-nitro-2,2,4,4-tetrahydrochinolin auf, welches massenspektrometrisch nachgewiesen wurde.

DC: R_f = 0.21 (EtOAc + 0.1% TEA).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 8.69 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H, H-2), 8.39 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H, H-4), 7.36 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H, H-3), 6.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-7), 6.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-6), 5.03 (s, 2H, NH_2-8), 4.95 (s, 2H, NH_2-5).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 146.7 (C-2), 138.1 (C-8a), 135.6 (C-8), 134.2 (C-5), 131.1 (C-4), 119.0 (C-3), 118.9 (C-4a), 110.7 (C-7), 109.8 (C-6).

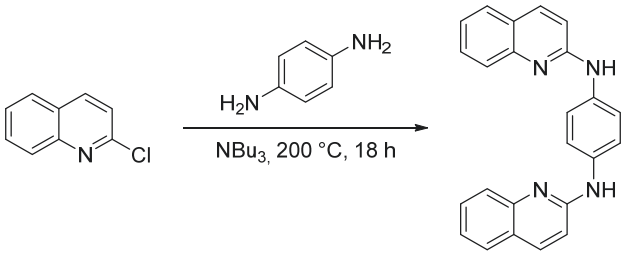
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3417, 3354, 3294, 3198, 3019, 1616, 1590, 1477, 1368, 778.

Smb.: 160.5–161.7 °C (Lit.:161–163 °C).[417]

ESI-MS: m/z = 160.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 160.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_9H_{10}N_3]^+$: m/z = 160.0869, gefunden: m/z = 160.0870.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[418]



***N*^{1},*N*^{4}-Di(chinolin-2-yl)benzen-1,4-diamin** (**57**). 2-Chlorchinolin (**55**) (818 mg, 5 mmol, 2.0 Äq), *p*-Phenylendiamin (270 mg, 2.5 mmol, 1.0 Äq) und Tributylamin (2.38 mL, 10 mmol, 4.0 Äq) wurden nach allgemeiner Vorschrift **B** umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Toluol (80 mL) wurde das Produkt erhalten. Leicht gelber Feststoff (721 mg, 2.0 mmol, 80%).

DC: R_f = 0.78 (EtOAc).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 9.32 (s, 2H, NH), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-4', H-4''), 7.94 (s, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6), 7.70 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 2H, H-5', H-5''), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-8', H-8''), 7.56 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 3H, H-7', H-7''), 7.26 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 3H, H-6', H-6''), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H-3', H-3'').

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 154.2 (C-2', C-2''), 147.1 (C-8a', C-8a''), 136.6 (C-4', C-4''), 135.2 (C-3, C-6), 129.2 (C-7', C-7''), 127.3 (C-5', C-5''), 126.12 (C-8', C-8''), 123.3 (C-4a', C-4a''), 122.2 (C-6', C-6''), 119.0 (C-1, C-2, C-4, C-5), 114.0 (C-3', C-3'').

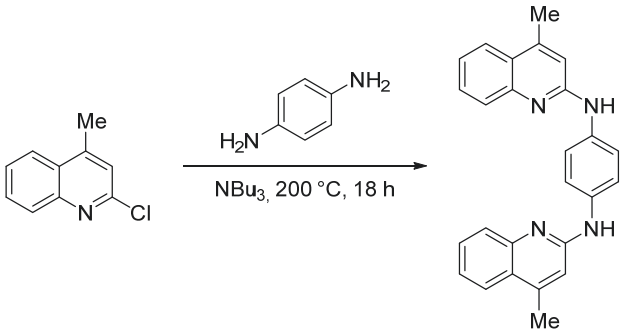
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3413, 3392, 3045, 2923, 2853, 1581, 1543, 1511, 812, 500.

Smb.: 251.0–251.6 °C (Toluol, Lit.: 248–250).[225]

ESI-MS: m/z = 182.2 (100%, $[M+2H]^{2+}$, ber. 182.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{24}H_{19}N_4]^+$: m/z = 363.1604, gefunden: m/z = 363.1611.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[225]



***N*¹,*N*⁴-Di(4-methylchinolin-2-yl)benzen-1,4-diamin** (**157b**). 2-Chlor-4-methylchinolin (**156b**) (888 mg, 5 mmol, 2 Äq), *p*-Phenylendiamin (270 mg, 2.5 mmol, 1.0 Äq) und Tributylamin (2.38 mL, 10 mmol, 4 Äq) wurden nach allgemeiner Vorschrift **B** umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Toluol (45 mL) wurde das Produkt erhalten. Gelber Feststoff (860 mg, 2.2 mmol, 88%).

DC: R_f = 0.77 (EtOAc).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 9.19 (s, 2H, NH), 7.90 (s, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6), 7.83 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H, , H-5', H-5''), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 2H, H-8', H-8''), 7.55 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.5 Hz, 2H, H-7', H-7''), 7.28 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 2H, H-6', H-6''), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 2H, , H-3', H-3''), 2.56 (d, J = 1.0 Hz, 6H, CH_3).

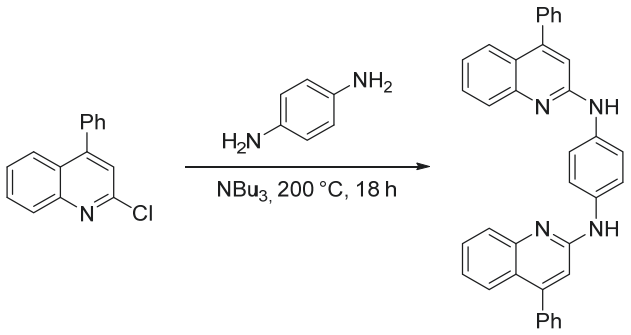
^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 154.1 (C-2', C-2''), 147.2 (C-8a', C-8a''), 143.9 (C-4', C-4''), 135.3 (C-3, C-6), 129.0 (C-7', C-7''), 126.6 (C-8', C-8''), 123.7 (C-4a', C-4a'', C-5', C-5''), 122.0 (C-6', C-6''), 119.0 (C-1, C-2, C-4, C-5), 113.6 (C-3', C-3''), 18.3 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3627, 3272, 3151, 3066, 1624, 1606, 1546, 1505, 1475, 1447.

Smb.: 232.6–240.0 °C (Toluol).

ESI-MS: m/z = 196.2 (100%, $[M+2H]^{2+}$, ber. 196.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{26}H_{23}N_4]^+$: m/z = 391.1917, gefunden: m/z = 391.1899.



***N*¹,*N*⁴-di(4-Phenylchinolin-2-yl)benzen-1,4-diamin** (**157c**). 2-Chlor-4-phenylchinolin (**156c**) (910 mg, 5 mmol, 2.2 Äq), *p*-Phenylendiamin (260 mg, 2.4 mmol, 1.0 Äq) und Tributylamin (2.38 mL, 10 mmol, 4 Äq) wurden nach allgemeiner Vorschrift **B** umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Toluol (60 mL) wurde das Produkt erhalten. Gelber Feststoff (720 mg, 1.4 mmol, 58%).

DC: R_f = 0.88 (EtOAc).

^{1}H NMR (400 MHz, TFA-d): δ/ppm = 8.48 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 8.40 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.3 Hz, 2H), 8.34–8.29 (m, 2H), 8.23 (s, 4H, H-2,6, H-3,5), 8.17–8.07 (m, 8H), 8.07–8.01 (m, 4H), 7.73 (s, 2H, H-3', H-3''').

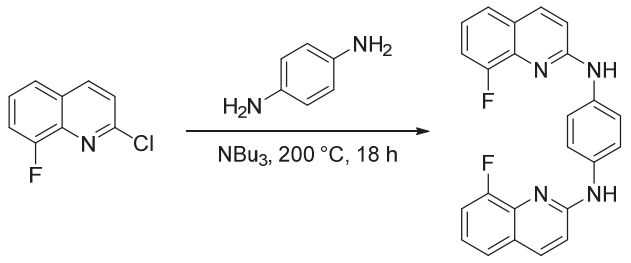
^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, TFA-d): δ/ppm = 160.5 (2C), 151.6 (2C), 136.3, 135.1, 134.7 (2C, C-1, C-4), 134.3, 130.7, 129.1, 128.6, 128.2 (4C, C-2,6, C-3,5), 127.2, 122.3, 118.0, 110.7 (2C, C-3', C-3''').

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3230, 3168, 3130, 3038, 2989, 1735, 1606, 1596, 1579, 1508.

Smb.: 302.3–304.9 °C (Toluol).

ESI-MS: m/z = 258.2 (100%, [M+2H]$^{2+}$, ber. 258.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{36}H_{37}N_4]^+$: m/z = 515.2230, gefunden: m/z = 515.2214.



***N*¹,*N*⁴-di(8-Fluorchinolin-2-yl)benzen-1,4-diamin** (**157d**). 2-Chlor-8-fluorchinolin (**156d**) (454 mg, 2.5 mmol, 2 Äq), *p*-Phenylendiamin (135 mg, 1.25 mmol, 1.0 Äq) und Tributylamin (1.19 mL, 5 mmol, 4 Äq) wurden nach allgemeiner Vorschrift **B** umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Toluol (45 mL) wurde das Produkt erhalten. Gelber Feststoff (310 mg, 0.78 mmol, 63%).

DC: R_f = 0.52 (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 9.56 (s, 2H, NH), 8.08 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 2H, H-4', H-4''), 7.98 (s, 4H, H-2,6, H-3,5), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 2H, H-5', H-5''), 7.40 (ddd, J = 11.4, 7.8, 1.3 Hz, 2H, H-7', H-7''), 7.22 (td, J = 7.9, 4.9 Hz, 2H, H-6', H-6''), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H-2', H-2'').

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 155.7 (d, J = 249.8 Hz, CF), 154.1 (C-2', C-2''), 136.5 (d, J = 10.9 Hz, C-8a', C-8a''), 136.4 (d, J = 2.5 Hz, C-4', C-4''), 135.2 (C-1,4), 125.2 (d, J = 3.4 Hz, C-4a', C-4a''), 123.2 (d, J = 3.8 Hz, C-5', C-5''), 121.7 (d, J = 7.5 Hz, C-6', C-6''), 118.9 (C-2,6, C-3,5), 114.9 (C-3', C-3''), 113.8 (d, J = 18.5 Hz, C-7', C-7'').

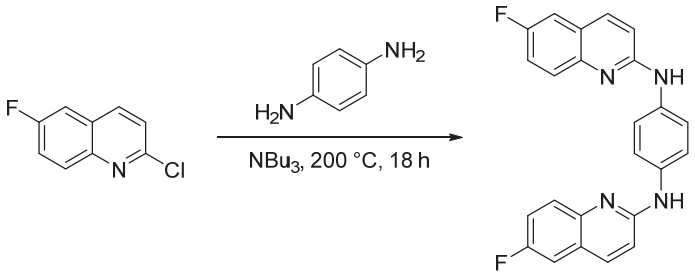
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = –129.10 (ddd, J = 11.3, 5.0, 1.8 Hz).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3373, 3269, 3057, 3012, 2960, 2636, 2324, 2167, 2090, 1903.

Smb.: 233.5–236.1 °C (Toluol).

ESI-MS: m/z = 200.1 (100%, $[M+2H]^{2+}$, ber. 200.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{24}H_{17}F_2N_4]^+$: m/z = 399.1405, gefunden: m/z = 399.1416.



***N*^{1},*N*^{4}-Di(6-fluorchinolin-2-yl)benzen-1,4-diamin** (**157e**). 2-Chlor-6-fluorchinolin (**156e**) (930 mg, 5.1 mmol, 2 Äq), *p*-Phenylendiamin (280 mg, 2.6 mmol, 1.0 Äq) und Tributylamin (2.47 mL, 10.4 mmol, 4 Äq) wurden nach allgemeiner Vorschrift **B** umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Toluol (85 mL) wurde das Produkt erhalten. Gelber Feststoff (470 mg, 1.2 mmol, 46%).

DC: R_f = 0.74 (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 9.60 (s, 2H, NH), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H-4', H-4''), 7.89 (s, 4H, H-2,6, H-3,5), 7.75 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 2H, H-8', H-8''), 7.57 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 2H, H-5', H-5''), 7.48 (td, J = 8.9, 3.0 Hz, 2H, H-H-7', H-7''), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H-3', H-3'').

^{13}C{^{1}H} NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 157.5 (d, J = 240.2 Hz, 2C, C-F), 153.6 (2C, C-1', C-1''), 143.1 (br, 2C, C-8a', C-8a''), 136.7 (br, 2C, C-C-4', C-4''), 127.6 (br, 2C, C-1, C-4), 123.5 (d, J = 9.6 Hz, 2C, C-4a', C-4a''), 119.6 (br, 4C, C-2,6, C-3,5), 118.6 (d, J = 24.0 Hz, 2C, C-7', C-7''), 115.1 (2C, C-3', C-3''), 111.2 (d, J = 21.7 Hz, 2C, C-5', C-5'').

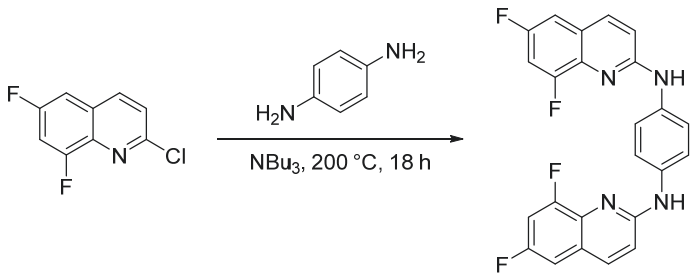
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = –120.24 (br).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3414, 3393, 1660, 1611, 1584, 1537, 1512, 1497, 1392, 1351.

Smb.: ab 250 °C Zersetzung.

ESI-MS: m/z = 200.1 (100%, $[M+2H]^{2+}$, ber. 200.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{24}H_{17}F_2N_4]^+$: m/z = 399.1416, gefunden: m/z = 399.1404.



***N*¹,*N*⁴-Di(6,8-difluorchinolin-2-yl)benzen-1,4-diamin (157f)**.
2-Chlor-6,8-difluorchinolin (**156f**) (998 mg, 5.0 mmol, 2.1 Äq), *p*-Phenylendiamin (258 mg, 2.39 mmol, 1.0 Äq) und Tributylamin (2.27 mL, 9.54 mmol, 4 Äq) wurden nach allgemeiner Vorschrift **B** umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Toluol (145 mL) wurde das Produkt erhalten. Gelber Feststoff (700 mg, 1.6 mmol, 67%).

DC: R_f = 0.84 (EtOAc).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 9.57 (s, 2H, NH), 8.06 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 2H, H-4', H-4''), 7.95 (s, 4H, H-2,6, H-3,5), 7.50 (ddd, J = 11.0, 9.2, 2.8 Hz, 2H, H-7', H-7''), 7.43 (ddd, J = 9.1, 2.8, 1.3 Hz, 2H, H-5', H-5''), 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H-3', H-3'').

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 155.92 (2C, dd, J = 239.7, 12.3 Hz, C-6 H-3', H-3'', C-6', C-6''), 155.71 (2C, dd, J = 253.5, 13.2 Hz, C-8', C-8''), 153.71 (2C, C-2', C-2''), 135.96 (2C, t, J = 3.9 Hz, C-4', C-4''), 135.11 (2C, C-1,4), 133.76 (2C, dd, J = 11.0, 1.7 Hz, C-8a',C-8a''), 124.44 (2C, dd, J = 11.1, 4.4 Hz, C-4a', C-4a''), 118.86 (4C, C-2,6, C-3,5), 116.14 (2C, C-3', C-3''), 107.10 (2C, dd, J = 21.6, 3.9 Hz, C-5', C-5''), 104.64 (2C, dd, J = 29.1, 23.2 Hz, C-7', C-7'').

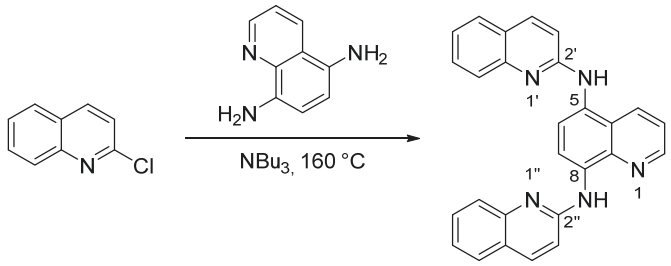
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = –118.44 (2F, td, J = 9.2, 4.4 Hz, F-6', F-6''), –124.25 (2F, dd, J = 10.7, 4.4 Hz, F-8', F-8'').

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3380, 1614, 1539 , 1396, 1354, 1306, 1115, 818, 517.

Smb.: 255–256 °C (Toluol).

ESI-MS: m/z = 218.0 (100%, $[M+2H]^{2+}$, ber. 218.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{24}H_{15}F_4N_4]^+$: m/z = 435.1227, gefunden: m/z = 435.1227.



***N*⁵,*N*⁸-Di(chinolin-2-yl)chinolin-5,8-diamin** (**168**). 2-Chlorchinolin (**55**) (454 mg, 1.26 mmol, 2 Äq), 5,8-Diaminochinolin (**166**, 100 mg, 0.63 mmol, 1.0 Äq) und Tributylamin (0.64 mL, 2.51 mmol, 4 Äq) wurden nach allgemeiner Vorschrift **B** bei 160 °C umgesetzt. Nach Extraktion wurde auf Kieselgel gezogen und chromatographisch gereinigt (CyH bis EtOAc, Isolera-System). Gelber Feststoff (111 mg, 0.27 mmol, 43%).

Anmerkung: Bei einer Wiederholung im Grammmaßstab war die Löslichkeit des Produkts in EtOAc so schlecht, dass bei der Chromatographie ausschließlich Verunreinigungen eluierten und das saubere Produkt durch Auskochen des Kieselgels mit Toluol erhalten wurde.

DC: R_f = 0.51 (EtOAc/CyH = 1:1).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 9.86 (s, 1H, NH-8), 9.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-7), 9.29 (s, 1H, NH-5), 8.99 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H, H-2), 8.59 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H, H-4), 8.15–8.12 (m, 1H, H-4''), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-6), 8.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-4'), 7.86 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H, H-8''), 7.79 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H-5''), 7.72 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H, H-5'), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H, H-3), 7.65–7.61 (m, 1H, H-7''), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-3''), 7.54–7.48 (m, 2H, H-7', H-8'), 7.35 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H-6''), 7.28–7.21 (m, 1H, H-6'), 7.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-3').

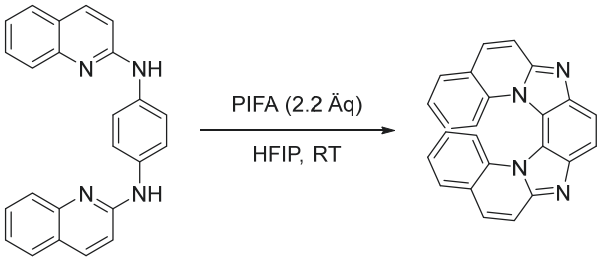
^{13}C{^{1}H} NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 156.0 (C-2'), 153.7 (C-8a''), 147.9 (C-2), 147.2 (C-8a'), 146.7 (C-2''), 138.6 (C-8a), 137.1 (C-4'), 136.8 (C-4''), 133.3 (C-8), 132.4 (C-4), 129.4 (C-7''), 129.3 (C-7'), 128.3 (C-5), 127.5 (2C, C-5', C-5''), 126.5 (C-8''), 125.9 (C-8'),123.7 (C-4a''/C-4a/C-4a'), 123.7 (C-4a''/C-4a/C-4a'), 123.6 (C-4a''/C-4a/C-4a'), 123.0 (C-6''), 122.2 (C-6'), 121.7 (C-6), 121.1 (C-3), 115.2 (C-3''), 114.8 (C-7), 112.9 (C-3').

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =3329, 3044, 1618, 1607, 1577, 1528, 1502, 1423, 815, 753.

Smb.: 238.0–238.9 °C (EtOAc).

ESI-MS: *m*/*z* = 207.6 (100%, $[M+2H]^{2+}$, ber. 207.6).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{27}H_{20}N_5]^+$: *m*/*z* = 414.1713, gefunden: *m*/*z* = 414.1719.



Chinolino[2''',1''':2'',3'']imidazo[4'',5'':3',4']benzo[1',2':4,5]imidazo[1,2-*a*]chinolin (**AzaH**). Nach allgemeiner Vorschrift **C** wurde N^1,N^4-Di(chinolin-2-yl)benzen-1,4-diamin (**57**) (254 mg, 0.7 mmol, 1.0 Äq) in HFIP (6 mL) gelöst und unter Rühren wurde PIFA zugegeben (5 × 120 mg + 60 mg, 5 × 0.28 mmol + 0.14 mmol, 2.2 Äq). Extraktion mit CH_2Cl_2 (75 mL). Brauner Feststoff (200 mg, 0.56 mmol, 80%).

Eine alternative Aufarbeitung ohne Chromatographie wurde für größere Ansätze entwickelt. Nach Extraktion und Trocknen mit Na_2SO_4 wurde über eine Schicht aus basischem Al_2O_3 und Silica filtriert (je 2 cm) und mit zwei Volumen CH_2Cl_2 eluiert, um polare Verunreinigungen zu entfernen. Das Filtrat wurde dann unter reduzierten Druck eingedampft und der Rückstand mit Pentan und Pentan/CH_2Cl_2 = 9:1 (jeweils 5 mL pro mmol Startmaterial) gewaschen, um unpolare Verunreinigungen (hauptsächlich Iodbenzol) zu entfernen. Der trockene Rückstand wurde in methanolischer HCl (0.2 M, 4 Äq = 20 mL/mmol Startmaterial, hergestellt durch vorsichtige Zugabe von Acetylchlorid zu MeOH bei 0 °C) aufgenommen, ungelöster Feststoff wurde abfiltriert. Dann wurde ^{i}PrOH (50 mL/mmol) zugegeben und das MeOH unter reduzierten Druck abdestilliert. Die Lösung wurde auf 8 °C abgekühlt und der beige Niederschlag filtriert, dann in Wasser suspendiert (20 mL/mmol Startmaterial) und mit Na_2CO_3-Lösung versetzt bis kein Niederschlag mehr entsteht. Es wurde filtriert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 53–55% (ausgehend von 5 mmol Startmaterial).

DC: R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/MeOH = 98:2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.17 (s, 2H, H-8, H-9), 7.80–7.67 (m, 6H, H-4, H-5, H-6, H-11, H-12, H-13), 7.45 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 2H, H-1, H-16), 7.21 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.1 Hz, 2H, H-3, H-14), 6.74 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 2H, H-2, H-15).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 147.4 (C-6a, C-10a), 142.8 (C-7a, C-9a), 136.1 (C-16a, C-18a), 130.3 (C-5, C-12), 128.0 (C-4, C-13), 126.6 (C-2, C-15), 124.5 (C-3, C-14), 123.3 (C-4a, C-12a), 119.2 (C-1, C-16), 118.3 (C-8, C-9), 117.7 (C-6, C-11), 117.3 (C-17a, C-17b).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3066, 3954, 1608, 1446, 1384, 1299, 1217, 1132, 804, 749.

Smb.: 292.2–293.3 °C (MeOH).

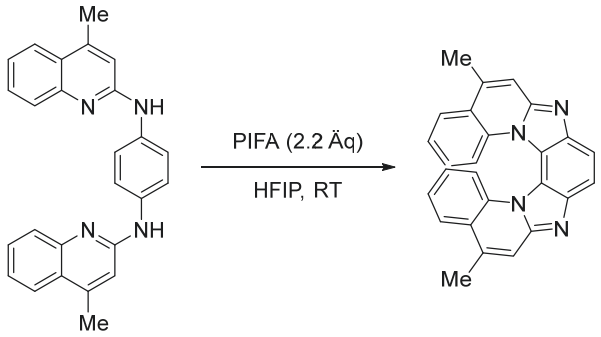
ESI-MS: m/z = 359.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 359.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{24}H_{19}N_4]^+$: m/z = 359.1291, gefunden: m/z = 359.1288.

Die Enantiomere wurden chromatographisch getrennt (Daicel Chiralpak IA, Hex/EtOH = 50:50).

[α]$^{23}_{D}$: (*P*) +3000° cm^2 10 g^{-1} (*c* = 0.05, $CHCl_3$, 99.8% *ee*); (*M*) −3300° cm^2 10 g^{-1} (*c* = 0.05, $CHCl_3$, 99.4% *ee*).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[225]



5,12-Dimethylchinolino[2''',1''':2'',3'']imidazo[4'',5'':3',4']benzo[1',2':4,5]imidazo [1,2-*a*]chinolin (**AzaMe**). Nach allgemeiner Vorschrift **C** wurde *N*^{1},*N*^{4}-Di(4-methylchinolin-2-yl)benzen-1,4-diamin (**157b**) (273 mg, 0.7 mmol, 1.0 Äq) in HFIP (6 mL) gelöst und unter Rühren wurde PIFA zugegeben (5 × 120 mg + 60 mg, 5 × 0.28 mmol + 0.14 mmol, 2.2 Äq). Extraktion mit CH_2Cl_2 (75 mL). Gelber Feststoff (194 mg, 0.50 mmol, 71%).

Eine alternative Aufarbeitung ohne Chromatographie wurde für größere Ansätze entwickelt. Nach Extraktion und Trocknen mit Na_2SO_4 wurde über eine Schicht aus basischem Al_2O_3 und Silica filtriert (je 2 cm) und mit zwei Volumen CH_2Cl_2 gewaschen um polare Verunreinigungen zu entfernen. Das Filtrat wurde dann unter reduzierten Druck eingedampft und der Rückstand mit Pentan und Pentan/CH_2Cl_2 = 9:1 (jeweils 5 mL pro mmol Startmaterial) gewaschen, um unpolare Verunreinigungen (hauptsächlich Iodbenzol) zu entfernen. Der trockene Rückstand wurde in methanolischer HCl (0.5 M, 4 Äq = 7.5 mL/mmol Startmaterial, hergestellt durch vorsichtige Zugabe von Acetylchlorid zu MeOH bei 0 °C) aufgenommen und die Suspension 10 min gerührt. Dann wurde mit der gleichen Menge Et_2O verdünnt, das Hydrochlorid abgesaugt und mit Et_2O (2 × 1 mL/mmol Startmaterial) gewaschen. Der Feststoff wird in Wasser suspendiert (20 mL/mmol) und mit Na_2CO_3-Lösung versetzt bis kein Niederschlag mehr entsteht. Es wurde filtriert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 62% (ausgehend von 6.6 mmol Startmaterial).

DC: R_f = 0.19 (CH_2Cl_2/MeOH = 98:2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.12 (s, 2H, C-8, C-9), 7.87 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 2H, H-4, H-13), 7.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H, H-6, H-11), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 2H, H-1, H-16), 7.24 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.1 Hz, 2H, H-3, H-14), 6.74 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 2H, H-2, H-15).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 147.4 (2C, C-6a, C-10a), 142.5 (2C, C-7a, C-9a), 137.6 (2C, C-5, C-14), 135.8 (2C, C-16a, C-18a), 126.5 (2C, C-2, C-15), 124.5 (2C, C-4, C-13), 124.3 (2C, C-3, C-14), 123.8 (2C, C-4a, C-12a), 119.3 (2C, C-1, C-16), 117.8 (2C, C-8, C-9), 117.3 (2C, C-17a, C-17b), 116.7 (2C, C-6, C-11), 19.4 (2C, CH_3).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3281, 3067, 298, 295,2919, 2857, 1713, 1637, 1612, 1573.

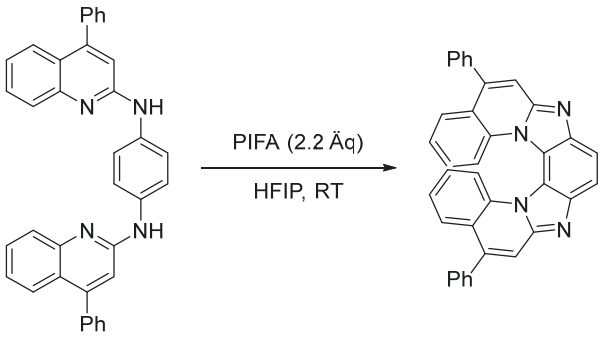
Smb.: ab 290 °C Zersetzung.

ESI-MS: m/z = 194.1 (100%, $[M+2H]^{2+}$, ber. 194.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{26}H_{19}N_4]^+$: m/z = 387.1604, gefunden: m/z = 387.1593.

Die Enantiomere wurden chromatographisch getrennt (Daicel Chiralpak IA, Hex/EtOH = 50:50).

[α]$^{23}_{D}$: (*P*) +3300° cm^2 10 g^{-1} (*c* = 0.05, $CHCl_3$, 97.9% *ee*); (*M*) −3400° cm^2 10 g^{-1} (*c* = 0.05, $CHCl_3$, 99.3% *ee*).



5,12-Diphenylchinolino[2''',1''':2'',3'']imidazo[4'',5'':3',4']benzo[1',2':4,5]imidazo [1,2-*a*]chinolin (**AzaPh**). Nach allgemeiner Vorschrift **C** wurde *N*^{1},*N*^{4}-Di(4-phenylchinolin-2-yl)benzen-1,4-diamin (**157c**) (360 mg, 0.7 mmol, 1.0 Äq) in HFIP (6 mL) gelöst und unter Rühren wurde PIFA zugegeben (5 × 120 mg + 60 mg, 5 × 0.28 mmol + 0.14 mmol, 2.2 Äq). Extraktion mit CH_2Cl_2 (75 mL). Gelber Feststoff (320 mg, 0.63 mmol, 90%).

DC: R_f = 0.35 (CH_2Cl_2/MeOH = 98:2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.20 (s, 2H, H-8, H-9), 7.79 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 2H, H-4, H-13), 7.72 (s, 2H, H-6, H-11), 7.70–7.65 (m, 6H, H-1, H-16, H-2',6', H-2'',6''), 7.63–7.52 (m, 6H, H-3',4',5', H-3'',4'',5''), 7.17 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 2H, H-3, H-14), 6.85 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 2H, H-2, H-15).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 147.2 (2C, C-6a, C-10a), 143.2 (2C, C-7a, C-9a), 142.5 (2C, C-5, C-12), 137.8 (2C, C-1', C-1''), 136.3 (2C, C-16a, C-18a), 129.4 (4C, C-2',6', C-2'',6''), 128.8 (4C, C-3'5', C-3'',5''), 128.6 (2C, C-4', C-4''), 127.0 (2C, C-4, C-13), 126.8 (2C, C-2, C-15), 124.4 (2C, C-3, C-14), 122.9 (2C, C-4a, C-12a), 119.6 (2C, C-1, C-16), 118.3 (2C, C-8, C-9), 117.3 (2C, C-17a, C-17b), 117.1 (2C, C-6, C-11).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3060, 3032, 2947, 1630, 1600, 1574, 1556, 1521, 1491, 1447.

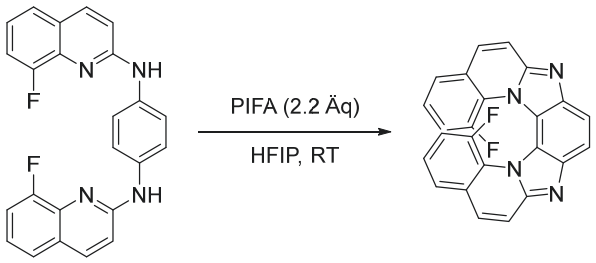
Smb.: >355 °C Zersetzung.

ESI-MS: m/z = 256.2 (100%, $[M+2H]^{2+}$, ber. 256.1).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{36}H_{23}N_4]^+$: m/z = 511.1917, gefunden: m/z = 511.1901.

Die Enantiomere wurden chromatographisch getrennt (Daicel Chiralpak IA, Hex/EtOH = 50:50).

[α]$^{23}_{D}$: (*P*) +2300° cm^2 10 g^{-1} (*c* = 0.05, $CHCl_3$, 98.5% *ee*); (*M*) −1800° cm^2 10 g^{-1} (*c* = 0.05, $CHCl_3$, 95.9% *ee*).



1,16-Difluorchinolino[2''',1''':2'',3'']imidazo[4'',5'':3',4']benzo[1',2':4,5]imidazo [1,2-*a*]chinolin (**AzaoF**). Nach allgemeiner Vorschrift **C** wurde *N*^{1},*N*^{4}-Di(8-fluorchinolin-2-yl)benzen-1,4-diamin (**157d**) (242 mg, 0.61 mmol, 1.0 Äq) in HFIP (6 mL) gelöst und unter Rühren wurde PIFA zugegeben (5 × 103 mg + 51 mg, 5 × 0.24 mmol + 0.12 mmol, 2.2 Äq). Extraktion mit CH_2Cl_2 (75 mL). Gelber Feststoff (174 mg, 0.44 mmol, 73%).

DC: R_f = 0.27 (CH_2Cl_2/MeOH = 98:2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.10 (s, 2H, H-8, H-9), 7.66 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H-6, H-11), 7.62 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 2H, H-5, H-12), 7.55–7.49 (m, 2H, H-4, H-13), 7.15 (td, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 2H, H-3, H-14), 6.41 (ddd, *J* = 12.1, 8.1, 1.3 Hz, 2H, H-2, H-15).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 152.3 (d, *J* = 248.2 Hz, 2C, C-1, C-16), 146.4 (2C, C-6a, C-10a), 142.5 (2C, C-7a, C-9a), 128.6 (d, *J* = 2.5 Hz, 2C, C-5, C-12), 126.4 (dd, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 2C, C-16a, C-18a), 126.3 (d, *J* = 2.1 Hz, 2C, C-4a, C-12a), 124.5 (d, *J* = 8.1 Hz, 2C, C-3, C-14), 123.4 (d, *J* = 2.9 Hz, 2C, C-4, C-13), 122.0 (br, 2C, C-17a, C-17b), 118.8 (2C, C-6, C-11), 118.3 (2C, C-8, C-9), 113.5 (d, *J* = 20.1 Hz, 2C, C-2, C-15).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = –120.17 (dd, *J* = 12.2, 4.7 Hz).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3311, 3060, 3036, 2924, 2852, 1630, 1620, 1598, 1556, 1538.

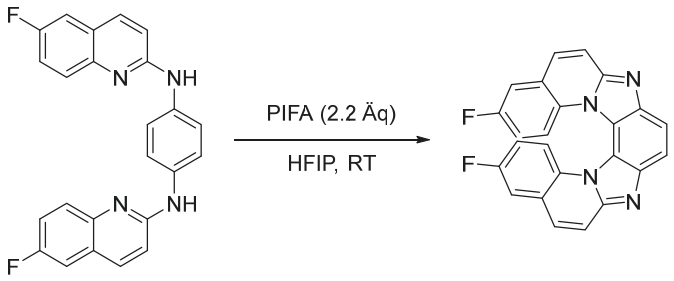
Smb.: ab 248 °C Zersetzung.

ESI-MS: *m*/*z* = 395.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 395.1).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{24}H_{13}F_2N_4]^+$: *m*/*z* = 395.1103, gefunden: *m*/*z* = 395.1089.

Die Enantiomere wurden chromatographisch getrennt (Daicel Chiralpak IA, Hex/EtOH = 50:50).

[α]$^{23}_{D}$: (*P*) +2900° cm^2 10 g^{-1} (*c* = 0.05, $CHCl_3$, 99.1% *ee*); (*M*) −2400° cm^2 10 g^{-1} (*c* = 0.05, $CHCl_3$, 99.9% *ee*).



3,14-Difluorchinolino[2''',1''':2'',3'']imidazo[4'',5'':3',4']benzo[1',2':4,5]imidazo [1,2-*a*]chinolin (**AzapF**). Nach allgemeiner Vorschrift **C** wurde *N*^{1},*N*^{4}-Di(6-fluorchinolin-2-yl)benzen-1,4-diamin (**157e**) (279 mg, 0.7 mmol, 1.0 Äq) in HFIP (6 mL) gelöst und unter Rühren wurde PIFA zugegeben (5 × 120 mg + 60 mg, 5 × 0.28 mmol + 0.14 mmol, 2.2 Äq). Extraktion mit CH_2Cl_2 (75 mL). Grüngelber Feststoff (200 mg, 0.51 mmol, 73%).

DC: R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/MeOH = 98:2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.19 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H, H-8, H-9), 7.81 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H, H-6, H-11), 7.71 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, H-5, H-12), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 2H, H-4, H-13), 7.42 (dd, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 2H, H-1, H-16), 6.59 (ddd, *J* = 9.1, 7.8, 2.8 Hz, 2H, H-2, H-15).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 159.2 (d, *J* = 246.9 Hz, 2C, C-3, C-14), 147.0 (2C, C-6a, C-10a), 143.0 (2C, C-7a, C-9a), 132.6 (d, *J* = 1.8 Hz, 2C, C-16a, C-18a), 129.4 (d, *J* = 3.0 Hz, 2C, C-5, C-12), 124.7 (d, *J* = 8.8 Hz, 2C, C-4a, C-12a), 120.7 (d, *J* = 8.5 Hz, 2C, C-1, C-16), 119.2 (2C, C-6, C-11), 118.7 (2C, C-8, C-9), 117.1 (2C, C-17a, C-17b), 114.5 (d, *J* = 24.5 Hz, 2C, C-2, C-15), 113.4 (d, *J* = 22.8 Hz, 2C, C-4, C-13).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = –116.46 (td, *J* = 8.1, 4.5 Hz).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3299, 3068, 3050, 2926, 1633, 1620, 1556, 1537, 1491, 1479.

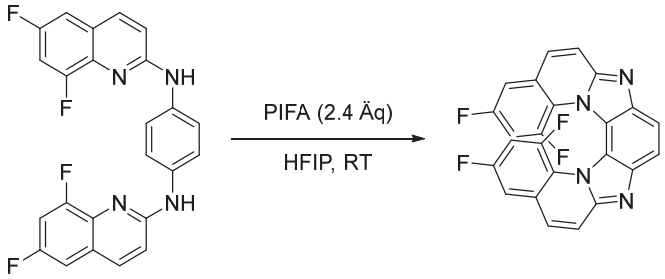
Smb.: ab 315 °C Zersetzung.

ESI-MS: *m*/*z* = 395.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 395.1).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{24}H_{13}F_2N_4]^+$: *m*/*z* = 395.1103, gefunden: *m*/*z* = 395.1088.

Die Enantiomere wurden chromatographisch getrennt (Daicel Chiralpak IA, Hex/EtOH = 50:50).

$[\alpha]^{23}_D$: (*P*) +3200° cm^2 10 g^{-1} (*c* = 0.05, $CHCl_3$, 99.8% *ee*); (*M*) −2800° cm^2 10 g^{-1} (*c* = 0.05, $CHCl_3$, 98.7% *ee*).



1,3,14,16-Tetrafluorchinolino[2''',1''':2'',3'']imidazo[4'',5'':3',4']benzo[1',2':4,5]imidazo[1,2-*a*]chinolin (**AzadF**). Nach allgemeiner Vorschrift **C** wurde *N*^{1},*N*^{4}-Di(6,8-difluorchinolin-2-yl)benzen-1,4-diamin (**157f**, 434 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq) in HFIP (8 mL) und TFA (0.2 mL) gelöst und unter Rühren wurde PIFA zugegeben (6 × 172 mg, 6 × 0.4 mmol, 2.4 Äq). Extraktion mit CH_2Cl_2 (60 mL). Gelber Feststoff (423 mg, 1.0 mmol, 98%).

DC: R_f = 0.24 (CH_2Cl_2/MeOH = 98:2).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.15 (s, 2H, H-8, H-9), 7.82 (dd, *J* = 9.4, 0.4 Hz, 2H, H-6, H-11), 7.65 (dd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 2H, H-5, H-12), 7.36 (ddd, *J* = 8.0, 2.7, 1.4 Hz, 2H, H-4, H-13), 6.41 (ddd, *J* = 12.0, 8.0, 2.7 Hz, 2H, H-2, H-15).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 158.4 (2C, dd, *J* = 249.4, 11.7 Hz, C-3, C-14), 152.2 (2C, dd, *J* = 251.0, 12.3 Hz, C-1, C-16), 145.8 (2C, C-6a, C-10a), 142.0 (2C, C-7a, C-9a), 128.3 (2C, t, *J* = 3.0 Hz, C-5, C-12), 126.8 (2C, dd, *J* = 10.0, 3.5 Hz, C-4a, C-12a), 123.2 (2C, C-16a, C-18a), 121.5 (2C, C-17a, C-17b), 120.0 (2C, C-6, C-11), 118.6 (2C, C-8, C-9), 109.3 (2C, dd, *J* = 22.5, 3.1 Hz, C-4, C-13), 102.6 (2C, dd, *J* = 27.5, 24.0 Hz, C-2, C-15).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = –113.25 (2F, q, *J* = 7.3 Hz, F-3, F-14), –115.93 (2F, dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, F-1, F-16).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3006, 1565, 1461, 1386, 1299, 1119, 986, 853, 799, 622.

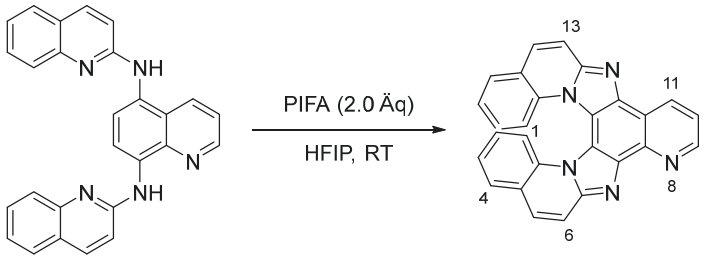
Smb.: 350.1–350.4 °C.

ESI-MS: m/z = 431.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 431.1).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{24}H_{11}F_4N_4]^+$: m/z = 431.0914, gefunden: m/z = 431.0917.

Die Enantiomere wurden chromatographisch getrennt (Daicel Chiralpak IA, Hex/EtOH = 50:50).

[α]$^{23}_D$: (*P*): +3500° cm^2 10 g^{-1} (*c* = 0.05, $CHCl_3$, >99.9% *ee*); (*M*): –3400 ° cm^2 10 g^{-1} (*c* = 0.05, $CHCl_3$, >99.9% *ee*).



Chinolino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*f*]chinolino[2',1':2,3]imidazo[4,5-*h*]chinolin (**AzaPyr**). Nach allgemeiner Vorschrift **C** wurde N^5,N^8-Di(chinolin-2-yl)chinolin-5,8-diamin (**168**) (72 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq) in HFIP (1.5 mL) gelöst und unter Rühren wurde PIFA zugegeben (5 × 30 mg, 5 × 0.07 mmol, 2.0 Äq). Extraktion mit CH_2Cl_2 (20 mL). Oranger Feststoff (58 mg, 0.142 mmol, 83%).

DC: R_f = 0.13 (CH_2Cl_2/MeOH = 98:2).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 9.26 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H, H-11), 9.22 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H, H-9), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H, H-6/H-13), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H, H-6/H-13), 7.79 (app ddd, J = 7.8, 2.7, 1.5 Hz, 2H, H-4, H-15), 7.77 (dd, J = 8.9, 0.6 Hz, 1H, H-14/H-5), 7.75 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H, H-14/H-5), 7.74 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H, H-10), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-1/H-18), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-1/H-18), 7.26–7.22 (m, 2H, H-3, H-16), 6.74 (app dddd, J = 13.7, 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 2H, H-2, H-17).

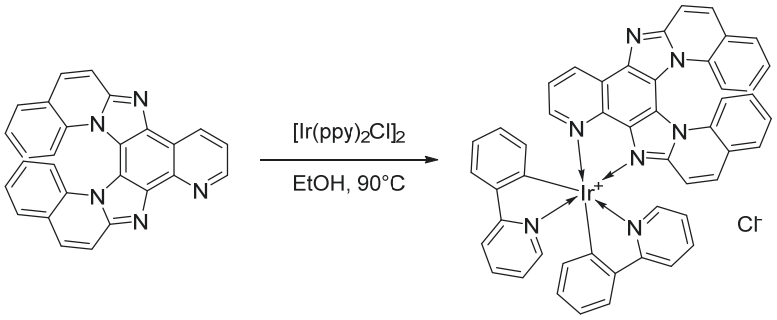
^{13}C{^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 150.0 (C-9), 146.7 (C-6a/12a), 146.6 (C-6a/12a), 141.5 (C-7b), 140.0 (C-7a), 139.1 (C-11b), 135.4 (2C, C-18a, C-20a), 131.3 (C-11), 129.5 (C-5/C-14), 129.4 (C-5/C-14), 128.0 (C-4/C-15), 128.0 (C-4/C-15), 126.6 (C-2/C-17), 126.4 (C-2/C-17), 125.0 (C-3/C-16), 125.0 (C-3/C-16), 123.9 (C-4a/C-14a), 123.7 (C-4a/C-14a), 121.6 (C-10), 120.9 (C-11a), 119.3 (C-1/C-18), 119.3 (C-1/C-18) , 118.3 (C-6/C-13), 117.9 (C-19a/C-19b), 117.4 (C-6/C-13), 115.8 (C-19a/C-19b).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3052, 2976, 1622, 1606, 1537, 1447, 1403, 1610, 806, 748.

Smb.: >365 °C.

ESI-MS: m/z = 410.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 410.1).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{24}H_{11}F_4N_4]^+$: m/z = 410.1400, gefunden: m/z = 410.1404.



Bis[2-(pyridin-2-yl-κ*N*)phenyl-κ*C*^{1}](chinolino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*f*]chinolino [2',1':2,3]imidazo[4,5-*h*]chinoline-κ^{2}*N*^{7},*N*^{8})iridium(III)chlorid (**170**). Chinolino [1',2':1,2]imidazo[4,5-*f*]chinolino[2',1':2,3]imidazo[4,5-*h*]chinolin (**AzaPyr**) (19.1 mg, 47 µmol, 2.0 Äq) und $[Ir(ppy)_2Cl]_2$ (25 mg, 23 µmol, 1.0 Äq) wurden 18 h in einem verschlossenen Röhrchen in EtOH (8 mL) auf 90 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt nach erfolglosen Kristallisationsversuchen säulenchromatographisch gereinigt (CH_2Cl_2/MeOH = 96:4 + 0.5% TEA→80:20 + 2% TEA). Das entstandene TEA-Dichlormethan-Addukt wurde durch mehrfaches Extrahieren mit H_2O aus Dichlormethanlösung entfernt. Dann wurde in MeCN/H_2O gelöst und lyophilisiert. Gelboranger Feststoff (19.7 mg, 21 µmol, 44%).

DC: R_f = 0.13 (C_{18}-Kieselgel, MeOH/CH_2Cl_2 = 5:1), 0.40 (Kieselgel, CH_2Cl_2/MeOH).

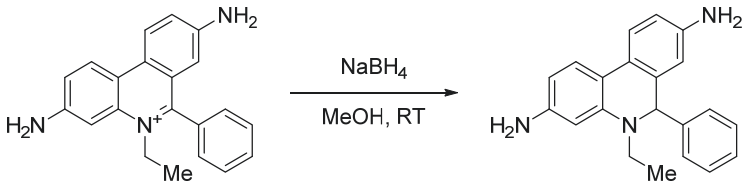
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ/ppm = 9.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.46–8.26 (m, 1H), 8.26–7.54 (m, 16H), 7.43 (dt, J = 15.3, 7.6 Hz, 2H), 7.27–6.75 (m, 8H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62–6.48 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 13.5, 9.5 Hz, 1H).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, MeOD): δ/ppm = 167.7, 167.5, 167.4, 167.2, 149.9, 149.0, 149.0, 148.9, 148.8, 148.3, 147.6, 147.2, 147.1, 147.0, 144.9, 144.9, 144.5, 144.4, 144.1, 143.9, 140.9, 139.3, 138.9, 138.8, 137.5, 137.5, 137.5, 137.4, 134.6, 134.4, 134.3, 133.1, 132.9, 132.6, 132.6, 131.8, 131.7, 131.1, 130.9, 130.9, 129.5, 129.4, 129.1, 129.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.1, 127.1, 126.8, 126.7, 125.6, 125.6, 125.4, 125.3, 124.0, 123.9, 123.9, 123.8, 123.8, 123.7, 123.6, 123.4, 122.6, 122.5, 122.4, 122.4, 122.3, 121.8, 121.8, 121.2, 121.1, 119.8, 119.6, 119.5, 119.3, 118.8, 118.7, 116.0, 115.8, 115.6, 115.5, 112.4.

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3383 br, 3061, 3045, 2924, 2853, 1626, 1607, 1478, 811, 759.

ESI-MS: m/z = 910.2 (100%, [M–Cl]$^{+}$, ber. 910.2).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{49}H_{31}IrN_7]^{+}$: m/z = 910.2265, gefunden: m/z = 910.2278.



5-Ethyl-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridin-3,8-diamin (**142a**). Modifiziert nach Kundu *et al.*[280] Ethidiumbromid (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq) wurde in Methanol (8 mL) gelöst und unter Stickstoff wurde Natriumborhydrid (9 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq) zugegeben. Es tritt sofort eine Entfärbung von dunkelrot nach fast farblos auf. Nach Zugabe von EtOAc (40 mL) wird über eine Kieselgelschicht (2 cm) filtriert und die farblose Fraktion gesammelt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft. Durch Sauerstoffkontakt wird das farblose Produkt in Lösung wieder teilweise reoxidiert, im NMR sind 4% des Startmaterials zu finden. Roter Feststoff (78 mg, 0.25 mmol, 98%).

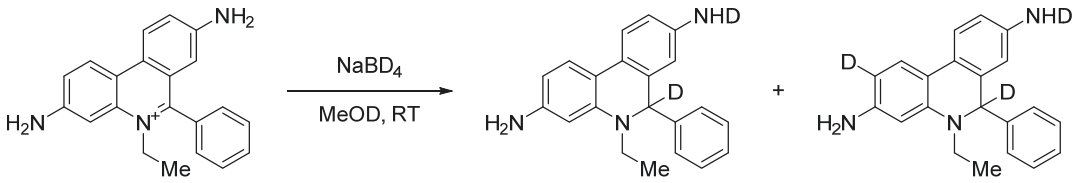
DC: R_f = 0.86 (EtOAc/MeOH = 5:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-10), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-1), 7.21–7.07 (m, 5H, Ph), 6.44 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H, H-9), 6.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-7), 6.01–5.92 (m, 2H, H-2, H-4), 5.30 (s, 1H, H-6), 4.90 (s, 2H, NH_2-8), 4.86 (s, 2H, NH_2-3), 3.27 (app q, J = 7.0 Hz, 1H, CH_{2a}), 3.10 (dq, J = 14.2, 7.1 Hz, 1H, CH_{2b}), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C$\{^1$H$\}$ NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 148.2 (C-3), 146.1 (C-8), 144.3 (C-*i*-Ph), 143.4 (C-4a), 134.7 (C-6a), 128.1 (2C, *m*-Ph-C), 126.8 (*p*-Ph-C), 126.2 (2C, *o*-Ph-C), 122.3 (C-1), 121.6 (C-10), 119.6 (C-10a), 113.7 (C-9), 111.6 (C-10b), 111.5 (C-7), 103.6 (C-2), 97.7 (C-4), 64.5 (C-6), 43.3 (CH_2), 12.8 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3355, 3206, 2968, 2925, 1611, 1495, 1295, 1236, 756, 723.

ESI-MS: m/z = 158.7 (100%, [M+2H]$^+$, ber. 158.6), 316.2 (76%, [M+H]$^+$ ber. 316.2).



5-Ethyl-6-phenyl(6-^{2}H)-5,6-dihydrophenanthridin-3,8-diamin (**142b**). Modifiziert nach Kundu *et al.*[280] Ethidiumbromid (80 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq) wurde in Deuteromethanol (5 mL) gelöst und unter Stickstoff wurde Natriumbordeuterid (6.3 mg, 0.15 mmol, 0.75 Äq) zugegeben. Es tritt sofort eine Entfärbung von dunkelrot nach fast farblos auf. Nach Zugabe von EtOAc (40 mL) wird über eine Kieselgelschicht (2 cm) filtriert und die farblose Fraktion gesammelt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft. Durch Sauerstoffkontakt wird das farblose Produkt bereits in Lösung wieder teilweise reoxidiert. Roter Feststoff (58 mg, 0.18 mmol, 91%). Das Produkt ist eine Mischung aus der Titelkomponente und dem zweifach deuterierten 5-Ethyl-6-phenyl(2,6-$^2H_2$)-5,6-dihydrophenanthridin-3,8-diamin (2:3).

DC: R_f = 0.86 (EtOAc/MeOH = 5:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ/ppm = 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-10), 7.27 (app t, J = 4.0 Hz, 1H, H-1), 7.20–7.14 (m, 4H, *o*-Ph-H, *m*-Ph-H), 7.15–7.11 (m, 1H, *p*-Ph-H), 6.45 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H, H-9), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-7), 6.00–5.98 (m, 1H, H-2, partially deuterated), 5.97 (s, 1H, H-4), 4.91 (s, 3H, NH), 3.28 (dq, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H, CH_{2a}), 3.10 (dq, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H, CH_{2b}), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3).

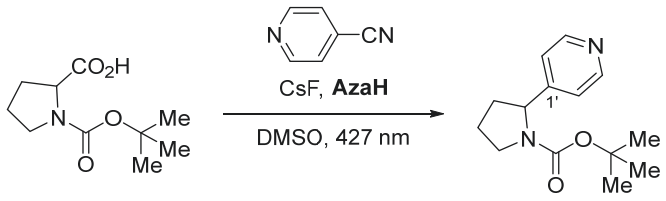
^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 151 MHz): δ/ppm = 148.1 (C-3_A), 148.1 (C-3_B), 146.1 (C-8), 144.3 (C-C-*i*-Ph), 143.4 (C-4a), 134.7 (C-6a), 128.1 (2C, C-*m*-Ph), 126.8 (C-*p*-Ph), 126.2 (2C, C-*o*-Ph), 122.3 (C-1_A), 122.2 (C-2_B), 121.6 (C-10), 119.6 (C-10a), 113.7 (C-9), 111.7 (C-10b), 111.4 (C-7), 103.6 (C-2_A), 103.3 (br, CD, C-2_B), 97.7 (C-4), 64.1 (C-6), 43.3 (CH_2), 12.8 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3431, 3359, 3203, 2969, 2925, 2854, 1606, 1492, 1298, 752.

ESI-MS: m/z = 317.2 (100%, [M(H)+H]$^+$, ber. 317.2), 318.1 (100%, [M(D)+H]$^+$, ber. 318.2).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{21}H_{21}DN_3]^+$: m/z = 317.1871, gefunden: m/z = 317.1866. Ber. für $[C_{21}H_{20}D_2N_3]^+$: m/z = 318.1934, gefunden: m/z = 318.1929.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[280]



***tert*-Butyl-2-(pyridin-4-yl)pyrrolidin-1-carboxylat** (**97**). Modifiziert nach Zuo *et al.*[242] Boc-Pro-OH (264 mg, 1.2 mmol, 3.0 Äq), CsF (183 mg, 1.2 mmol, 3.0 Äq), 4-Cyanopyridin (41.6 mg, 0.4 mmol, 1.0 Äq) und Azahelicenkatalysator **AzaH** (7.2 mg, 60 µmol, 0.05 Äq) wurden in DMSO (20 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde im Ultraschallbad unter Durchleiten von Argon 15 min entgast. Dann wurde 80 h mit einer blauen LED (40 W, 427 nm) bestrahlt, anschließend mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (50 mL) und Wasser verdünnt (50 mL) und mit EtOAc extrahiert (3 × 50 mL). Die vereinigten Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und auf Kieselgel gezogen. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Gradient CyH bis EtOAc, Isolera-System). Farbloses Öl (49 mg, 0.20 mmol, 49%).

DC: R_f = 0.15 (CyH/EtOAc = 1:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.52–8.43 (m, 4H, H-3',5'$_{A+B}$), 7.10–7.02 (m, 4H, H-2',6'$_{A+B}$), 4.91–4.81 (m, 1H, H-2_B), 4.69 (dd, 1H, J = 8.1, 4.5 Hz, H-2_A), 3.67–3.39 (m, 4H, H-5_{A+B}), 2.38–2.23 (m, 2H, H-$3_{a,A+B}$), 1.91–1.67 (m, 6H, H-3_{bA+B}, H-4_{A+B}), 1.41 (s, 9H, CH_{3B}), 1.15 (s, 9H, CH_{3A}).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 154.1 (br, C-1'$_A$), 153.0 (br, C-1'$_B$), 149.7 (2C, C-3',5'), 120.7 (2C, C-2',6'), 79.7 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 60.4 (C-2_A), 59.9 (C-2_B), 47.3 (C-5_B), 47.1 (C-5_A), 35.5 (C-3_A), 34.3 (C-3_B), 28.4 (CH_{3B}), 28.1 (CH_{3A}), 23.5 (C-4_B), 23.2 (C-4_A).

Zwei Signalsätze durch Rotamere am Amid. Der Carbamat-Kohlenstoff konnte nicht detektiert werden oder fällt mit dem C-1' zusammen und zeigt keine HMBC-Kontakte.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2975, 2932, 2879, 1694, 1599, 1392, 1365, 1251, 1161, 1116.

ESI-MS: m/z = 249.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 249.2).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[242]

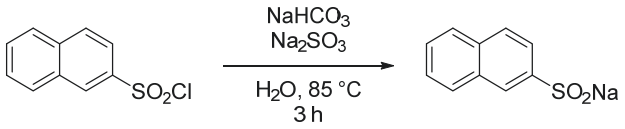
3.2.1.1 Sulfonylierung/Arylierung von Styrolen (3CSAR) & Sulfonylierung/Aminierung von Styrolen (4CSAR)

Allgemeine Vorschrift D: Photoredoxkatalytische Sulfonylierung/Arylierung von Styrolen

In ein 10 mL Röhrchen mit Magnetrührstab wurden Cyanopyridin (0.15 mmol, 1.0 Äq), Natriumsulfinat (0.1 mmol, 2.0 Äq), $Na_2HPO_4 \cdot H_2O$ (53.4 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq) und Azahelicen-Katalysator **AzaH** (2.7 mg, 7.5 µmol, 0.05 Äq) gegeben und das Röhrchen mit einem Septum verschlossen. Die Atmosphäre wurde durch dreimaliges Evakuieren und Fluten mit Stickstoff von Sauerstoff befreit. Dann wurden mit einer Spritze frisch entgastes Acetonitril/H_2O (9:1, 8 mL) und Styrol (0.3 mmol, 2.0 Äq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde im Ultraschallbad unter Durchleiten von Argon 10 min entgast, bevor unter starkem Rühren mit einer blauen LED (40 W, 427 nm) 16 h belichtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde zwischen gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (10 mL) und EtOAc (10 mL) separiert und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und auf Kieselgel aufgezogen. Es wurde chromatographisch gereinigt (Gradient CyH/10% EtOAc bis 100% EtOAc, Isolera-System).

Allgemeine Vorschrift E: Photoredoxkatalytische Sulfonylierung/Aminierung von Styrolen

In ein 10 mL Röhrchen mit Magnetrührstab wurden Benzylidenanilin (0.2 mmol, 36.2 mg, 1.0 Äq) (3CR) oder Benzaldehyd (21 mg, 20.2 µL, 0.2 mmol, 1.0 Äq) und Anilin (19 mg, 18.3 µL, 0.2 mmol, 1.0 Äq) (4CR) zusammen mit Natriumsulfinat (0.4 mmol, 2.0 Äq), $NaHSO_4$ (0.6 mmol, 3.0 Äq) und Azahelicen-Katalysator **AzaH** (10 µmol, 0.05 Äq) gegeben und das Röhrchen mit einem Septum verschlossen. Die Atmosphäre wurde durch dreimaliges Evakuieren und Fluten mit Stickstoff von Sauerstoff befreit, dann wurden mit einer Spritze frisch entgastes Acetonitril/H_2O (9:1, 10 mL) und Styrol (0.3 mmol, 1.5 Äq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde im Ultraschallbad unter Durchleiten von Argon 10 min entgast, bevor unter starkem Rühren mit einer blauen LED (40 W, 427 nm) 16 h belichtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde zwischen gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) und EtOAc (20 mL) separiert und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und auf Kieselgel aufgezogen. Es wurde chromatographisch gereinigt (Gradient CyH/10% EtOAc bis 60% EtOAc, Isolera-System).



Natriumnaphthalen-2-sulfinat (**101a**). Naphthalen-2-sulfonylchlorid (2.3 g, 10 mmol, 1.0 Äq), $NaHCO_3$ (1.7 g, 20 mmol, 2.0 Äq) und Na_2SO_3 (2.5 g, 20 mmol, 2.0 Äq) wurden in Wasser (13 mL) gelöst und unter Rühren 3 h auf 85 °C erhitzt. Das Wasser wurde durch Lyophilisation entfernt und der Rückstand mit EtOH (30 mL) extrahiert. Restlicher Feststoff wurde zweimal mit Ethanol gewaschen und die kombinierten ethanolischen Phasen im Vakuum verdampft. Das Produkt enthält 15 % des entsprechenden Sulfonats als Verunreinigung (übereinstimmend berechnet aus NMR und HPLC). Farbloser Feststoff (1.54 g, 6.1 mmol, 61 %).

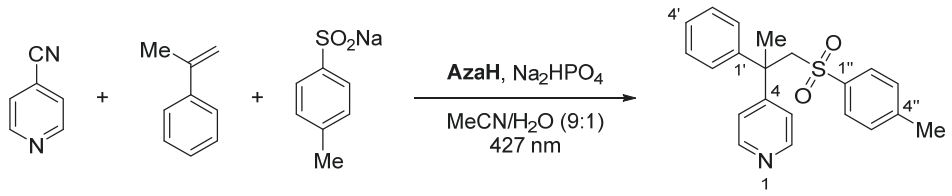
^{1}H NMR (MeOD, 300 MHz): δ/ppm = 8.14–8.08 (m, 1H, H-1), 7.93 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H-4), 8.00–7.84 (m, 2H, H-5, H-8), 7.80 (dd, 1H, J = 8.5, 1.7 Hz, H-3), 7.62–7.46 (m, 2H, H-6, H-7).

^{13}C{^{1}H} NMR (MeOD, 75 MHz): δ/ppm = 154.3 (C-2), 135.5 (C-4a), 134.4 (C-8a), 129.6 (C-4/5/8), 129.5 (C-4/5/8), 128.8 (C-4/5/8), 127.7 (C-6/7), 127.5 (C-6/7), 124.7 (C-1), 122.4 (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3051, 1218, 1028, 985, 861, 823, 741, 660, 644, 479.

ESI-MS: m/z = 191.0 (100%, [M-Na]$^-$, ber. 191.0).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[419]



4-[1-Methyl-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-phenylethyl]pyridin (**81**).
Nach allgemeiner Vorschrift **D** unter Verwendung von 4-Cyanopyridin (15.6 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq), α-Methylstyrol (39 µL, 0.3 mmol, 2.0 Äq) und Natrium-*p*-toluolsulfinat (54.0 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq). Farbloser Feststoff (50 mg, 0.142 mmol, 95%).

Die Verbindung wurde auch im Grammmaßstab unter Verwendung von 4-Cyanopyridin (312 mg, 3 mmol, 1.0 Äq), α-Methylstyrol (778 µL, 6 mmol, 2.0 Äq), Natrium-*p*-toluolsulfinat (1.07 g, 6 mmol, 2.0 Äq), Azahelicenkatalysator **AzaH** (54 mg, 0.15 mmol, 0.05 Äq), $Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$ (1.07 g, 6 mmol, 2.0 Äq) und Lösungsmittel (160 mL, $MeCN/H_2O$ = 9:1) im 250 mL-Rundkolben synthetisiert. Es wurde mit zwei blauen LEDs (40 W, 427 nm) 17 h bestrahlt, bis nach DC alles 4-Cyanopyridin verbraucht war. Die Reaktionsmischung wurde auf gesättigte $NaHCO_3$-Lösung (100 mL) gegossen und dreimal mit EtOAc (100 mL, dann 2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und identisch zur allgemeinen Vorschrift **D** gereinigt. Farbloser Feststoff (1.01 g, 1.89 mmol, 96%).

DC: R_f = 0.38 (EA).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.43–8.35 (m, 2H, H-2,6), 7.44–7.34 (m, 2H, H-2'',6''), 7.20–7.14 (m, 3H, H-3',4',5'), 7.14–7.09 (m, 2H, H-3'',5''), 7.07–6.94 (m, 4H, H-3,5, H-2',6'), 4.03 (s, 2H, CH_2), 2.37 (s, 3H, H_3C–C4''), 2.05 (s, 3H, H_3C–C_q).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 155.3 (C-4), 149.7 (C-2,6), 145.0 (C-1'), 144.2 (C-4''), 137.9 (C-1''), 129.6 (C-3'',5''), 128.4 (C-3',5'), 127.4 (C-2'',6''), 127.0 (C-4'), 126.9 (C-2',6'), 122.4 (C-3,5), 66.0 (CH_2), 45.7 (C_q), 27.0 (H_3C-C_q), 21.5 (CH_3'').

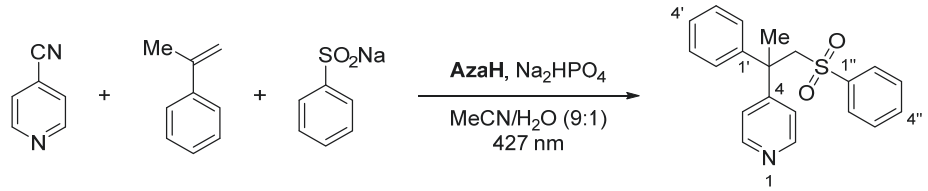
IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3028, 2924, 1595, 1318, 1303, 1146, 1087, 169, 700, 558.

Smb.: 104.8–108.2 °C ($CHCl_3$, Lit: 105–107 °C).[44]

ESI-MS: m/z = 352.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 352.1).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{21}H_{22}NO_2S]^+$: m/z = 352.1366, gefunden: m/z = 352.1377.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[44]



4-[2-Phenyl-1-(phenylsulfonyl)propan-2-yl]pyridin (**82**). Nach allgemeiner Vorschrift **D** unter Verwendung von 4-Cyanopyridin 15.6 mg, (0.15 mmol, 1.0 Äq), α-Methylstyrol (39 µL, 0.3 mmol, 2.0 Äq) und Natriumbenzensulfinat (49.3 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq). Farbloser Feststoff (50 mg, 0. 15 mmol, 98%).

DC: R_f = 0.41 (EA).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.43–8.36 (m, 2H, H-2,6), 7.53–7.43 (m, 3H,H-2'',6'', H-4''), 7.36–7.28 (m, 2H, H-3'',5''), 7.21–7.11 (m, 3H, H-3',4',5'), 7.05–6.95 (m, 4H, H-3,5, H-2',6'), 4.06 (s, 2H, CH_2), 2.05 (s, 3H, CH_3).

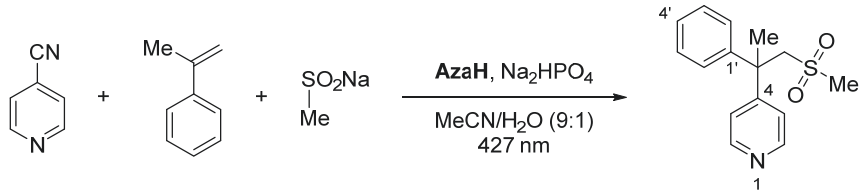
$^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 155.3 (C-4), 149.7 (C-2,6), 144.7 (C-1'), 140.8 (C-1''), 133.2 (C-4''), 129.1 (C-3'',5''), 128.4 (C-3',5'), 127.4 (C-2'',6''), 127.1 (C-4'), 127.0 (C-2',6'), 122.3 (C-3,5), 65.9 (CH_2), 45.7 ($\underline{C}_qCH_2$), 27.1 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3027, 2979, 1594, 1446, 1412, 1146, 1085, 824, 740, 700.

ESI-MS: m/z = 338.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 338.1).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{20}H_{20}NO_2S]^+$: m/z = 338.1209, gefunden: m/z = 338.1215.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[44]



4-[1-(Methylsulfonyl)-2-phenylpropan-2-yl]pyridin (**83**). Nach allgemeiner Vorschrift **D** unter Verwendung von 4-Cyanopyridin (15.6 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq), α-Methylstyrol (39 µL, 0.3 mmol, 2.0 Äq) und Natriummethansulfinat (30.6 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq). Farbloser Feststoff (34 mg, 0.12 mmol, 82%).

DC: R_f = 0.21 (EA).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.60–8.50 (m, 2H, H-2,6), 7.41–7.27 (m, 3H, H-3',4',5'), 7.27–7.20 (m, 2H, H-2',6'), 7.14–7.06 (m, 2H, H-3,5), 3.95–3.76 (m, 2H, CH_2), 2.09 (s, 3H, SO_2CH_3), 2.00 (s, 3H, C_q–CH_3).

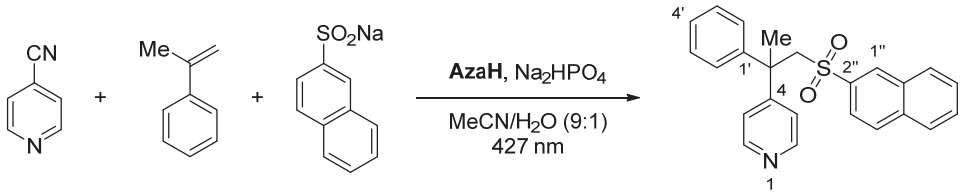
^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 156.6 (C-4), 150.1 (C-2,6), 143.8 (C-1'), 128.9 (C-3',5'), 127.8 (C-2',4',6'), 121.9 (C-3,5), 65.1 (CH_2), 45.5 ($\underline{C}_qCH_2$), 42.7 (SO_2CH_3), 26.9 ($C_q\underline{C}H_3$).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3027, 2927, 1594, 1496, 1411, 1309, 1124, 969, 772, 969, 772, 702.

ESI-MS: m/z = 276.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 276.1).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{15}H_{18}NO_2S]^+$: m/z = 276.1053, gefunden: m/z = 276.1055.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[44]



4-[1-(Naphthalen-2-ylsulfonyl)-2-phenylpropan-2-yl]pyridin (**84**). Nach allgemeiner Vorschrift **D** unter Verwendung von 4-Cyanopyridin (15.6 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq), α-Methylstyrol (39 µL, 0.3 mmol, 2.0 Äq) und Natriumnaphthalen-2-sulfinat **101a** (64.3 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq). Nach zusätzlicher Reinigung durch RP-Chromatographie (Isolera-System): Farbloser Feststoff (39 mg, 0.10 mmol, 67%).

DC: R_f = 0.48 (EA).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.40–8.31 (m, 2H, H-2,6), 7.96 (dd, 1H, J = 2.1, 0.9 Hz, H-1''), 7.88–7.83 (m, 1H, H_{Ar}''), 7.83–7.77 (m, 2H, H-4'', H_{Ar}''), 7.70–7.51 (m, 3H, H_{Ar}''), 7.10–7.02 (m, 2H, H-3',5'), 7.02–6.95 (m, 5H, H-3,5, H-2',4',6'), 4.13 (s, 2H, CH_2), 2.09 (s, 3H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 155.6 (C-4), 149.7 (C-2,6), 144.3 (C-1'), 137.4 (C-2''), 134.9 (C-4a''), 131.9 (C-8a''), 129.5 (C_{Ar}''), 129.4 (C_{Ar}''), 129.4 (C_{Ar}''), 129.2 (C_{Ar}''),

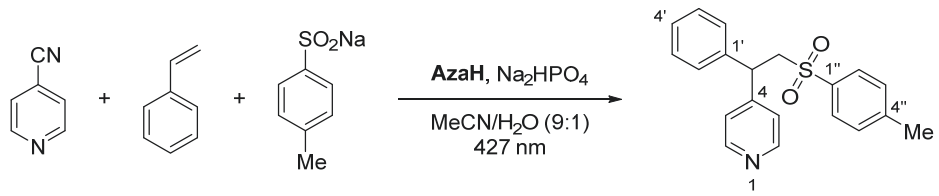
128.3 (C-3',5'), 127.8 (C_{Ar}''), 127.6 (C_{Ar}''), 127.1 (C-4'), 127.0 (C-2',6'), 122.2 (C-3,5), 121.9 (C-8''), 65.8 (CH_2), 45.7 ($\underline{C}_qCH_3$), 27.2 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3057, 3028, 2979, 1594, 1315, 1146, 1125, 1072, 820, 700.

ESI-MS: m/z = 388.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 388.1).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{24}H_{22}NO_2S]^+$: m/z = 388.1366, gefunden: m/z = 388.1367.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[44]



4-[2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1-phenylethyl]pyridin (**85**). Nach allgemeiner Vorschrift **D** unter Verwendung von 4-Cyanopyridin (15.6 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq), Styrol (34 µL, 0.3 mmol, 2.0 Äq) und Natrium-*p*-toluolsulfinat (54.0 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq). Farbloser Feststoff (44 mg, 0.13 mmol, 87%).

DC: R_f = 0.39 (EA).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.41 (d, 2H, J = 5.6 Hz, H-2,6), 7.60–7.50 (m, 2H, H-2'',6''), 7.26–7.13 (m, 5H, H-3',4',5', H-3'',5''), 7.13–7.03 (m, 4H, H-3,5, H-2',6'), 4.59 (app. t, 1H, J = 7.0 Hz, CH), 3.97–3.75 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3).

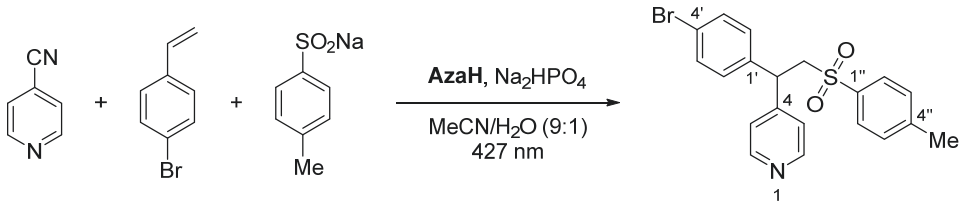
^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 150.1 (C-4), 150.0 (C-2,6), 144.8 (C-4''), 140.0 (C-1'), 136.3 (C-1''), 129.7 (C-3'',5''), 129.0 (C-3',5'), 128.0 (C-2'',6''), 127.5 (C-2',6'), 127.5 (C-4'), 122.8 (C-3,5), 60.6 (CH_2), 45.5 ($\underline{C}HCH_2$), 21.6 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3029, 2924, 1596, 1451, 1416, 1137, 1087, 812, 700, 563.

ESI-MS: m/z = 338.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 338.1).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{20}H_{20}NO_2S]^+$: m/z = 338.1209, gefunden: m/z = 338.1218.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[44]



4-[1-(4-Bromphenyl)-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]ethyl]pyridin (**86**).
Nach allgemeiner Vorschrift **D** unter Verwendung von 4-Cyanopyridin (15.6 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq), 4-Bromstyrol (39 µL, 0.3 mmol, 2.0 Äq) und Natrium-*p*-toluolsulfinat (54.0 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq). Farbloser Feststoff (45 mg, 0.11 mmol, 71%).

DC: R_f = 0.41 (EA).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.48–8.39 (m, 2H, H-2,6), 7.56–7.47 (m, 2H, H-2'',6''), 7.38–7.28 (m, 2H, H-3',5'), 7.17 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H-3'',5''), 7.07–7.00 (m, 2H, H-3,5), 7.00–6.90 (m, 2H, H-2',6'), 4.56 (t, 1H, J = 7.1 Hz, H-C<u>H</u>CH_2), 3.82 (d, 2H, J = 7.1 Hz, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3).

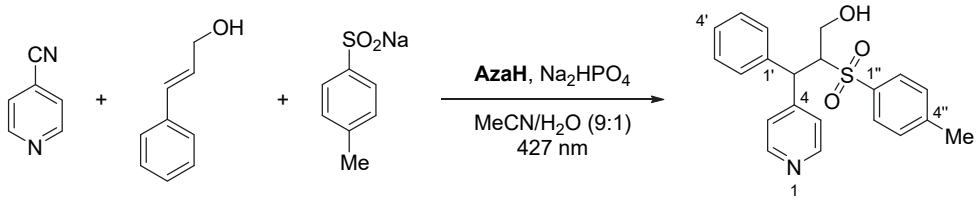
^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 150.2 (C-2,6), 149.7 (C-4), 145.0 (C-4''), 138.6 (C-1'), 136.1 (C-1''), 132.0 (C-3',5'), 129.8 (C-3'',5''), 129.4 (C-2',6'), 127.9 (C-2'',6''), 122.6 (C-3,5), 121.6 (C-4'), 60.4 (CH_2), 45.0 (<u>C</u>HCH_2), 21.6 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3027, 2923, 1598, 1488, 1415, 1138, 1087, 1010, 811, 562.

ESI-MS: m/z = 418.0 (100%, [M(^{81}Br)+H]$^+$, ber. 418.0).

ESI-HRMS: ber. für [$C_{20}H_{19}{}^{79}BrNO_2S$]$^+$: m/z = 416.0314, gefunden: m/z = 416.0320.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[44]



2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-3-phenyl-3-(pyridin-4-yl)propan-1-ol (**87**).
Nach allgemeiner Vorschrift **D** unter Verwendung von 4-Cyanopyridin (15.6 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq), Cinnamylalkohol (40.0 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq) und Natrium-*p*-toluolsulfinat (54.0 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq). Farbloser Feststoff (5 mg, 0.014 mmol, 9%).

DC: R_f = 0.13 (EA).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.52–8.44 (m, 2H, H-2,6), 7.35–7.27 (m, 2H, H-2'',6''), 7.24–7.16 (m, 2H, H-3,5), 7.13–6.97 (m, 7H, H-3'',5'', H_{Ar}'), 4.45 (d, 1H, J = 11.0 Hz, C<u>H</u>CHCH_2OH), 4.18 (ddd, 1H, J = 11.0, 5.9, 3.0 Hz, C<u>H</u>CH_2OH), 4.08–3.90 (m, 2H, CH_2OH), 2.36 (s, 3H, CH_3).

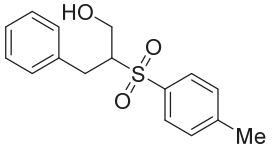
^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 150.3 (C-2,6), 149.8 (C-4), 144.3 (C-4''), 138.4 (C-1'), 136.6 (C-1''), 129.5 (C-3'',5''), 128.6 (C-3',5'), 128.3 (C-2',6'), 127.9 (C-2'',6''), 127.3 (C-4'), 123.1 (C-3,5), 69.5 (<u>C</u>HCH_2OH), 59.7 (CH_2OH), 49.2 (<u>C</u>HCHCH_2OH), 21.5 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3174 (-OH), 3030, 2925, 2856, 1597, 1290, 1140, 1084, 728, 699.

ESI-MS: m/z = 368.1 (100%, [M+H]$^+$, ber. 368.1).

ESI-HRMS: ber. für [$C_{21}H_{22}NO_3S$]$^+$: m/z = 368.1315, gefunden: m/z = 368.1319.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[44]

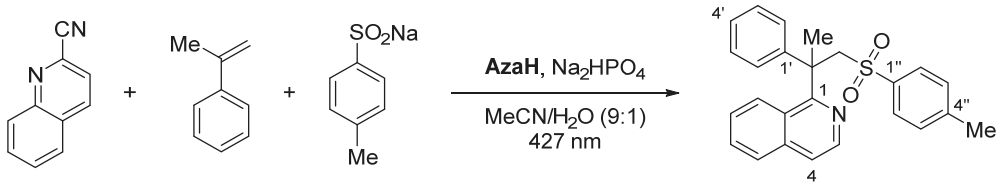


3-Phenyl-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]propan-1-ol (**87a**). Als Nebenprodukt wurde das Additionsprodukt von Zimtalkohol und *p*-Toluolsulfinsäure isoliert. (5% berechnet auf Zimtalkohol).

ESI-MS: m/z = 291.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 291.1), 313.1 (71%, $[M+Na]^+$, ber. 313.1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.88–7.78 (m, 2H), 7.45–7.36 (m, 2H), 7.33–7.16 (m, 3H), 7.16–7.06 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 1H, C$\underline{H}_{2a}$OH), 3.75 (dd, J = 13.1, 6.0 Hz, 1H, C$\underline{H}_{2b}$OH), 3.28 (dddd, J = 11.7, 5.9, 3.4, 2.3 Hz, 1H, $CH_2C\underline{H}$), 3.18 (dd, J = 13.7, 3.5 Hz, 1H, $PhCH_{2a}$), 2.85 (dd, J = 13.7, 11.5 Hz, 1H, $PhCH_{2b}$), 2.48 (s, 3H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 145.4, 136.2, 134.2, 130.1, 129.1, 128.8, 127.1, 67.4, 58.3, 30.5, 21.7 (CH_3).



1-[1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-2-phenylpropan-2-yl]isochinolin (**88**).
Nach allgemeiner Vorschrift **D** unter Verwendung von 1-Cyanoisochinolin (23.1 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq), α-Methylstryol (39 µL, 0.3 mmol, 2.0 Äq) und Natrium-*p*-toluolsulfinat (54.0 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq). Farbloser Feststoff (57 mg, 0.14 mmol, 95%).

DC: R_f = 0.63 (CyH/EtOAc = 2:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.40 (d, 1H, J = 5.6 Hz, H-3), 7.74–7.67 (m, 1H, H-5), 7.52 (dd, 1H, J = 5.6, 0.9 Hz, H-4), 7.50–7.47 (m, 1H, H-8), 7.47–7.43 (m, 1H, H-6), 7.43 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-2'',6''), 7.21–7.12 (m, 6H, H_{Ar}', H-7), 7.07 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H-3'',5''), 4.49 (d, 1H, J = 14.8 Hz, CH_{2a}), 4.35 (d, 1H, J = 14.8 Hz, CH_{2b}), 2.34 (s, 6H, CH_3, CH_3).

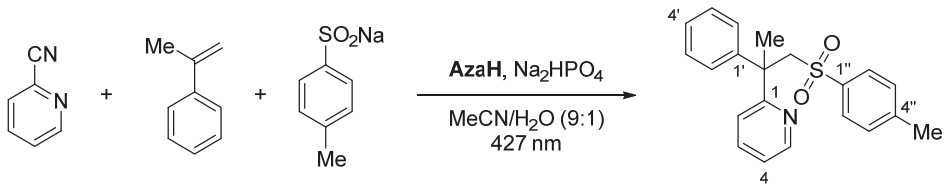
^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 163.5 (C-1), 144.7 (C-1'), 143.1 (C-4''), 139.8 (C-3), 139.0 (C-1''), 137.6 (C-4a), 129.2 (C-3'',5''), 128.9 (C-6), 128.5 (C-3',5'), 127.9 (C-5), 127.3 (C-2'',6''), 127.2 (C-2',6'), 126.9 (C-4'), 126.7 (C-8), 126.2 (C-7), 125.3 (C-8a), 120.9 (C-4), 68.4 (CH_2), 50.1 ($\underline{C}_qCH_2$), 25.6 ($CH_2C_qCH_3$), 21.5 (CH_3'').

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3054, 2983, 1597, 1495, 1446, 1143, 1086, 848, 701, 556.

ESI-MS: m/z = 402.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 402.2).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{25}H_{24}NO_2S]^+$: m/z = 402.1522, gefunden: m/z = 402.1523.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[44]



2-[1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-2-phenylpropan-2-yl]pyridin (**89**). Nach allgemeiner Vorschrift **D** unter Verwendung von 2-Cyanopyridin (15.6 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq),

α-Methylstryol (39 µL, 0.3 mmol, 2.0 Äq) und Natrium-*p*-toluolsulfinat (54.0 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq). Farbloser Feststoff (34 mg, 0,10 mmol, 64%).

DC: R_f = 0.57 (CyH/EtOAc = 2:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.43 (ddd, 1H, *J* = 4.8, 1.9, 0.9 Hz, H-6), 7.54 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 7.4, 1.8 Hz, H-4), 7.53–7.46 (m, 2H, H-2'',6''), 7.19–7.12 (m, 5H, H-3',4',5', H-3'',5''), 7.11–7.06 (m, 3H, H-2',6', H-5), 7.04 (dt, 1H, *J* = 8.1, 1.0 Hz, H-3), 4.61 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, CH_{2a}), 4.07 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, CH_{2b}), 2.37 (s, 3H, H_3C-C4''), 2.13 (s, 3H, $CH_2C_q\underline{C}H_3$).

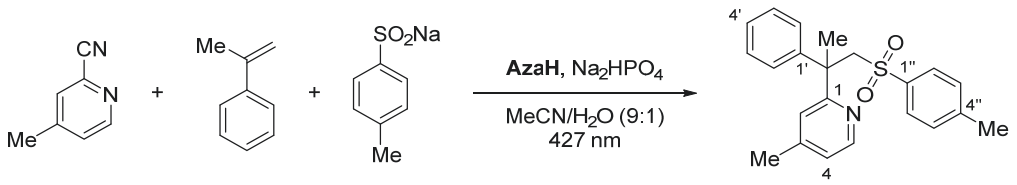
^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 165.3 (C-2), 147.9 (C-6), 145.0 (C-1'), 143.5 (C-4''), 138.7 (C-1''), 136.5 (C-4), 129.4 (C-3'',5''), 128.2 (C-3',5'), 127.6 (C-2'',6''), 127.1 (C-2',6'), 126.6 (C-4'), 121.8 (C-3), 121.4 (C-5), 65.8 (CH_2), 47.9 ($\underline{C}_qCH_2$), 25.7 ($\underline{C}H_3$-C_qCH_2), 21.5 (CH_3'').

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3057, 3028, 2927, 1590, 1468, 1445, 1430, 1156, 1086, 558.

ESI-MS: *m*/*z* = 352.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 352.1).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{21}H_{22}NO_2S]^+$: *m*/*z* = 352.1366, gefunden: *m*/*z* = 352.1372.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[44]



4-Methyl-2-[1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-2-phenylpropan-2-yl]pyridin (**90**). Nach allgemeiner Vorschrift **D** unter Verwendung von 2-Cyano-4-methylpyridin (17.7 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq), α-Methylstryol (39 µL, 0.3 mmol, 2.0 Äq) und Natrium-*p*-toluolsulfinat (54.0 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq). Farbloser Feststoff (16.2 mg, 0.044 mmol, 30%).

DC: R_f = 0.55 (CyH/EtOAc = 2:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.28 (dd, 1H, *J* = 5.0, 0.8 Hz, H-6), 7.55–7.44 (m, 2H, H-2'',6''), 7.23–7.02 (m, 7H, H_{Ar}', H-3'',5''), 6.90 (ddd, 1H, *J* = 5.0, 1.6, 0.8 Hz, H-5), 6.85 (dt, 1H, *J* = 1.6, 0.8 Hz, H-3), 4.60 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, CH_{2a}), 4.05 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, CH_{2b}), 2.37 (s, 3H, CH_3''), 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.12 (s, 3H, $CH_2C_qC\underline{H}_3$).

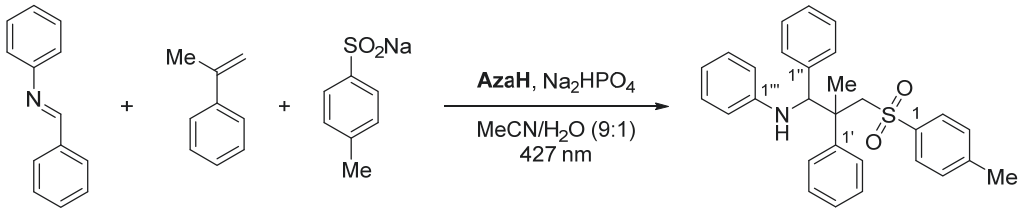
^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 165.0 (C-2), 147.7 (C-6), 147.5 (C-4), 145.2 (C-1'), 143.5 (C-4''), 138.8 (C-1''), 129.4 (C-3'',5''), 128.2 (C-3',5'), 127.6 (C-2'',6''), 127.0 (C-2',6'), 126.6 (C-4'), 122.6 (C-3/5), 122.5 (C-3/5), 65.9 (CH_2), 47.7 ($\underline{C}_qCH_2$), 25.6 ($CH_2C_q\underline{C}H_3$), 21.5 (CH_3''), 21.2 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3056, 2981, 2925, 1600, 1445, 1148, 1086, 820, 700, 551.

ESI-MS: *m*/*z* = 366.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 366.1).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{22}H_{24}NO_2S]^+$: *m*/*z* = 366.1522, gefunden: *m*/*z* = 366.1524.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[44]



***N*-[2-Methyl-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1,2-diphenylpropyl]anilin** (**105**). Nach allgemeiner Vorschrift **E** in einer 3CR unter Verwendung von Benzylidenanilin (36.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq), Natrium-*p*-toluolsulfinat (71.3 mg, 0.4 mmol, 2.0 Äq) und α-Methylstyrol (39 µL, 0.3 mmol, 1.5 Äq). Farbloser Feststoff (0.13 mmol, 60 mg, 66%, d.r. 1.2:1).

DC: R_f = 0.52 (CyH/EtOAc = 3:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ/ppm = 7.55 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H-2,6$_A$), 7.49 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H-2,6$_B$), 7.32–6.94 (m, 28H, H', H'', H-3''',5'''), 6.79 (d, 2H, J = 6.6 Hz, H-4'), 6.61 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-4'''), 6.50 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H-2''',6'''), 6.41 (d, 2H, J = 7.7 Hz, H-2''',6'''), 4.81 (d, 1H, J = 7.3 Hz, NHCH$_A$), 4.73 (d, 1H, J = 9.0 Hz, NHCH$_B$), 4.49 (d, 1H, J = 9.2 Hz, NH$_A$), 3.95–3.71 (m, 5H, SO_2CH_2, NH$_B$), 2.39 (s, 6H, CH_3), 1.88 (s, 3H, C$\underline{H}_3$CCH$_2$S$_A$), 1.72 (s, 3H, C$\underline{H}_3$CCH$_2$S$_A$).

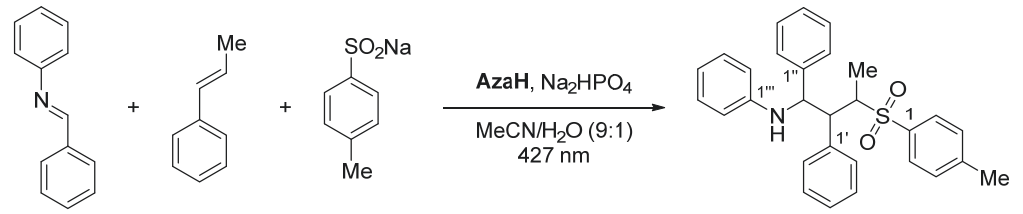
^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ/ppm = 147.1 (C$_q$-1'''$_B$), 146.8 (C$_q$-1'''$_A$), 144.2 (C$_q$-4$_A$), 144.0 (C$_q$-4$_B$), 140.9 (C$_q$-1'$_A$), 140.1 (C$_q$-1'$_B$), 138.7 (C$_q$-1$_A$), 138.5 (C$_q$-1$_B$), 138.4 (C$_q$-1''$_B$), 138.1 (C$_q$-1''$_A$), 129.6 (C-3,5$_B$), 129.6 (C-3,5$_B$), 129.2 (CH$_{Ar}$), 129.0 (CH$_{Ar}$), 129.0 (CH$_{Ar}$), 128.7 (CH$_{Ar}$), 128.3 (CH$_{Ar}$), 127.9 (CH$_{Ar}$), 127.9 (CH$_{Ar}$), 127.9 (CH$_{Ar}$), 127.7 (CH$_{Ar}$), 127.6 (CH$_{Ar}$), 127.6 (CH$_{Ar}$), 127.5 (CH$_{Ar}$), 127.4 (CH$_{Ar}$), 127.3 (CH$_{Ar}$), 127.2 (CH$_{Ar}$), 127.2 (CH$_{Ar}$), 127.0 (CH$_{Ar}$), 118.1 (C-4'''$_B$), 117.7 (C-4'''$_A$), 114.4 (C-2''',6'''$_B$), 113.6 (C-2''',6'''$_A$), 66.1 (NHCH$_A$), 65.7 (NHCH$_B$), 65.4 (SO_2CH_{2A}), 64.8 (SO_2CH_{2B}), 46.0 (SCH$_2$C$\underline{}_{qA}$), 45.5 (SCH$_2$C$\underline{}_{qB}$), 21.5 (CH_3), 20.6 (SCH$_2$C$_q$C$\underline{}$H$_{3B}$), 19.5 (SCH$_2$C$_q$C$\underline{}$H$_{3A}$).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3389, 3028, 2922, 1600, 1500, 1183, 1145, 910, 815, 701.

ESI-MS: m/z = 456.2 (100%, [M+H]$^+$, ber. 456.2).

ESI-HRMS: Ber. für [$C_{29}H_{30}NO_2S$]$^+$: m/z = 456.1992, gefunden: m/z = 456.2000.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[45]



***N*-[3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1,2-diphenylbutyl]anilin** (**106**). Nach allgemeiner Vorschrift **E** in einer 3CR unter Verwendung von Benzylidenanilin (36.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq), Natrium-*p*-toluolsulfinat (71.3 mg, 0.4 mmol, 2.0 Äq) und β-Methylstyrol (39 µL,

0.3 mmol, 1.5 Äq). Farbloser Feststoff (76 mg) der durch RP-Chromatographie weiter gereinigt wurde (0.16 mmol, 69 mg, 78%, d.r. 1.1:1).

DC: R_f = 0.52 (CyH/EtOAc = 3:1).

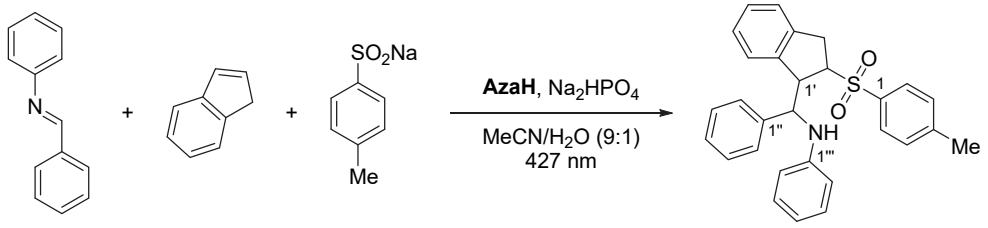
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.76 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H-2,6$_A$), 7.51 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H-2,6$_B$), 7.33 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H-3,5), 7.25–6.96 (m, 24H, H$_{Ar}$), 6.86 (d, 2H, J = 7.1 Hz, H$_{Ar}$), 6.82 (q, 2H, J = 3.0 Hz, H$_{Ar}$), 6.68–6.58 (m, 4H, H-4'''$_{AB}$, H-2''',6'''$_B$), 6.49 (app d, 2H, J = 7.6 Hz, H-2''',6'''$_A$), 6.03 (s, 1H, NH$_A$), 5.27 (s, 1H, C<u>H</u>NH$_B$), 4.55 (d, 1H, J = 8.2 Hz, C<u>H</u>NH$_A$), 4.00 (s, 1H, NH$_B$), 3.76 (dd, 1H, J = 11.0, 1.6 Hz, SO$_2$CHC<u>H</u>$_A$), 3.73–3.68 (m, 1H, SO$_2$C<u>H</u>$_B$), 3.63 (qd, 1H, J = 7.5, 1.7 Hz, SO$_2$C<u>H</u>$_A$), 3.57 (dd, 1H, J = 6.3, 4.8 Hz, SO$_2$CHC<u>H</u>$_B$), 2.44 (s, 3H, C$_q$CH$_{3A}$), 2.36 (s, 3H, C$_q$CH$_{3B}$), 1.62 (d, 3H, J = 7.1 Hz, CHC<u>H</u>$_{3A}$), 1.60 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CHC<u>H</u>$_{3B}$).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 146.8 (C$_{Ar}$), 146.2 (C$_{Ar}$), 144.9 (C4$_A$), 144.1 (C4$_B$), 142.3 (C$_{Ar}$), 141.9 (C$_{Ar}$), 141.5 (C$_{Ar}$), 136.0 (C$_{Ar}$/C1$_A$), 136.0 (C$_{Ar}$/C1$_A$), 134.7 (C1$_A$), 129.9 (C3$_A$ and C5$_A$), 129.5 (C$_{Ar}$), 129.2 (C$_{Ar}$), 129.1 (C$_{Ar}$), 128.8 (C-2$_A$,6$_A$), 128.5 (C$_{Ar}$), 128.5 (C$_{Ar}$), 128.3 (C$_{Ar}$), 128.1 (C$_{Ar}$), 127.9 (C$_{Ar}$), 127.8 (C$_{Ar}$), 127.6 (C$_{Ar}$), 127.4 (C$_{Ar}$), 127.2 (C$_{Ar}$), 127.2 (C$_{Ar}$), 127.0 (C$_{Ar}$), 126.7 (C$_{Ar}$), 118.0 (C4'''$_A$), 117.0 (C4'''$_B$), 113.8 (C2''' and C6'''$_A$), 113.0 (C2''' and C6'''$_B$), 65.5 (SO$_2$<u>C</u>H$_A$), 61.7 (SO$_2$<u>C</u>H$_B$), 59.5 (CHNH$_A$), 56.9 (CHNH$_B$), 52.3 (SO$_2$CH<u>C</u>H$_B$), 49.6 (SO$_2$CH<u>C</u>H$_A$), 21.6 (C$_q$<u>C</u>H$_{3A}$), 21.5 (C$_q$CH$_{3B}$), 13.0 (CH<u>C</u>H$_{3B}$), 10.2 (CH<u>C</u>H$_{3A}$).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3382, 3029, 1601, 1500, 1453, 1143, 1082, 910, 816, 751.

ESI-MS: m/z = 456.2 (100%, [M+H]$^+$, ber. 456.2).

ESI-HRMS: Ber. für [$C_{29}H_{30}NO_2S$]$^+$: m/z = 456.1992, gefunden: m/z = 456.2002.



***N*-[[2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl](phenyl)methyl]anilin** (**107**). Nach allgemeiner Vorschrift **E** in einer 4CR unter Verwendung von Benzaldehyd (21 mg, 20.2 µL, 0.2 mmol, 1.0 Äq) und Anilin (19 mg, 18.3 µL, 0.2 mmol, 1.0 Äq), Natrium-*p*-toluolsulfinat (71.3 mg, 0.4 mmol, 2.0 Äq) und 1*H*-Inden 35.2 µL, (0.3 mmol, 1.5 Äq). Farbloser Feststoff (33 mg, 0.07 mmol, 36%, d.r. 1.9:1:1).

DC: R_f = 0.58 (CyH/EtOAc = 3:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.83 (d, 2H, J = 8.0 Hz, CH$_{Ar}$), 7.75 (d, 2H, J = 8.3 Hz, CH$_{Ar}$), 7.39–7.31 (m, 4H, CH$_{Ar}$), 7.31–6.99 (m, 17H, CH$_{Ar}$), 6.85 (dd, 2H, J = 16.7, 7.7 Hz, CH$_{Ar}$), 6.66 (ddt, 2H, J = 7.3, 6.3, 1.2 Hz, CH$_{Ar}$), 6.56–6.50 (m, 2H, CH$_{Ar}$), 6.44–6.38 (m, 2H, CH$_{Ar}$), 6.04 (d, 1H, J = 7.7 Hz, CH$_{Ar}$), 4.90–4.80 (m, 1H, CHNH), 4.42 (t, 1H, J = 3.5 Hz, C<u>H</u>CHSO$_2$), 4.28–4.08 (m, 3H,C<u>H</u>NH, C<u>H</u>CHSO$_2$; CHSO$_2$), 4.07–3.98 (m, 1H, CHSO$_2$), 3.48 (dd, 2H, J = 16.2, 8.0 Hz, CH$_2$), 3.33 (dd, 1H, J = 18.0, 2.6 Hz, CH$_2$), 3.29–3.09 (m, 3H, CH$_2$), 2.74 (dd, 1H, J = 17.5, 9.6 Hz, CH$_2$), 2.45 (s, 3H, CH$_3$), 2.44 (s, 3H, CH$_3$).

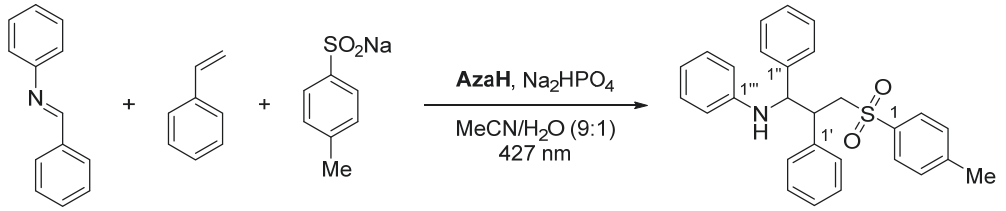
$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 146.7 ($C_{q,Ar}$), 146.7 ($C_{q,Ar}$), 145.0 ($C_{q,Ar}$), 144.9 ($C_{q,Ar}$), 144.8 ($C_{q,Ar}$), 141.3 ($C_{q,Ar}$), 140.5 ($C_{q,Ar}$), 140.5 ($C_{q,Ar}$), 139.6 ($C_{q,Ar}$), 139.6 ($C_{q,Ar}$), 139.3 ($C_{q,Ar}$), 139.1 ($C_{q,Ar}$), 135.2 ($C_{q,Ar}$), 134.7 ($C_{q,Ar}$), 134.4 ($C_{q,Ar}$), 130.0 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 124.5 (C_{Ar}), 124.4 (C_{Ar}), 124.2 (C_{Ar}), 117.7 (C_{Ar}''), 117.6 (C_{Ar}''), 113.5 (C_{Ar}''), 113.3 (C_{Ar}''), 66.4 ($\underline{C}HSO_2$), 65.6 ($\underline{C}HSO_2$), 63.6 ($\underline{C}HSO_2$), 62.1 ($\underline{C}HNH$), 60.2 ($\underline{C}HNH$), 52.9 ($\underline{C}HCHSO_2$), 52.6 ($\underline{C}HCHSO_2$), 33.8 (CH_2), 33.4 (CH_2), 32.8 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.6 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3384, 3027, 2920, 1600, 1503, 1144, 1086, 911, 815, 750.

ESI-MS: m/z = 454.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 454.2).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{29}H_{28}NO_2S]^+$: m/z = 454.1835, gefunden: m/z = 454.1842.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[45]



***N*-[3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1,2-diphenylpropyl]anilin** (**108**). Nach allgemeiner Vorschrift **E** in einer 3CR unter Verwendung von Benzylidenanilin (36.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq), Natrium-*p*-toluolsulfinat (71.3 mg, 0.4 mmol, 2.0 Äq) und Styrol (34.4 µL, 0.3 mmol, 1.5 Äq) und in einer 4CR unter Verwendung von Benzaldehyd (21 mg, 0.2 mmol, 20.2 µL, 1.0 Äq) und Anilin (19 mg, 18.3 µL, 0.2 mmol, 1.0 Äq), Natrium-*p*-toluolsulfinat (0.4 mmol, 71.3 mg, 2.0 Äq) und Styrol (0.3 mmol, 34.4 µL, 1.5 Äq). Farbloser Feststoff (3CR: 51 mg, 0.12 mmol, 57%; 4CR: 55 mg, 0.12 mmol, 62%, d.r. 1:1).

DC: R_f = 0.51 (CyH/EtOAc = 3:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.71–7.55 (m, 4H), 7.28–7.14 (m, 11H), 7.14–7.00 (m, 11H), 7.00–6.93 (m, 2H), 6.82–6.77 (m, 2H), 6.76–6.70 (m, 2H), 6.64 (app tdt, 2H, J = 7.0, 5.7, 1.1 Hz), 6.60–6.54 (m, 2H), 6.50–6.41 (m, 2H), 4.88 (dd, 1H, J = 8.1, 4.9 Hz), 4.81 (d, 1H, J = 8.1 Hz, NH), 4.60 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 4.03–3.87 (m, 2H, NH), 3.82 (dd, 1H, J = 13.9, 6.2 Hz), 3.71 (q, 1H, J = 5.7 Hz), 3.65–3.46 (m, 3H), 2.39 (s, 6H, CH_3).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 146.7, 146.6, 144.6, 144.4, 140.6, 140.0, 139.0, 137.0, 136.7, 136.3, 129.8, 129.2, 129.1, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 127.3, 127.1, 118.1, 117.7, 114.1, 113.5, 61.9, 60.3, 59.5, 58.3, 47.0, 46.5, 21.6 (CH_3).

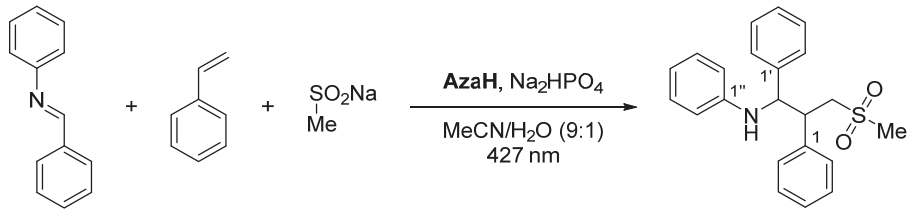
IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3389, 2028, 2922, 1601, 1501, 1454, 1138, 1087, 752, 700.

Smb.: 145.1–152.3 °C ($CHCl_3$, Lit: 149.8–156.6 °C).[45]

ESI-MS: m/z = 442.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 442.2).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{28}H_{28}NO_2S]^+$: m/z = 442.1835, gefunden: m/z = 442.1844.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[45]



***N*-[3-(Methylsulfonyl)-1,2-diphenylpropyl]anilin** (**109**). Nach allgemeiner Vorschrift **E** in einer 3CR unter Verwendung von Benzylidenanilin (36.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq), Natriummethansulfinat (40.8 mg, 0.4 mmol, 2.0 Äq) und Styrol (34.4 µL, 0.3 mmol, 1.5 Äq) und in einer 4CR unter Verwendung von Benzaldehyd (21 mg, 20.2 µL, 0.2 mmol, 1.0 Äq) und Anilin (19 mg, 18.3 µL, 0.2 mmol, 1.0 Äq), Natriummethansulfinat (40.8 mg, 0.4 mmol, 2.0 Äq) und Styrol (34.4 µL, 0.3 mmol, 1.5 Äq). Farbloser Feststoff (3CR: 52 mg, 0.14 mmol, 71%; 4CR: 56 mg, 0.15 mmol, 77%, d.r. 1.1:1).

DC: R_f = 0.30 (CyH/EtOAc = 3:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.38–7.25 (m, 6H, H_{Ar}), 7.25–7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 7.16–7.07 (m, 7H, H_{Ar}), 7.06–6.96 (m, 6H, H_{Ar}), 6.65 (dt, 2H, J = 11.1, 7.3 Hz, H-4''), 6.61–6.56 (m, 2H, H_{Ar}''), 6.46 (m, 2H, H_{Ar}''), 4.79–4.74 (m, 1H, NHCH), 4.58 (app p, J = 8.5 Hz, 2H, NH, NHCH), 4.01 (d, 2H, J = 3.4 Hz, NH), 3.93 (ddd, 1H, J = 14.3, 3.4, 1.1 Hz, CH_{2a}), 3.74–3.37 (m, 5H, CH_{A+B}, CH_{2b}, CH_2), 2.48 (d, 3H, J = 0.9 Hz, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 146.7 (C-1''), 146.4 (C-1''), 140.4 (C-1'), 139.9 (C-1'), 138.7 (C-1), 137.4 (C-1), 129.2 (2C, C_{Ar}), 129.1 (2C, C_{Ar}), 129.1 (2C, C_{Ar}), 128.8 (2C, C_{Ar}), 128.7 (2C, C_{Ar}), 128.7 (2C, C_{Ar}), 128.7 (2C, C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (2C, C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.3 (2C, C_{Ar}), 127.3 (2C, C_{Ar}), 118.3 (C-4''), 118.1 (C-4''), 114.1 (CH''), 113.7 (CH''), 62.1 (NHCH), 61.4 (NHCH), 58.5 (CH_2), 57.9 (CH_2), 47.6 ($\underline{C}HCH_2$), 47.4 ($\underline{C}HCH_2$), 41.9 (CH_3), 41.8 (CH_3).

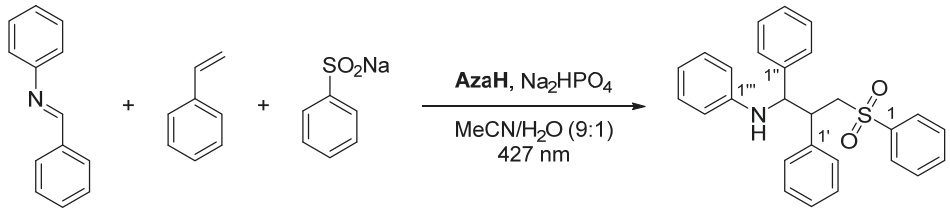
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3384, 3027, 2927, 1601, 1500, 1454, 1299, 1127, 967, 923.

Smb.: 159.5–162.2 °C ($CHCl_3$).

ESI-MS: m/z = 366.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 366.2).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{22}H_{24}NO_2S]^+$: m/z = 366.1522, gefunden: m/z = 366.1532.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[45]



***N*-[1,2-Diphenyl-3-(phenylsulfonyl)propyl]anilin** (**110**). Nach allgemeiner Vorschrift **E** in einer 4CR unter Verwendung von Benzaldehyd (21 mg, 20.2 µL, 0.2 mmol, 1.0 Äq) und Anilin (19 mg, 18.3 µL, 0.2 mmol, 1.0 Äq), Natriumbenzensulfinat (65.7 mg, 0.4 mmol, 2.0 Äq) und Styrol (34.4 µL, 0.3 mmol, 1.5 Äq). Farbloser Feststoff (33 mg, 0.07 mmol, 36%, d.r. 1.9:1:1).

DC: R_f = 0.50 (CyH/EtOAc = 3:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.78–7.68 (m, 4H, H-2,6$_{A+B}$), 7.61–7.48 (m, 2H, H-4$_{A+B}$), 7.46–7.34 (m, 4H, H-3,5$_{A+B}$), 7.29–7.20 (m, 4H, H$_{Ar}$), 7.20–7.00 (m, 14H, H$_{Ar}$), 7.00–6.93 (m, 2H, H$_{Ar}$), 6.86–6.76 (m, 2H, H$_{Ar}$), 6.77–6.71 (m, 2H, H$_{Ar}$), 6.64 (tdt, 2H, J = 7.5, 6.5, 1.1 Hz, H-4'''$_{A+B}$), 6.60–6.55 (m, 2H, H-2''',6'''), 6.52–6.41 (m, 2H, H-2''',6'''), 4.87 (d, 1H, J = 5.1 Hz, NHC<u>H</u>$_A$), 4.78 (s, 1H, NH), 4.61 (d, 1H, J = 7.9 Hz, NHC<u>H</u>$_B$), 4.07–3.92 (m, 2H, NH, CH$_{2bB}$), 3.82 (dd, 1H, J = 13.9, 6.0 Hz, CH$_{2bA}$), 3.72 (q, 1H, J = 5.7 Hz, C<u>H</u>CH$_{2A}$), 3.66–3.49 (m, 3H, CH$_{2aA}$, CH$_{2aB}$, C<u>H</u>CH$_{2B}$).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 146.7 (C$_q$-1'''), 146.5 (C$_q$-1''') , 140.5 (C$_q$), 139.9 (C$_q$), 139.6 (C$_q$-1), 139.3 (C$_q$-1), 138.8 (C$_q$), 136.8 (C$_q$), 133.6 (C-4), 133.4 (C-4), 129.2 (2C$_{Ar}$), 129.1 (2C$_{Ar}$), 129.1 (2C$_{Ar}$), 129.1 2(C$_{Ar}$), 128.7 (2C$_{Ar}$), 128.6 (2C$_{Ar}$), 128.5 (4C$_{Ar}$), 128.3 (2C$_{Ar}$), 128.1 (2C$_{Ar}$), 127.9 (C-2,6), 127.8 (C-2,6), 127.7 (2C$_{Ar}$), 127.5 (2C$_{Ar}$), 127.4 (2C$_{Ar}$), 127.3 (C$_{Ar}$), 127.2 (C$_{Ar}$), 127.1 (2C$_{Ar}$), 118.2 (C-4'''), 117.7 (C-4'''), 114.1 (C-2''',6'''), 113.6 (C-2''',6'''), 62.0 (NHCH$_B$), 60.6 (NHCH$_A$), 59.3 (CH$_{2B}$), 58.3 (CH$_{2A}$), 47.0 (<u>C</u>HCH$_{2A}$), 46.6 (<u>C</u>HCH$_{2B}$).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3387, 3028, 2922, 1601, 1506, 1305, 1139, 1085, 749, 699.

Smb.: 160.4–164.5 °C ($CHCl_3$).

ESI-MS: m/z = 428.2 (100%, [M+H]$^+$, ber. 428.2).

ESI-HRMS: Ber. für [$C_{27}H_{26}NO_2S$]$^+$: m/z = 428.1679, gefunden: m/z = 428.1686.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[45]

3.2.1.2 Energietransferkatalyse

Isomerisierung von Stilben. In einem 25 mL Schlenkröhrchen wurde Stilben (**114**) unter N_2 in O_2-freien MeCN gelöst, bzw. suspendiert. Dann wurde **AzaH** in MeCN (1 mM) zugegeben, 5 min unter Durchströmen von N_2 entgast und bestrahlt. Die Konzentration an Katalysator **AzaH** wurde dabei so gewählt, dass aufgrund der Schichtdicke der Lösung die Transmission bei 410 nm <10% betrug ($\varepsilon_{410\,nm}$(**AzaH**) = 3·10^3 M^{-1} cm^{-1}). Das (*E*)/(*Z*)-Verhältnis wurde gaschromatographisch und NMR-spektroskopisch bestimmt und die Isomere chromatographisch über Kieselgel getrennt (CyH, R_f(*E*) = 0.32, R_f(*Z*) = 0.41). Ein Entfernen des Katalysators war auch durch Extraktion einer EtOAc-Lösung mit HCl (1 M) möglich.

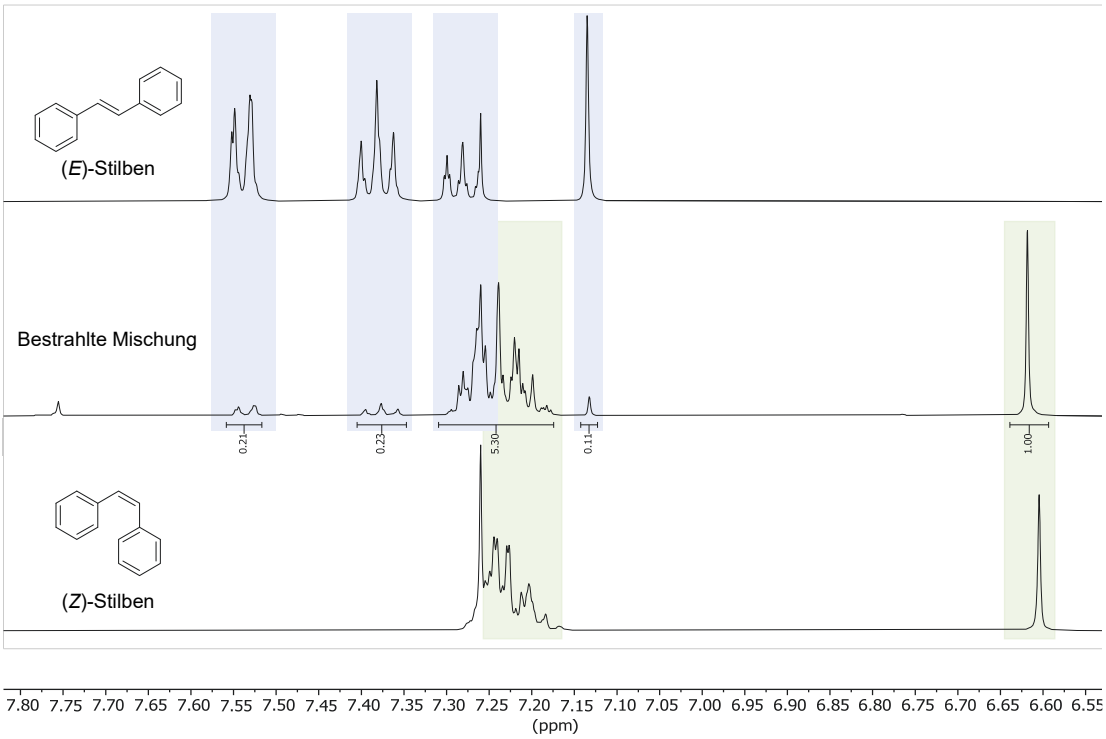
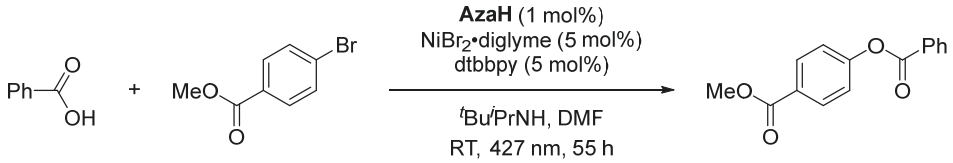


Abbildung 3.3. ^{1}H-NMR-Spektren (300 MHz, $CDCl_3$) von Stilben (**114**) sowie der bestrahlten Mischung.



Methyl-4-(benzoyloxy)benzoat (**118**). Modifiziert nach Welin *et al.*[261]. Benzoesäure (195 mg, 1.6 mmol, 2.0 Äq), *p*-Brommethylbenzoat (172 mg, 0.8 mmol, 1.0 Äq), 6,6'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin (10.7 mg, 0.04 mmol, 5 mol%), Ni(diglyme)Br_2 (14.1 mg, 0.04 mmol, 5 mol%) und **AzaH** (2.9 mg, 8 µmol, 1 mol%) wurden in ein 10 mL Reaktionsröhrchen mit Magnetrührstab eingewogen, verschlossen und die Atmosphäre gegen N_2 ausgetauscht. Dann wurde trockenes DMF (4 mL) zugegeben und bis zur Auflösung gerührt. Dann wurde mittels Spritze *tert*-Butyl-*iso*-propylamin (254 µL, 1.6 mmol, 2.0 Äq) zugegeben, wobei ein Niederschlag des entstehenden Salzes ausfiel (Welin *et al.* beschreiben bei der Verwendung dieser Base explizit das Ausbleiben des Niederschlags und somit eine Verbesserung der Reaktionsausbeute). Die Lösung wurde 15 min mit N_2 durchströmt, dann wurde das Septum mit Parafilm versiegelt und die Suspension unter Rühren 55 h bestrahlt (427 nm), mittels DC ein vollständiger Umsatz festgestellt werden konnte. Es wurde mit H_2O (4 mL) und gesättigter LiCl-Lösung (1 mL) verdünnt und mit EtOAc extrahiert (3 × 8 mL), dann die organischen Phasen mit Na_2CO_3-Lösung (1 M, 5 mL) und halbgesättigter LiCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Die vereinigten Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und auf Kieselgel gezogen. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Gradient CyH bis 20% EtOAc, Isolera-System). Farbloser Feststoff (83 mg, 0.32 mmol, 40%).

DC: R_f = 0.23 (CyH/EtOAc = 10:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.25–8.17 (m, 2H, *o*-Ph-H), 8.17–8.09 (m, 2H, H-2,6), 7.70–7.62 (m, 1H, *p*-Ph-H), 7.58–7.47 (m, 2H, *m*-Ph-H), 7.36–7.27 (m, 2H, H-3,5), 3.93 (s, 3H, CH_3).

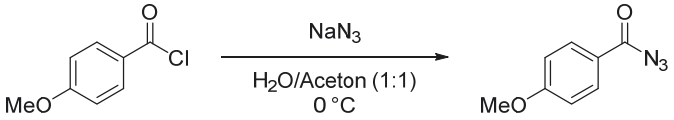
^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 166.4 (C=O), 164.6 (C=O), 154.6 (C-4), 133.9 (*p*-Ph-C), 131.2, 130.2, 129.1, 128.7, 127.8, 121.8, 77.2, 52.2 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3109, 3071, 3008, 2957, 2851, 1721, 1601, 1440, 1262, 698.

Smb.: 132.4–133.4 °C (CyH, Lit.: 131.0–131.9 °C).[420]

EI-MS: m/z = 256.1 (1.6%, [M]$^{\bullet+}$, ber. 256.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[261]



4-Methoxybenzoylazid (**120**). Modifiziert nach Brachet *et al.*[263] Anisoylchlorid (390 mg, 2.3 mmol, 1 Äq) wurde in Aceton (3 mL) gelöst. Natriumazid (160 mg, 2.5 mmol, 1.1 Äq) gelöst in H_2O (3 mL) wurde bei 0 °C langsam zugetropft und die Mischung 30 min nachgerührt, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Nach Zugabe von gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (2 mL) wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen (3 × 5 mL) und getrocknet. Farbloser Feststoff (344 mg, 1.94 mmol, 84%).

DC: R_f = 0.33 (CyH/EtOAc = 20:1).

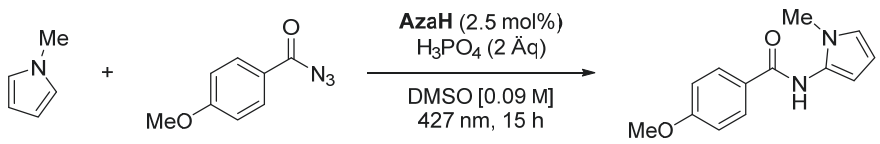
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.04–7.92 (m, 2H, H-2,6), 6.98–6.87 (m, 2H, H-3,5), 3.87 (s, 3H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 171.7 (C=O), 164.6 (C-4), 131.7 (2C, C-2,6), 123.2 (C-1), 113.9 (C-3,5), 55.5 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3011, 2937, 2842, 2134 (N≡N), 1686, 1602, 1578, 1510, 1248, 1166.

Smb.: 70.7–72.0 °C (H_2O, Lit.:69–70 °C).[421]

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[263]



4-Methoxy-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)benzamid (**123**). Modifiziert nach Brachet *et al.*[263] 4-Methoxybenzoylazid (80 mg, 0.45 mmol, 1.0 Äq), ortho-Phosphorsäure (88 mg, 0.9 mmol, 2.0 Äq) und **AzaH** (4.0 mg, 11.25 µmol, 2.5 mol%) wurden in ein 10 mL Reaktionsröhrchen eingewogen und die Atmosphäre gegen N_2 ausgetauscht. Dann wurde

in DMSO (5 mL) gelöst und *N*-Methylpyrrol (200 µL, 2.25 mmol, 5.0 Äq) zugegeben. Die Lösung wurde 5 min mit N_2 durchströmt und dann 15 h bestrahlt (427 nm). Es wurde mit H_2O (10 mL) verdünnt und mit EtOAc (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und auf Kieselgel gezogen. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Gradient CyH bis 20% EtOAc, Isolera-System). Farbloser, verunreinigter Feststoff (9.3 mg, <0.04 mmol, <9%). Zusätzlich wurde nicht umgesetztes 4-Methoxybenzoylazid (16.6 mg, 21%) isoliert.

DC: R_f = 0.79 (CyH/EtOAc = 1:1).

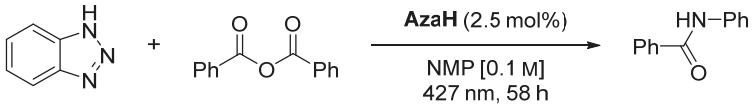
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.84 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H, NH), 7.01–6.92 (m, 3H), 6.57 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 6.14–6.07 (m, 1H), 6.03 (dd, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 0.9 Hz, 3H, NCH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 162.7 (C-4), 129.2, 125.8, 124.9, 120.0, 113.9, 106.6, 104.0, 55.5 (OCH_3), 33.0 (NCH_3).

Der Carbonylkohlenstoff wurde nicht detektiert.

ESI-MS: m/z = 231.1 (100%, $[M+H]^-$, ber. 231.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[263]



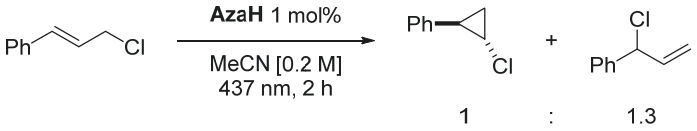
***N*-Phenylbenzamid** (**127**). Modifiziert nach Hopkinson *et al.*[265] Benzo-(1*H*)-triazol (35.7 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq), Benzoylbenzoat (135.7 mg, 0.6 mmol, 2.0 Äq) und **AzaH** (2.7 mg, 7.5 µmol, 2.5 mol%) wurden unter N_2 in NMP (3 mL) gelöst. Es wurde in zwei freeze-pump-thaw-Zyklen entgast und das Septum mit Parafilm versiegelt. Unter Rühren wurde 58 h bestrahlt (427 nm), dann mit H_2O (20 mL) verdünnt und mit EtOAc (30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O (3 × 20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und auf Kieselgel gezogen. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Gradient CyH bis EtOAc, Isolera-System). Das Produkt wurde als Gemisch mit Benzoesäure erhalten, die durch extrahieren mit Na_2CO_3-Lösung (1 M) entfernt werden konnte. Farbloser Feststoff (21 mg, 0.11 mmol, 33%). Zusätzlich konnte nicht reagiertes 1-Benzoyl(benzo-(1*H*)-triazol) isoliert werden.

DC: R_f = 0.42 (CyH/EtOAc = 2:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.97 (s, 1H, NH), 7.90–7.82 (m, 2H), 7.69–7.59 (m, 2H), 7.59–7.50 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.41–7.31 (m, 2H), 7.19–7.11 (m, 1H).

EI-MS: m/z = 197.1 (37.3%, $[M]^{\bullet+}$, ber. 197.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[265]



(2-Chlorcyclopropyl)benzol (**133**). Modifiziert nach Xu *et al.*[258] **AzaH** (2 µmol, 0.7 mg, 1 mol%) wurde unter N_2 in einem Schlenkröhrchen in trockenem MeCN (1 mL) gelöst und es wurde Cinnamylchlorid (28 µL, 0.2 mmol, 1 Äq) zugegeben. Unter starkem Rühren wurde 2.5 h (427 nm) bestrahlt, dann mit EtOAc über wenig Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Als Produkt wurde eine Mischung des umgelagerten Allylchlorids, des Cyclopropans und des Startmaterials erhalten (1.3:1:0.05).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): (2-Chlorcyclopropyl)benzol: δ/ppm = 7.48–7.28 (m, 2H, H-Ar), 7.25–7.16 (m, 1H, H-4), 7.10–7.02 (m, 2H, H-Ar), 3.14 (ddd, J = 7.4, 4.3, 3.3 Hz, 1H, CHCl), 2.34 (ddd, J = 10.0, 6.8, 3.3 Hz, 1H, CHPh), 1.48–1.34 (m, 2H, CH_2).

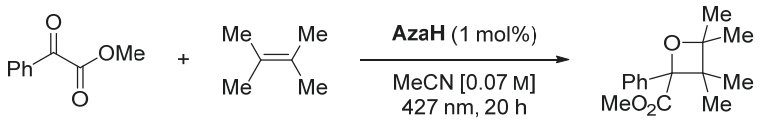
> 1-Chlorallylbenzol (**132**): δ/ppm = 7.48–7.28 (m, 4H, H-Ar), 7.25–7.16 (m, 1H, H-4), 6.20 (ddd, J = 17.0, 10.1, 7.2 Hz, 1H, H-2'), 5.46 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H-1'), 5.34 (dt, J = 16.8, 1.1 Hz, 1H, H-3'$_a$), 5.25 (dt, J = 10.1, 1.0 Hz, 1H, H-3'$_b$).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): (2-Chlorcyclopropyl)benzol: δ/ppm = 139.6 (C-1), 128.5 (2C, C-3,5), 126.5 (C-4), 126.1 (2C, C-2,6), 35.1 (CHCl), 26.7 (CHPh), 18.6 (CH_2).

> 1-Chlorallylbenzol (**132**): δ/ppm = 140.0 (C-1), 137.7 (C-2'), 128.7 (2C, C-3,5), 128.4 (C-4), 127.4 (2C, C-2,6), 117.0 (C-3'), 63.5 (C-1').

EI-MS: m/z = 152.0 (100%, $[M]^{\bullet+}$, ber. 152.0).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[258]



Methyl-3,3,4,4-tetramethyl-2-phenyloxetan-2-carboxylat (**137**). Modifiziert nach Zheng *et al.*[267] In einem 25 mL Schlenkrohr wurde unter N_2 **AzaH** (5 µmol, 1.8 mg, 1 mol%) in trockenem Toluol (7.5 mL) gelöst. Dann wurden Methyl-2-oxo-2-phenylacetat (71.1 µL, 0.5 mmol, 1 Äq) und 2,3-Dimethylbuten (295 µL, 2.5 mmol, 5 Äq) zugegeben und unter Rühren 6 h bestrahlt (427 nm). Die Reaktionslöung wurde über basisches AlO_x (2 cm) filtriert und mit CyH/EtOAc (10:1, 30 ml) eluiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt als fast farbloses Öl erhalten (115 mg, 0.46 mmol, 93%).

DC: R_f = 0.64 (CyH/EtOAc = 10:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.68–7.56 (m, 2H, *o*-Ph-H), 7.38–7.24 (m, 3H, *m*,*p*-Ph-H), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3-4), 1.30 (s, 3H, CH_3-3), 1.23 (s, 3H, CH_3-4), 0.83 (s, 3H, CH_3-3).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 173.3 (C=O), 139.2 (*i*-Ph-C), 127.7 (2C, *m*-Ph-C), 127.5 (*p*-Ph-C), 126.1 (2C, *o*-Ph-C), 88.6 (C-2), 85.2 (C-4), 52.1 (OCH_3), 47.1 (C-3), 25.7 (CH_3-4), 25.5 (CH_3-4), 22.6 (CH_3-2), 22.2 (CH_3-2).

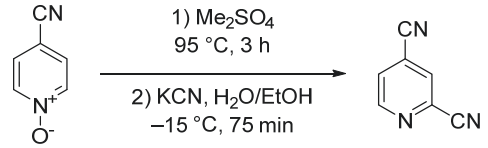
IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =2996, 2966, 2926, 1728, 1447, 1373, 1261, 1241, 1084, 1049.

ESI-MS: m/z = 519.3 (100%, $[2M+Na]^+$, ber. 519.3).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{15}H_{21}O_3]^+$: m/z = 249.1485, gefunden: m/z = 249.1490.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[267]

3.2.1.3 Prochirales 4-Cyanopyridin



Pyridin-2,4-dicarbonitril (**174**). Nach Greci *et al.*[309] 4-Cyanopyridin-*N*-oxid (4 g, 33 mmol, 1.0 Äq) und Dimethylsulfat (3.16 mL, 33 mmol, 1.0 Äq) wurden 3 h bei 95 °C gehalten. Das erhaltene Methylsulfat wurde in EtOH gelöst und dann wurde bei –15 °C eine Lösung von KCN (6.4 g, 99 mmol, 3 Äq) in H_2O (15 mL) über 1 h zugetropft. Es wurde 15 min nachgerührt, dann Wasser (170 mL) zugegeben und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten Extrakte mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Dann wurde ein Spatel Aktivkohle sowie Na_2SO_4 zugegeben und 10 min gerührt. Nach Filtration über Kieselgur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und aus Et_2O/Hexan (1:1, 80 mL) umkristallisiert. Die Mutterlauge wurde eingeengt und mit CH_2Cl_2 über eine kurze Kieselgelsäule (3 cm) filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die beiden Fraktionen vereint. Farbloser Feststoff 3.15 g (24.4 mmol, 74%).

DC: R_f = 0.74 (CyH/EtOAc = 1:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.95 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H, H-6), 7.93 (dd, J = 1.5, 0.9 Hz, 1H, H-3), 7.78 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H, H-5).

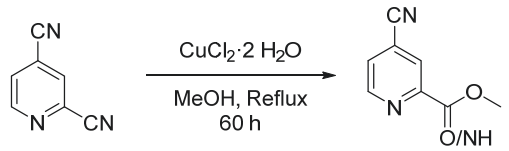
$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 152.3 (C-6), 135.5 (C-2), 129.7 (C-3), 128.5 (C-5), 122.3 (C-4), 115.6 (CN-2), 114.7 (CN-4).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3141, 3097, 3080, 3062, 2970, 2241, 1590, 1545, 1461, 873.

Smb.: 89.6–90.4 °C (Hexan, Lit.:89–90 °C).[422]

EI-MS: m/z = 129.0 (100%, $[M]^{\bullet+}$, ber. 129.0).

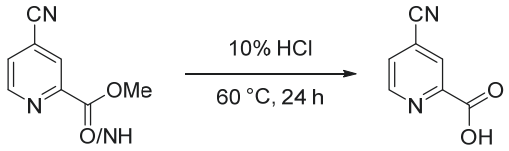
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[423]



Methyl-4-cyanopicolinat/-imidat. Nach Watanabe.[424] Pyridin-2,4-dicarbonitril (**174**, 1.29 g, 10 mmol, 1.0 Äq) und $CuCl_2 \cdot H_2O$ (170 mg, 1 mmol, 0.1 Äq) wurden in Methanol (30 mL) 60 h refluxiert. Dann wurde Die Suspension eingeengt und der Kupferkomplex durch Zugabe von Et_2O (50 mL) ausgefällt. Es wurde abgesaugt, mit Et_2O (2 × 10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohrodukt (Mischung mit Edukt) wurde chromatographisch gereinigt (Gradient CyH bis EtOAc, Isolera-System). Farbloser Feststoff 552 mg. Das Produkt lag als Mischung aus Carbonyl- und Iminokomponente vor und wurde weiter hydrolysiert.

DC: R_f = 0.73 (EtOAc).

ESI-MS: m/z = 162.1 (Imidat, 100%, $[M+H]^+$, ber. 162.1), 163.1 (Ester, 100%, $[M+H]^+$, ber. 163.1).



4-Cyanopicolinsäure (**173**). Methyl-4-cyanopicolinat/-imidat (510 mg) wurde in HCl (10%, 10 mL) suspendiert und 24 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 8 °C wurde abgesaugt, mit H_2O (6 × 2 mL) gewaschen und getrocknet. Farbloser Feststoff 352 mg (2.38 mmol, 24% über zwei Stufen).

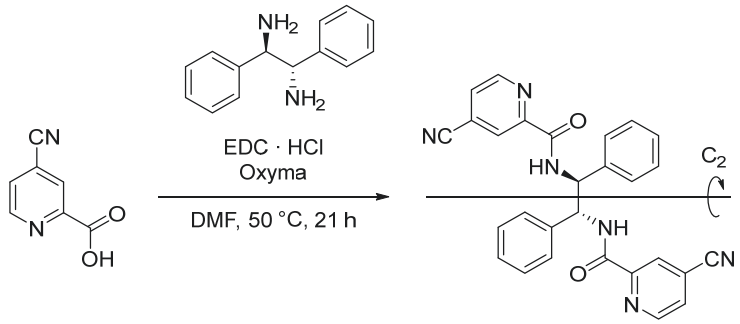
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 13.62 (br s, 1H, OH), 8.95 (dd, J = 4.9, 1.0 Hz, 1H, H-6), 8.38 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.10 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H, H-5).

^{13}C$\{^1$H$\}$ NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 164.9 (COO), 150.8 (C-6), 149.6 (C-2), 128.8 (C-5), 126.4 (C-3), 120.9 (C-4), 116.4 (CN).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3077, 2900 br, 2242, 1720, 1271, 1230, 1207, 873, 791, 750.

Smb.: Zersetzung >195 °C (Lit.: 248 °C).[425]

ESI-MS: m/z = 147.0 (100%, $[M-H]^-$, ber. 147.0).



***meso*-*N*,*N*'-(-1,2-diphenylethan-1,2-diyl)bis(4-cyanopicolinamid)** (**171**).
meso-1,2-Diphenylethan-1,2-diamin (102 mg, 0.48 mmol, 1.0 Äq), 4-Cyanopicolinsäure (**173**, 150 mg, 1.01 mmol, 2.1 Äq) und Oxyma (Ethyl-2-cyano-2-(hydroxyimino)acetat, 143 mg, 1.01 mmol, 2.1 Äq) wurden unter N_2 in trockenem DMF (10 mL) suspendiert. Dann wurde EDC·HCl (229 mg, 1.2 mmol, 2.6 Äq) zugegeben und 21 h bei 50 °C gerührt. Es wurde mit H_2O (100 mL) verdünnt und mit EtOAc (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte (Suspension) wurden mit Zitronensäurelösung (10%, 3 × 10 mL), Na_2CO_3-Lösung (1 M, 2 × 50 mL) und H_2O (2 × 50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Aceton (5 mL) suspendiert, abgesaugt, mit Aceton (2 × 1 mL) gewaschen und getrocknet. Farbloser Feststoff (117 mg, 0.25 mmol, 52%).

DC: R_f = 0.55 (CyH/EtOAc = 1:1).

^{1}H NMR (TFA-d, 400 MHz): δ/ppm = 8.96 (d, J = 5.1 Hz, 2H, H-6), 8.53 (s, 2H, H-3), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 2H, H-5), 7.33 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 4H, *o*-Ph-H), 7.30–7.22 (m, 6H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H), 5.88 (s, 2H, C<u>H</u>NH).

^{13}C{^{1}H} NMR (TFA-d, 101 MHz): δ/ppm = 162.7 (2C, CONH), 149.4 (2C, C-6), 148.1 (2C, C-2), 137.2 (2C, *i*-Ph-C), 133.7 (2C, C-5), 131.8 (2C, *p*-Ph-C), 131.4 (4C, *m*-Ph-C), 129.4 (4C, *o*-Ph-C), 129.1 (2C, C-4), 128.8 (2C, C-3), 115.0 (2C, CN), 61.4 (2C, CHNH).

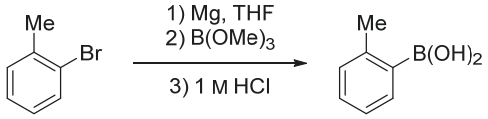
IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3339, 3098, 3078, 3030, 2931, 1657, 1523, 701, 615, 578.

Smb.: >300 °C.

ESI-MS: m/z = 473.1 (100%, [M+H]$^+$, ber. 473.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{28}H_{21}N_6O_2]^+$: m/z = 473.1721, gefunden: m/z = 473.1725.

3.2.2 Dimerisierung von Sulfasalazin-Boronsäure-Derivaten



(2-Methylphenyl)boronsäure (**193**). Nach Yasukawa *et al.*[426] In trockenem THF (2 mL) wurden unter Argon Magnesiumspäne (0.80 g, 33 mmol, 1.1 Äq) und ein Korn Iod vorgelegt. Nach 20 min wurde 2-Bromtoluol (3.6 mL, 30 mmol, 1.0 Äq) in THF (20 mL) so zugetropft, dass die Reaktion mäßig siedete. Nach der Zugabe wurde 1 h nachgerührt und dann auf –78 °C abgekühlt. Über 1 h wurde Trimethylborat (4.1 mL, 36 mmol, 1.2 Äq) in THF (20 mL)

zugetropft, nach weiteren 30 min das Kühlbad entfernt und über Nacht gerührt. Es wurde durch Zugabe von HCl (1 M, 30 mL) gequencht und die Phasen nach 15 min getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Farbloser Feststoff (3.04 g, 22.3 mmol, 74%).

DC: R_f = 0.05 (CyH/EtOAc = 20:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.23 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.35–7.27 (m, 2H), 2.83 (s, 3H, CH_3)).

^{13}C$\{^1$H$\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 146.4, 137.4, 132.3, 130.7, 125.3, 23.2 (CH_3).

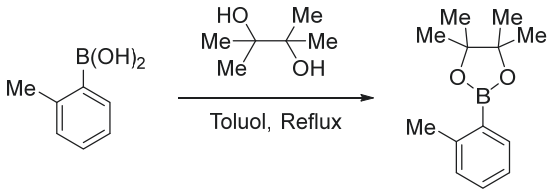
Der borgebundene Kohlenstoff wurde nicht detektiert, da Bor die Relaxationszeit des Kerns verlängert.

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3674, 2987, 2971, 2923, 2902, 1342, 1301, 1066, 731, 685.

Smb.: 154.2–158.2 °C (EtOAc, Lit.: 158 °C).[427]

EI-MS: m/z = 354.2 (100%, [3M−3H_2O]$^+$, ber. 354.2), Boroxin.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[427]



4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-methylphenyl)-1,3,2-dioxaborolan (**194**). Modifiziert Nach Zhai *et al.*[428] (2-Methylphenyl)boronsäure (**193**) (3.37 g, 24.8 mmol, 1.0 Äq) und Pinakol (3.16 g, 26.8 mmol, 1.2 Äq) wurden in Toluol (120 mL) 2 h am Wasserabscheider refluxiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand in EtOAc (20 mL) aufgenommen und mit H_2O (2 × 40 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Gelbliches Öl (5.40 g, 24.8 mmol, 100%).

DC: R_f = 0.75 (CyH/EtOAc = 20:1).

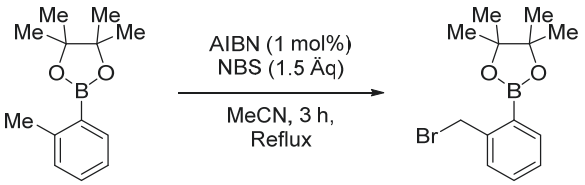
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.78 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.22–7.13 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

^{13}C$\{^1$H$\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 145.0, 136.0, 130.9, 129.9, 124.8, 83.5 (2C), 25.0 (4C), 22.4.

Der borgebundene Kohlenstoff wurde nicht detektiert, da Bor die Relaxationszeit des Kerns verlängert.

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2978, 2929, 1380, 1372, 1345, 1312, 1145, 1073, 730, 660.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[428]



2-[2-(Brommethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**195**). Modifiziert Nach Zhai *et al.*[428] Pinakolester **194** (5.40 g, 24.7 mmol, 1.0 Äq), *N*-Bromsuccinimid (6.60 g, 37 mmol, 1.5 Äq) und AIBN (40 mg, 0.25 mmol, 0.01 Äq) wurden in Acetonitril (150 ml) gelöst und 3 h refluxiert. Die Reaktion wurde mit $Na_2S_2O_3$-Lösung (2 mL) versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Zum Rückstand wurde Hexan (180 mL) gegeben und nach 5 min der Niederschlag des Succinimids abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand über eine kurze Säule aus Kieselgel filtriert (CyH/EtOAc = 50:1). Fast farbloser Feststoff (6.95 g, 23.4 mmo, 95%).

DC: R_f = 0.53 (CyH/EtOAc = 50:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.83 (dt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.44–7.36 (m, 2H), 7.34–7.27 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.38 (s, 12H).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 144.3, 136.4, 131.3, 130.1, 127.6, 83.9, 34.0, 24.9.

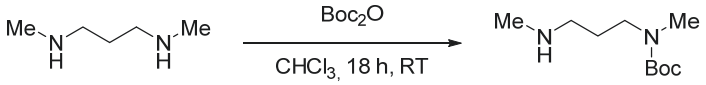
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 30.84 (s).

Der borgebundene Kohlenstoff wurde nicht detektiert, da Bor die Relaxationszeit des Kerns verlängert.

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2978, 1382, 1372, 1347, 1319, 1267, 1144, 10256, 859, 658.

Smb.: 77.7–80.4 °C (EtOAc).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[428]



***tert*-Butyl(methyl[3-(methylamino)propyl])carbamat** (**186**).
Zu *N*,*N*'-Dimethylpropylendiamin (2.50 g, 3.05 mL, 24.4 mmol, 3.3 Äq) in $CHCl_3$ (30 mL) wurde bei 0 °C Di-*tert*-butyldicarbonat (1.60 g, 1.57 mL, 7.3 mmol, 1.0 Äq) in $CHCl_3$ (20 mL) getropft und dann 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc (30 mL) aufgenommen und mit H_2O (3 × 30 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Farbloses Öl (1.16 g, 5.73 mmol, 78%).

DC: R_f = 0.09 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1 + 0.1% TEA).

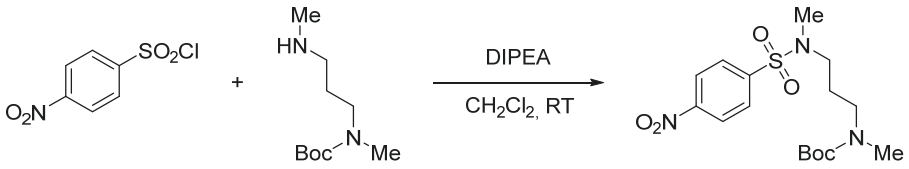
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 3.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-1$_A$), 3.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-1$_B$), 2.79 (s, 3H, $CONCH_{3,A}$), 2.78 (s, 3H, $CONCH_{3,B}$), 2.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-3), 2.37 (s, 3H, $NHC\underline{H}_3$), 1.73–1.57 (m, 2H, H-2), 1.40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 155.8 ($\underline{C}ONCH_{3,A}$), 155.6 ($\underline{C}ONCH_{3,B}$), 79.2 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 49.1, 48.8, 46.7, 45.8, 36.4, 33.9, 28.4 ($C(\underline{C}H_3)_{3,B}$), 28.4 ($C(\underline{C}H_3)_{3,A}$).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2974, 2931, 1687, 1480, 1453, 1392, 1365, 1249, 1157, 771.

ESI-MS: m/z = 203.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 203.2).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[429]



***tert*-Butyl(methyl(3-[methyl[(4-nitrophenyl)sulfonyl]amino]propyl))carbamat** (**187**). Boc-Amin **186** (1.10 g, 5.44 mmol, 1.0 Äq) wurde unter Argon in CH_2Cl_2 (25 mL) gelöst und nach Zugabe von DIPEA (1.06 g, 1.4 mL, 8.2 mmol, 1.5 Äq) auf 0 °C gekühlt. Dann wurde 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (1.20 g, 5.44 mmol, 1.0 Äq) zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit HCl (1%, 20 mL), gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (20 mL), H_2O (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc = 2:1). Gelbliche Kristalle (1.90 g, 4.90 mmol, 90%).

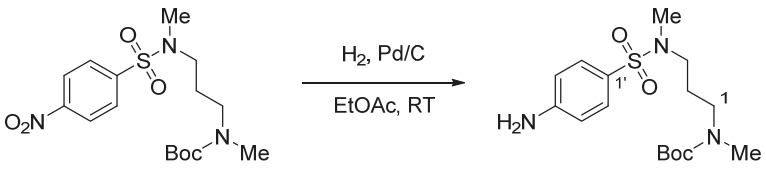
DC: R_f = 0.15 (CyH/EtOAc = 4:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.40–8.32 (m, 2H), 7.99–7.90 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 8.1, 6.5 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.85–1.73 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 155.7, 150.0, 143.4, 128.5, 124.4, 79.6, 48.0, 46.3, 46.0, 34.7, 34.4, 28.4, 26.1.

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2975, 2933, 1688, 1530, 1395, 1349, 1311, 1161, 741, 602.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[319]



***tert*-Butyl(3-[[(4-aminophenyl)sulfonyl](methyl)amino]propyl)methyl)carbamat** (**188**). Nitrosulfonamid **187** (1.90 g, 4.90 mmol, 1.0 Äq) wurde in EtOAc (25 mL) gelöst. Nach Zugabe von Pd/C (30 mg, Typ P1070) wurde die Atmosphäre gegen Wasserstoff ausgetauscht und 36 h hydriert. Es wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Viskoses, fast farbloses Öl, das bei längerem Stehen kristallisiert (1.63 g, 4.55 mmol, 93%).

DC: R_f = 0.90 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.57–7.49 (m, 2H, H-2',6'), 6.71–6.64 (m, 2H, H-3',5'), 4.14 (s, 2H, NH_2), 3.25 (m, 2H, H-1_A, H-1_B), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-3), 2.84 (s, 3H, $CONCH_3$), 2.67 (s, 3H, SO_2NCH_3), 1.75 (app p, J = 6.9 Hz, 2H, H-2), 1.44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

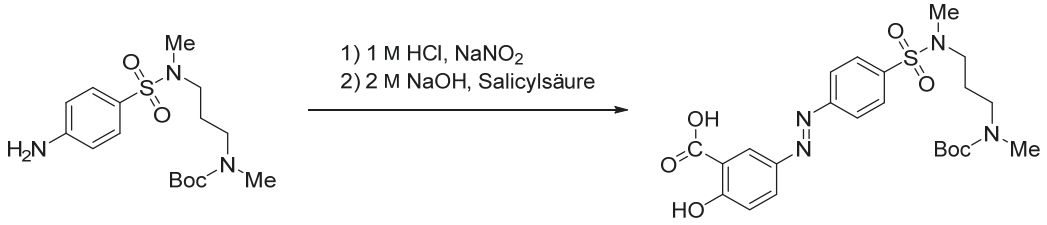
^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 155.7 (CON), 150.5 (C-4'), 129.5 (2C, C-2',6'), 125.3 (C-1'), 114.0 (2C, C-3',5'), 79.4 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 47.9 (C-3), 46.6 (C-1_A), 46.2 (C-1_B), 34.7 (SO_2NCH_3), 34.5 ($CON\underline{C}H_3$), 28.4 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 26.0 (C-2).

Rotamere am Amid ergeben teilweise doppelte Signale.

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3458, 3367, 3246, 2976, 2933, 1680, 1597, 1318, 1152, 552.

ESI-MS: m/z = 380.2 (100%, [M+Na]$^+$, ber. 380.2).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[319]



5-[(*E*)-[4-[[3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]propyl](methyl)sulfamoyl] phenyl]diazenyl]-2-hydroxybenzoesäure (**190a**). Aminosulfonamid **188** (220 mg, 0.61 mmol, 1.0 Äq) wurde in Acetonitril (0.5 mL) suspendiert und dann unter Rühren mit HCl (1 M, 1.8 mL, 3.0 Äq) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde eine eiskalte $NaNO_2$-Lösung (42 mg, 0.61 mmol, 1.0 Äq in 0.5 mL H_2O) getropft und nach 5 min Rühren in eine Lösung von Salicylsäure (84 mg, 0.61 mmol, 1.0 Äq) in NaOH (2 M, 0.9 mL, 3.0 Äq) getropft. Dabei wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von NaOH (2 M) basisch gehalten. Es wurde 10 min nachgerührt und mit HCl (1 M) auf pH 1 gebracht, sofort mit EtOAc (20 mL) extrahiert und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Roter Feststoff (270 mg). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

DC: R_f = 0.67 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1 + 0.1% AcOH).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ/ppm = 11.27 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02–7.81 (m, 4H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ/ppm = 172.5, 165.2, 162.1, 156.2, 154.5, 145.1, 138.2, 136.6, 130.8, 128.9, 128.8, 128.4, 127.4, 123.1, 119.4, 118.7, 117.7, 112.2, 80.3, 48.0, 46.6, 46.2, 34.9, 34.6, 28.5, 26.0.

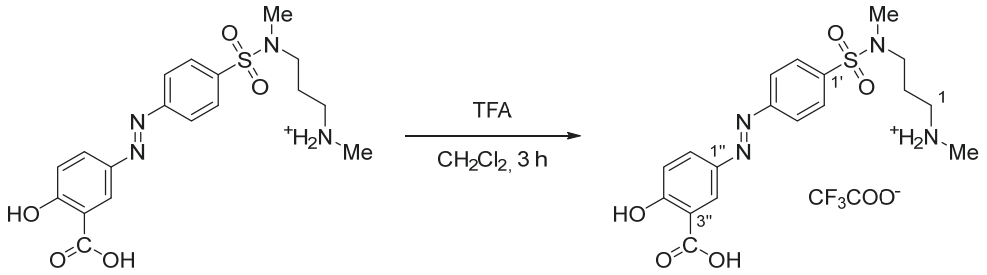
Rotamere am Amid ergeben teilweise doppelte Signale.

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2977, 2933, 1680, 1484, 1344, 1206, 1163, 848, 734, 605.

ESI-MS: m/z = 529.2 (100%, [M+Na]$^+$, ber. 529.2).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{23}H_{30}N_4NaO_7S]^+$: m/z = 529.1727, gefunden: m/z = 529.1726.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[319]



3-[([4-[(*E*)-(3-carboxy-4-hydroxyphenyl)diazenyl]phenyl]sulfonyl)(methyl)amino]-*N*-methylpropan-1-aminiumtrifluoracetat (**191a**). Boc-Amin **190a** (270 mg) wurde in CH_2Cl_2 (3 mL) und TFA (1.5 mL) gelöst und nach 3 h wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1 + 0.1% TFA). Roter Feststoff (268 mg, 0.51 mmol, 83% über zwei Stufen).

DC: R_f = 0.25 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1 + 0.1% AcOH).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.66 (s, 2H, NH_2^+), 8.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-2''), 8.10–8.01 (m, 3H, H-6'', H-3',5'), 7.97 (app d, J = 8.6 Hz, 2H, H-2',6'), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-5'), 3.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-3), 2.99–2.90 (m, 2H, H-1), 2.73 (s, 3H, SO_2NCH_3), 2.63–2.55 (m, 3H, $H_2N^+C\underline{H}_3$), 1.84 (p, J = 6.9 Hz, 2H, H-2).

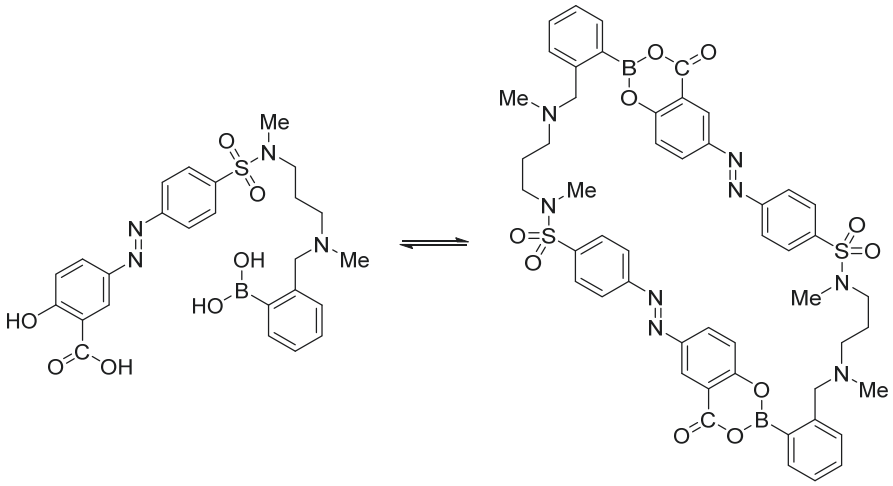
^{13}C$\{^1$H$\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 171.0 (COOH), 166.0 (C-4''), 158.1 (q, J = 31.7 Hz, $CF_3\underline{C}OO^-$), 154.3 (C-4'), 143.9 (C-1''), 137.7 (C-1'), 128.7 (C-6''), 128.6 (2C, C-2',6'), 126.7 (C-2''), 123.0 (2C, C-3',5'), 118.6 (C-5''), 115.3 (C-3''), 47.1 (C-3), 45.8 (C-2), 34.8 (SO_2NCH_3), 32.5 ($H_2N^+CH_3$), 23.7 (C-2).

^{19}F NMR (282 MHz, MeOD): δ/ppm = –77.79 (s).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1681, 1340, 1205, 1170, 1144, 844, 801, 724, 605.

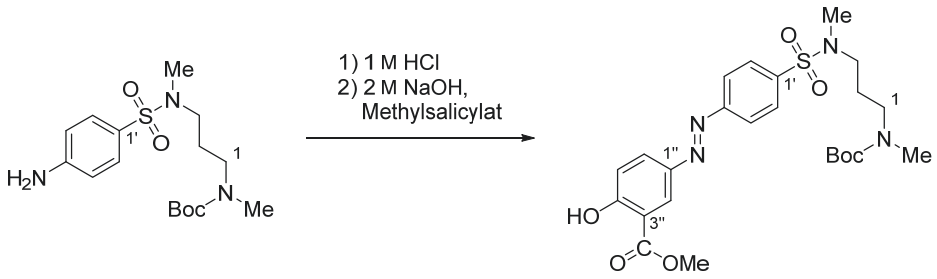
ESI-HRMS: Ber. für $[C_{18}H_{23}N_4O_5S]^+$: m/z = 407.1384, gefunden: m/z = 407.1385.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[319]



5-[(*E*)-[4-[(3-[[2-(dihydroxyboranyl)benzyl](methyl)amino]propyl)(methyl) sulfamoyl]phenyl]diazenyl]-2-hydroxybenzoesäure (**184a**). Das Aminiumsalz **191a** (367 mg, 0.70 mmol, 1.0 Äq) wurde unter Argon in trockenem DMF (10 mL) gelöst. Nach Zugabe von DIPEA (300 µL, 1.75 mmol, 2.5 Äq) wurde 5 min gerührt und dann 2-Bpin-benzylbromid (**195**) (311 mg, 1.05 mmol, 1.5 Äq) zugegeben und bei Raumtemperatur 40 h gerührt. Es wurde mit 1 M NaOH (20 mL) versetzt und mit CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) extrahiert. Die farblose organische Phase wurde verworfen und die wässrige Phase mit 1 M HCl auf pH 2 eingestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit H_2O (2 × 5 mL) und eiskaltem EtOH (2 × 5 mL) gewaschen. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet. Oranger Feststoff (212 mg). Eine Reinigung der Verbindung war nicht erfolgreich.**DC**: R_f = 0.53 (EA/DCM/MeOH = 3:2:1).

ESI-MS: *m/z* = Monomer: 541.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 541.2), Dimer: 505.5 (100%, $[M+2H]^{2+}$, ber. 505.2) und 1009.5 (3%, $[M+H]^+$, ber. 1009.3).



Methyl-5-[(E)-[4-[[3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]propyl](methyl) sulfamoyl]phenyl]diazenyl]-2-hydroxybenzoat (**190b**). Aminosulfonamid **188** (144 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq) wurde in Acetonitril (0.4 mL) suspendiert und dann unter Rühren mit HCl (1 M, 1.2 mL, 3.0 Äq) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde eine eiskalte $NaNO_2$-Lösung (28 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq in 0.5 mL H_2O) getropft und nach 5 min Rühren in eine Lösung von Methylsalicylat (61 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq) in NaOH (2 M, 0.6 mL, 3.0 Äq) getropft. Es wurde 15 min nachgerührt und mit HCl (1 M) auf pH 1 gebracht, sofort mit EtOAc (20 mL) extrahiert und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der ölige Rückstand chromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc = 4:1 bis 2:1, Isolera-System). Rotes Öl (136 mg, 0.26 mmol, 65%).

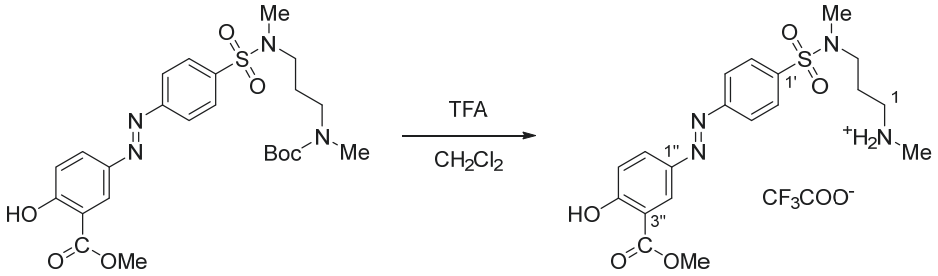
DC: R_f = 0.15 (CyH/EtOAc = 4:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 11.22 (s, 1H, OH), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-2''), 8.11 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H-6''), 8.03–7.93 (m, 2H, H-3',5'), 7.94–7.86 (m, 2H, H-2',6'), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-5''), 4.03 (s, 2H, OCH_3), 3.32–3.20 (m, 2H, H-1), 3.10–2.94 (m, 2H, H-2), 2.86 (s, 3H, $CONCH_3$), 2.78 (s, 3H, SO_2NCH_3), 1.79 (p, J = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 170.3 ($\underline{C}OOCH_3$), 164.7 (C-4''), 155.7 ($\underline{C}ONCH_3$), 154.6 (C-4'), 145.2 (C-1''), 138.5 (C-1'), 128.8 (C-6''), 128.4 (2C, C-2',6'), 127.7 (C-2''), 123.1 (2C, C-3',5'), 118.7 (C-5'), 112.6 (C-3'), 79.5 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 52.8 (OCH_3), 48.0 (C-3), 46.5 ($C\text{-}1_A$), 46.2 ($C\text{-}1_B$), 34.8 (SO_2NCH_3), 34.4 ($CON\underline{C}H_3$), 28.4 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 26.1 (C-2).

Rotamere am Amid ergeben teilweise doppelte Signale. Das Produkt zersetzt sich in $CDCl_3$ langsam.

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{24}H_{32}N_4NaO_7S]^+$: m/z = 543.1884gefunden: m/z = 543.1889.



3-[([4-[(*E*)-(-4-hydroxy-3-(methoxycarbonyl)phenyl)diazenyl]phenyl]sulfonyl) (methyl)amino]-*N*-methylpropan-1-aminiumtrifluoracetat (**191b**). Boc-Amin **190b** (115 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äq) wurde in CH_2Cl_2 (2 mL) und TFA (1 mL) gelöst und nach 2 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Rotes Öl, das bei längerem Stehen kristallisiert (130 mg, 0.23 mmol, quant.).

DC: R_f = 0.79 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

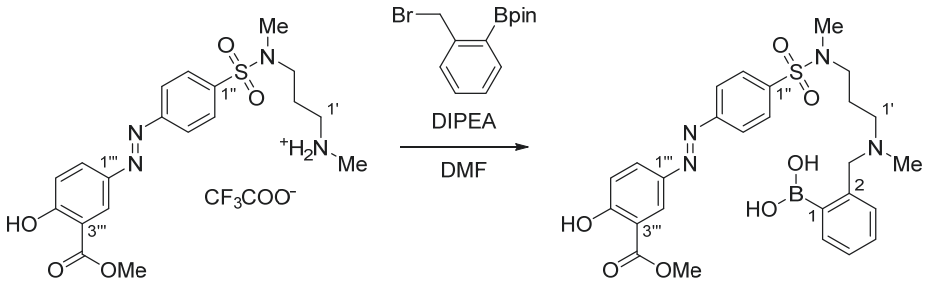
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 11.52–9.88 (m, 1H, OH), 8.63 (s, 2H, NH_2^+), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-2''), 8.11 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H-6''), 7.99 (app d, J = 8.8 Hz, 2H, H-3',5'), 7.93 (app d, J = 8.8 Hz, 2H, H-2',6'), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-5''), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 3.31–3.23 (m, 2H, H-1), 3.23–3.15 (m, 2H, H-3), 2.83 (t, J = 5.1 Hz, 3H, $H_2N^+CH_3$), 2.81 (s, 3H, SO_2NCH_3), 2.01 (p, J = 6.4 Hz, 2H, H-2).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 170.4 ($COOCH_3$), 164.9 (C-4''), 161.6 (q, J = 38.2 Hz, $CF_3\underline{C}OO^-$), 155.1 (C-4'), 145.3 (C-1''), 137.5 (C-1'), 129.0 (C-6''), 128.5 (2C, C-2',6'), 128.0 (C-2''), 123.5 (2C, C-3',5'), 118.9 (C-5''), 115.87 (q, J = 290.0 Hz, $\underline{C}F_3COO^-$), 112.7 (C-3'''), 52.9 (OCH_3), 46.9 (C-1), 46.7 (C-3), 35.3 (SO_2NCH_3), 34.0 ($H_2N^+CH_3$), 24.0 (C-2).

Vom Quartett des CF_3-Kohlenstoffs wurden nur die beiden mittleren Signale detektiert, die äußeren Signale sind im Rauschen nicht erkennbar.

Smb.: 140.0–143.0 °C.

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{19}H_{25}N_4O_5S]^+$: m/z = 421.1540, gefunden: m/z = 421.1533.



(2-[[(3-[[(4-[(*E*)-[4-hydroxy-3-(methoxycarbonyl)phenyl]diazenyl]phenyl)sulfonyl](methyl)amino]propyl)(methyl)amino]methyl]phenyl)boronsäure (**184b**). Das Aminiumsalz **191b** (104 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq) wurde unter Argon in trockenem DMF (4 mL) gelöst. Nach Zugabe von DIPEA (99 µL, 0.34 mmol, 3.0 Äq) wurde 5 min gerührt und dann 2-Bpin-benzylbromid (**195**) (58 mg, 0.25 mmol, 1.3 Äq) zugegeben und bei Raumtemperatur 72 h gerührt. Es wurde mit H_2O (10 mL) und EtOAc (20 mL) verdünnt und mit HCl (1 M) auf pH 1 gestellt. Dann wurden die Phasen getrennt und die wässrige mit EtOAc (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit 1 M HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet, dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Oranges Öl (162 mg). Versuche chromatographischer Reinigung führten unter oxidativer Deboronierung zum Phenol. Ein verunreinigtes NMR-Spektrum konnte aus dem Extrakt gemessen werden.

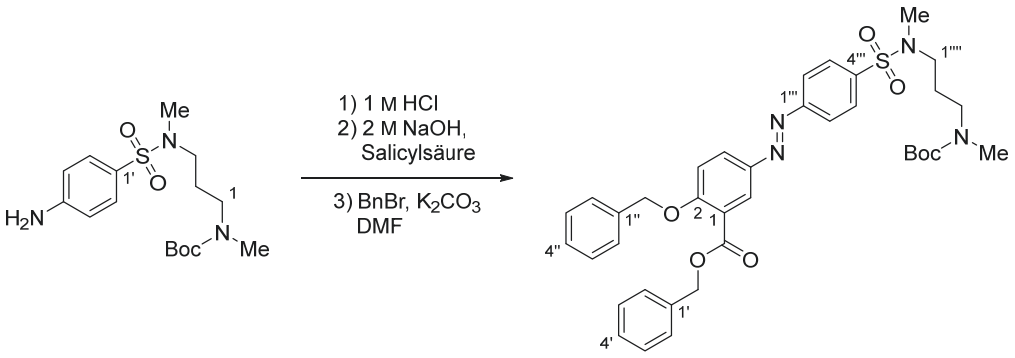
NMR-Signale für das Pinakolester-Hydrochlorid:

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 11.42 (s, 1H, NH^+), 8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H2'''), 8.10 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H, H-6'''), 7.99 (app d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3'',5''), 8.02–7.79 (m, 2H, H-3, H-6), 7.92–7.83 (m, 2H, H-2'',6''), 7.55 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.44 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H-5), 7.10 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H, H-5'''), 4.71 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, benzylischer CH_{2a}), 4.57 (dd, *J* = 12.5, 5.7 Hz, 1H, benzylisches CH_{2b}), 4.01 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.38 (s, 1H, H-1'$_a$), 3.29–3.03 (m, 3H, H-1'$_b$, H-3'), 2.77 (s, 3H, SO_2NCH_3), 2.69 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H, $NH^+C\underline{H}_3$), 2.23 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-2'), 1.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 12H, Pinakol-Hs).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 170.2 (COO), 164.7 (C-4'''), 154.8 (C-4''), 145.2 (C-1'''), 137.7 (C-1''), 137.2 (C-6), 134.8 (C-2), 132.4 (C-4), 132.3 (C-3), 129.3 (C-5), 128.8 (C-6'''), 128.4 (2C, C-2'',6''), 127.8 (C-2'''), 123.3 (2C, C-3'',5''), 118.7 (C-5'''), 112.6 (C-3''), 84.6 (Pinakol-C_q), 58.6 (benzylischer CH_2), 54.3 (C-1'), 52.8 ($COO\underline{C}H_3$), 47.8 (C-3''), 39.2 (NH^+CH_3), 35.2 (SO_2NCH_3), 25.1 (Pinakol-CH_3), 24.9 (Pinakol-CH_3), 22.7 (C-2').

ESI-MS: *m*/*z* = 555.3 (Boronsäure, 100%, $[M+H]^+$, ber. 555.2) und 637.4(Pinakolester, 100%, $[M+H]^+$, ber. 637.3).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{26}H_{32}BN_4O_7S]^+$: *m*/*z* = 555.2079, gefunden: *m*/*z* = 555.2083.



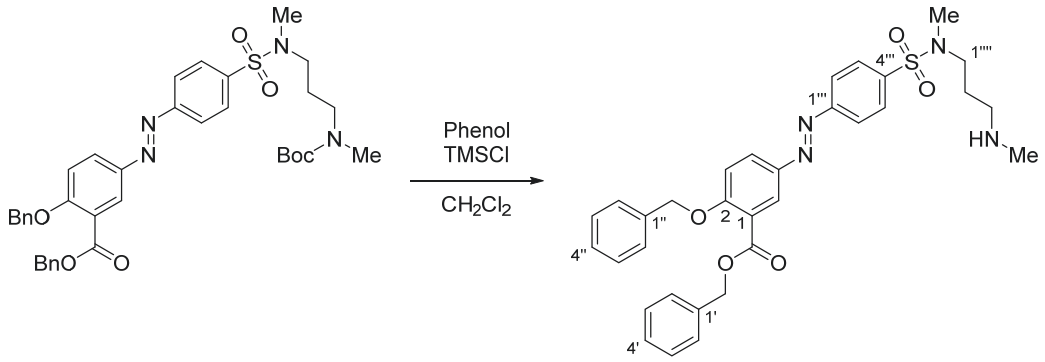
Benzyl-2-(benzyloxy)-5-[(*E*)-[4-[[3-[(*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino]propyl](methyl)sulfamoyl]phenyl]diazenyl]benzoat (**190c**). Aminosulfonamid **188** (195 mg, 0.54 mmol, 1.0 Äq) wurde in Acetonitril (0.5 mL) suspendiert und dann unter Rühren mit HCl (1 M, 1.5 mL, 3.0 Äq) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde eine eiskalte $NaNO_2$-Lösung (38 mg, 0.54 mmol, 1.0 Äq in 0.5 mL H_2O) getropft die Mischung und nach 5 min Rühren in eine Lösung von Salicylsäure (75 mg, 0.54 mmol, 1.0 Äq) in NaOH (2 M, 0.75 mL, 3.0 Äq) getropft. Dabei wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von NaOH (2 M) basisch gehalten. Es wurde 10 min nachgerührt und mit HCl (1 M) auf pH 1 gebracht, sofort mit EtOAc (20 mL) extrahiert und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Roter Feststoff (246 mg, ca. 0.48 mmol). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung unter Argon in trockenem DMF (8 mL) gelöst und es wurde K_2CO_3 (270 mg, 1.94 mmol, 4.0 Äq) zugegeben. Nach zwei Minuten Rühren wurde Benzylbromid (250 mg, 170 µL, 3.0 Äq) zugegeben und 16 h gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (40 mL) und HCl (0.5 M, 30 mL) wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Gradient CyH/EtOAc = 4:1 bis 2:1, Isolera-System). Oranges Öl (247 mg, 0.36 mmol, 67% über zwei Stufen).

DC: R_f = 0.69 (CyH/EtOAc = 1:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-6), 8.07 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H, H-4), 7.98 (app d, J = 8.6 Hz, 2H, H-2''',6'''), 7.90 (app d, J = 8.7 Hz, 2H, H-3''',5'''), 7.50–7.30 (m, 10H, Ph', Ph''), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H, C-3), 5.40 (s, 2H, CH_2'), 5.28 (s, 2H, CH_2''), 3.31–3.23 (m, 2H, H-3''''), 3.09–3.01 (m, 2H, H-1''''), 2.86 (s, 3H, $CONCH_3$), 2.78 (s, 3H, SO_2NCH_3), 1.79 (p, J = 6.3 Hz, 2H, H-2''''), 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 165.6 (COO), 161.0 (C-2), 155.8 (CON), 154.7 (C-1'''), 146.0 (C-5), 138.7 (C-4'''), 135.9 (2C, C-1', C-1''), 128.8 (2C, C-3',5'/C-3'',5''), 128.7 (2C, C-3',5'/C-3'',5''), 128.5 (C-3''',5'''), 128.5 (2C, C-2',6'), 128.4 (C-4'/C-4''), 128.3 (C-4'/C-4''), 128.0 (C-4), 128.0 (C-6), 127.2(2C, C-2'',6''), 123.3 (C-2''',6'''), 121.5 (C-1), 113.9 (C-3), 79.6 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 71.1 (CH_2''), 67.3 (CH_2'), 48.1 (C1''''), 46.6 (C-3''''$_A$), 46.3 (C-3''''$_B$), 34.9 (SO_2NCH_3), 34.6 ($CON\underline{C}H_3$), 28.6 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 26.2 (C-2'''').

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{37}H_{42}N_4NaO_7S]^+$: m/z = 709.2666, gefunden: m/z = 709.2653.



Benzyl-2-(benzyloxy)-5-[(*E*)-(4-[methyl[3-(methylamino)propyl]sulfamoyl]phenyl) diazenyl]benzoat (**191c**). Boc-Amin **190c** (240 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq) wurde in CH_2Cl_2 (3.5 mL) gelöst. Dann wurden Phenol (330 mg, 3.5 mmol, 10.0 Äq) und TMSCl (380 mg, 444 µL, 10.0 Äq) zugegeben und 48 h gerührt. Die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 (20 mL) verdünnt und die organische Phase mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) gewaschen. Es wurde über eine kurze Kieselgelschicht filtriert (5 cm, EtOAc) und das Produkt mit EtOAc/MeOH/H_2O + 1% TEA eluiert. EtOAc und MeOH wurden im Vakuum verdampft und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) extrahiert. Es wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Dann wurde chromatographisch gereinigt (Al_2O_3, CH_2Cl_2/MeOH = 20:1). Rotes Öl (119 mg, 0.20 mmol, 58%).

DC: R_f = 0.24 (Al_2O_3, CH_2Cl_2/MeOH = 4:1).

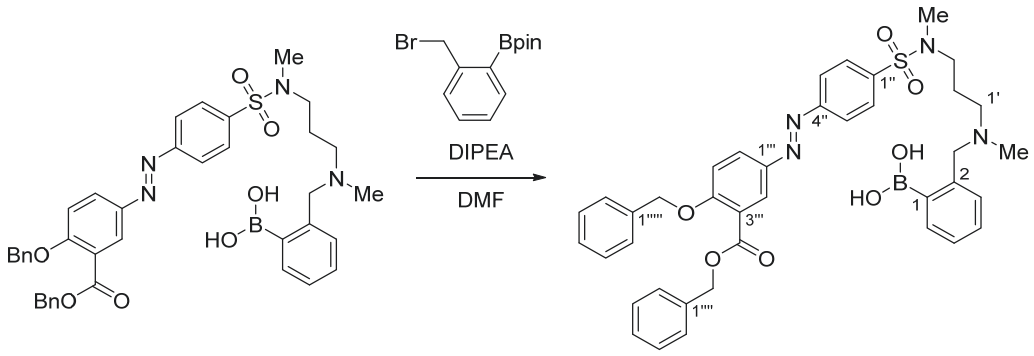
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-6), 8.07 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H, H-4), 8.02–7.95 (m, 2H, H-2''',6'''), 7.95–7.87 (m, 2H, H-3''',5'''), 7.49–7.31 (m, 10H, Ph', Ph''), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-3), 5.39 (s, 2H, CH_2'), 5.28 (s, 2H, CH_2''), 3.12 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-1''''), 2.78 (s, 3H, SO_2NCH_3), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-3''''), 2.44 (s, 3H, NHC$\underline{H}_3$), 1.75 (p, J = 6.9 Hz, 2H, H-2'''').

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 165.5 8 (COO), 160.9 (C-2), 154.6 (C-1'''), 145.9 (C-5), 138.6 (C-4'''), 135.8 (2C, C-1', C-1''), 128.7 (2C, C-3',5'/C-3'',5''), 128.6 (2C, C-3',5'/C-3'',5''), 128.4 (2C, C-3''',5'''), 128.3 (2C, C-2',6'), 128.2 (C-4'/4''), 128.1 (C-4'/4''), 127.9 (C-4), 127.8 (C-6), 127.1 (C-2'',6''), 123.2 (2C, C-3''',5'''), 121.4 (C-1), 113.8 (C-3), 70.9 (CH_2''), 67.1 (CH_2'), 48.7 (C-3''''), 48.2 (C-1''''), 36.5 ($NHCH_3$), 34.7 (SO_2NCH_3), 27.6 (C-2'''').

Das Produkt zersetzt sich in $CDCl_3$ langsam.

ESI-MS: m/z = 587.3 (100%, $[M+H]^+$, ber. 587.2).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{32}H_{35}N_4O_5S]^+$: m/z = 587.2323, gefunden: m/z = 587.2312.



(2-[[[3-[([4-[(*E*)-[4-(benzyloxy)-3-[(benzyloxy)carbonyl]phenyl]diazenyl]phenyl] sulfonyl)(methyl)amino]propyl](methyl)amino]methyl]phenyl)boronsäure (**184c**). Das freie Amin **191c** (100 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq) wurde unter Argon in trockenem DMF (5 mL) gelöst. Nach Zugabe von DIPEA (58 µL, 0.34 mmol, 2.0 Äq) wurde 5 min gerührt, dann 2-Bpin-benzylbromid (**195**) (51 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq) zugegeben und bei Raumtemperatur 72 h gerührt. Es wurde HCl (0.2 M, 15 mL) zugegeben und nach 10 min Rühren mit Na_2CO_3-Lösung (1 M) basisch gestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit H_2O (3 × 5 mL) gewaschen. Dann wurde in EtOAc (100 mL) aufgenommen und mit HCl (1 M, 20 mL), Na_2CO_3-Lösung (1 M, 20 mL), H_2O (2 × 20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der rot-orange Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (neutrales AlO_x, CH_2Cl_2/MeOH = 50:1 + 0.1% TEA). Orange-roter Feststoff (44 mg, 0.04 mmol, 24%). Das NMR zeigt eine Mischung aus Boronsäure und Phenol (~2:1).

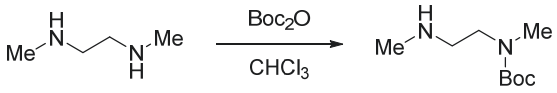
DC: R_f = 0.23 (AlO_x, CH_2Cl_2/MeOH = 50:1 + 0.1% TEA).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-2'''), 8.06 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H, H-6'''), 8.00–7.93 (m, 2H, H-3'',5''), 7.88 (m, 3H, H-6, H-2'',6''), 7.50–7.28 (m, 13H, Ph-H, H-3, H-4, H-5), 7.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-5'''), 5.40 (s, 2H, CH_2''''), 5.28 (s, 2H, CH_2''''), 3.64 (s, 2H, CH_2NMe), 3.05 (m, 2H, H-3'), 2.73 (s, 3H, SO_2NCH_3), 2.72–2.51 (m, 2H, H-2'), 2.25 (s, 3H, $N(CH_2)_2C\underline{H}_3$), 1.83 (s, 2H H-2).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 165.5 (COO), 160.9 (C-4''), 154.6 (C-4''), 145.9 (C-1'''), 138.5 (C-1''), 136.2 (C-6), 135.8 (2C, *i*-Ph), 130.4 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.3 (2C, *o*-Ph''''), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.9 (C-6'''), 127.9 (C-2'''), 127.8, 127.5, 127.1 (2C, *o*-Ph'''''), 123.2 (C-3'',5'') , 121.4 (C-3), 113.8 (C-5'''), 70.9 (CH_2''''), 67.1 (CH_2''''), 64.3 (CH_2), 53.5 (C-1'), 48.4 (C-3'), 40.7 ($N(CH_2)_2\underline{C}H_3$), 34.8 ($SO_2NCH_3$), 24.8 (C-2').

ESI-MS: *m*/*z* = 721.3 (17%, $[M+H]^+$, ber. 721.3).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{39}H_{42}BN_4O_7S]^+$: *m*/*z* = 720.2898, gefunden: *m*/*z* = 720.2892.

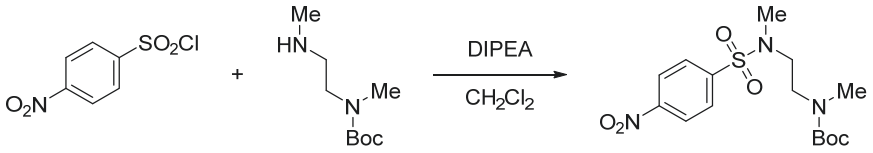


***tert*-Butyl(methyl[2-(methylamino)ethyl])carbamat (211c).**
N,*N*'-Dimethylethylendiamin (1.0 g, 1.22 mL, 11.3 mmol, 2.0 Äq) wurde in $CHCl_3$ (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt, dann wurde Di-*tert*-butyldicarbonat (1.23 g, 5.65 mmol, 1.0 Äq) in $CHCl_3$ (10 mL) zugetropft und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand in EtOAc (20 mL) aufgenommen, mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Gelbliches Öl (0.72 g), Gemisch aus mono- und di-Boc-substituiertem Produkt (1:0.7, davon nach NMR 1.84 mmol mono-Boc-Produkt, 347 mg, 33%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 3.31 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2975, 2932, 1691, 1480, 1455, 1392, 1365, 1162, 1127, 771.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[430]



***tert*-Butyl(methyl(2-[methyl[(4-nitrophenyl)sulfonyl]amino]ethyl))carbamat (212c).** Boc-Amin **211c** (350 mg, 1.86 mmol, 1.0 Äq) wurde unter Argon in CH_2Cl_2 (25 mL) gelöst und nach Zugabe von DIPEA (0.5 mL, 2.8 mmol, 1.5 Äq) auf 0 °C gekühlt. Dann wurde 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (412 mg, 1.86 mmol, 1.0 Äq) zugegeben und 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit HCl (1%, 20 mL), gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (20 mL), H_2O (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc = 3:1). Gelbliche Kristalle (485 mg, 1.30 mmol, 71%).

DC: R_f = 0.52 (CyH/EtOAc = 1:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.37 (app d, J = 8.7 Hz, 2H, H3',5'), 8.00–7.93 (m, 2H, H-2',6'), 3.42 (t, J = 6.1 Hz, 2H, H-1), 3.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H-2), 2.91 (s, 3H, $CONCH_3$), 2.85 (s, 3H, SO_2NCH_3), 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

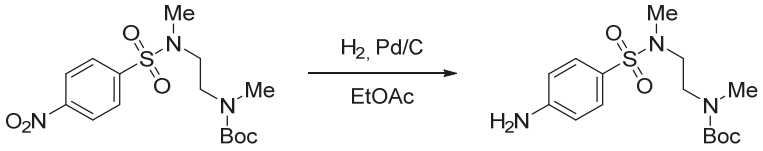
^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 155.8 (CON_A), 155.2, 150.0, 143.8, 128.4, 124.4, 80.0 ($C(\underline{C}H_3)_{3B}$), 79.9 ($C(\underline{C}H_3)_{3A}$), 48.2 ($C\text{-}1_B$/$C\text{-}2_B$), 47.8 ($C\text{-}2_A$), 47.5 ($C\text{-}1_B$/$C\text{-}2_B$), 46.6 ($C\text{-}1_A$), 35.6 (NCH_{3B}), 35.2 (SO_2NCH_{3A}), 35.1 ($CON\underline{C}H_{3A}$), 34.8 (NCH_{3B}), 28.4 ($C(\underline{C}H_3)_3$).

Rotamere am Amid ergeben teilweise doppelte Signale.

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2976, 2932, 1689, 1530, 1395, 1349, 1310, 1161, 742, 600.

ESI-MS: m/z = 396.2 (100%, [M+Na]$^+$, ber. 396.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{15}H_{23}N_3NaO_6S]^+$: m/z = 396.1200, gefunden: m/z = 396.1202.



***tert*-Butyl((2-[[(4-aminophenyl)sulfonyl](methyl)amino]ethyl)methyl)carbamat** (**213c**). Nitrosulfonamid **212c** (450 mg, 1.20 mmol, 1.0 Äq) wurde in EtOAc (10 mL) gelöst und es wurde Pd/C (15 mg, Typ P1070) zugegeben. Die Atmosphäre wurde gegen Wasserstoff ausgetauscht und 20 h hydriert. Es wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Das Produkt wurde als Mischung mit dem Hydroxylamin erhalten. Farbloses Öl (410 mg, 1.19 mmol, 99%).

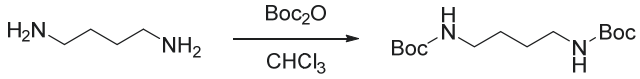
DC: R_f = 0.28 (CyH/EtOAc = 1:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-2',6'), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-3',5'), 4.15 (s, 1H, NH), 3.38 (app q, J = 7.3 Hz, 2H, $CONCH_2$), 3.15–3.02 (m, 2H, SO_2NCH_2), 2.90 (s, 3H, $CONCH_3$), 2.74 (s, 3H, SO_2NCH_3), 1.44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 155.9 ($\underline{C}ONCH_3$), 150.5 (C-4'), 129.4 (2C, C-2',6'), 125.6 (C-1'), 114.1 (2C, C-3',5'), 79.7 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 48.0/47.8 (SO_2NCH_2), 47.6/46.8 ($CON\underline{C}H_2$), 35.7/35.4 (SO_2NCH_3), 35.1/34.7 ($CON\underline{C}H_2$), 28.4 (3C, $(\underline{C}H_3)_3$).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3464, 3367, 2976, 2931, 1685, 1567, 1396, 1339, 1321, 1154.

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{15}H_{25}N_3NaO_4S]^+$: m/z = 366.1458, gefunden: m/z = 366.1458.



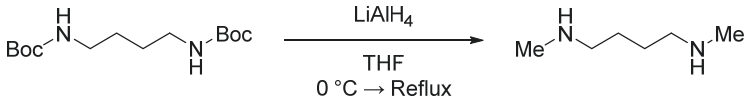
Di-*tert*-butyl(butan-1,4-diyl)dicarbamat (**207**). 1,4-Diaminobutan (1.0 g, 1.1 mL, 11.3 mmol, 1.1 Äq) wurde in $CHCl_3$ (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt, dann wurde Di-*tert*-butyldicarbonat (5.4 g, 25 mmol, 2.2 Äq) in $CHCl_3$ (20 mL) zugetropft und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand in EtOAc (50 mL) suspendiert und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Dann wurde mit Et_2O (30 mL) suspendiert, abgesaugt und mit Et_2O (2 × 10 mL) gewaschen. Farbloser Feststoff (2.80 g, 9.7 mmol, 86%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 4.60 (s, 2H, NH), 3.11 (q, J = 6.2 Hz, 4H, H-1, H-4), 1.56–1.44 (m, 4H, H-3, H-4), 1.42 (s, 18H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 156.0 (CON), 79.1 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 40.2 (2C, C-1, C-4), 28.4 (CH_3), 27.4 (2C, C-2, C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3373, 2981, 2948, 1687, 1518, 1365, 1280, 1234, 1166, 1014.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[431]



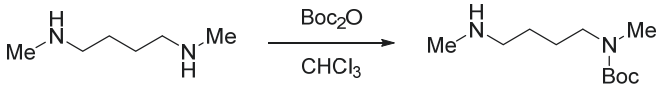
***N,N'*-Dimethylbutan-1,4-diamin** (**208a**). $LiAlH_4$ (1.77 g, 46.5 mmol, 5.0 Äq) wurde in trockenem THF (150 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Di-Boc-Amin **207** (2.7 g, 9.3 mmol, 1.0 Äq) wurde im Stickstoffstrom in trockenem THF (50 mL) langsam zugetropft. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt, dann wurde zum Rückfluss erwärmt und 18 h gerührt. Nach Abkühlen wurde nicht verbrauchtes $LiAlH_4$ durch Zugabe von $Na_2SO_4 \cdot 10\ H_2O$ gequencht. Nach 30 min wurde vorsichtig EtOAc (5 mL) zugegeben und nach weiteren 30 min abgesaugt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das gelbliche Öl (0.46 g, 4.0 mmol, 43%) ohne weitere Reinigung verwendet.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 2.57–2.48 (m, 4H, H-1, H-4), 2.37 (s, 6H, CH_3), 1.88 (s, 2H, NH), 1.53–1.41 (m, 4H, H-2, H-3).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 51.9 (2C, C-1, C-4), 36.3 (2C, CH_3), 27.5 (2C, C-2, C-3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3276, 2934, 2861, 2797, 1543, 1479, 1427, 1383, 1308, 1254.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[432]

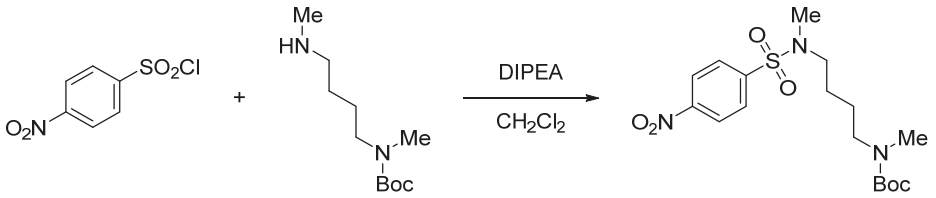


***tert*-Butyl(methyl[4-(methylamino)butyl])carbamat** (**211a**). *N,N'*-Dimethylbutan-1,4-diamin **208a** (0.46 g, 4 mmol, 4.0 Äq) wurde in $CHCl_3$ (20 mL) gelöst und bei 0 °C wurde Di-*tert*-butyldicarbonat (218 mg, 1 mmol, 1.0 Äq) in $CHCl_3$ (10 mL) zugetropft. Es wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, in EtOAc (20 mL) aufgenommen, mit H_2O (3 × 20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Gelbliches Öl (273 mg), Gemisch aus mono- und di-Boc-substituiertem Produkt (2:1, davon nach NMR 0.73 mmol mono-Boc-Produkt, 158 mg, 73%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 3.25–3.14 (m, 2H, H-1), 2.81 (s, 3H, $CONCH_3$), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-4), 2.42 (s, 3H, $NHCH_3$), 1.59–1.45 (m, 4H, H-2, H-3), 1.43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2974, 2931, 1691, 1481, 1454, 1393, 1365, 1162, 879, 772.

ESI-MS: m/z = 217.1 (100%, $[M+H]^+$, ber. 217.2).



***tert*-Butyl(methyl(2-[methyl[(4-nitrophenyl)sulfonyl]amino]butyl))carbamat** (**212a**). Mono-Boc-Amin **211a** (150 mg, 0.70 mmol, 1.0 Äq) und DIPEA (136 mg, 180 µL, 1.05 mmol, 1.5 Äq) wurden in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid (155 mg, 0.70 mmol, 1.0 Äq) zugegeben. Nach 20 h Rühren wurde mit HCl (1%, 20 mL), gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) und H_2O (20 mL) und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und das gelbe Öl chromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc = 3:1). Fast farbloses Öl (242 mg, 0.60 mmol, 86%).

DC: R_f = 0.63 (CyH/EtOAc = 1:1).

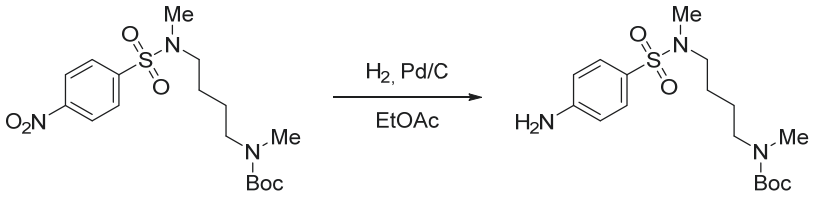
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.40–8.33 (m, 2H, H-3',5'), 8.01–7.92 (m, 2H, H-2',6'), 3.28–3.20 (m, 2H, H-1), 3.13–3.04 (m, 2H, H-4), 2.83 (s, 3H, $CONCH_3$), 2.77 (s, 3H, SO_2NCH_3), 1.60–1.50 (m, 4H, H-2, H-3), 1.44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 156.0 (CON), 150.1 (C-4'), 143.8 (C-1'), 128.6 (2C, C-2',6'), 124.5 (C-3',5'), 79.5 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 50.0 (C-4), 48.3 (C-1_A), 47.6 (C-1_B), 34.7 ($CON\underline{C}H_3$), 34.2 (SO_2NCH_3), 28.6 ($C(\underline{C}H_3)_{3A}$), 28.6 ($C(\underline{C}H_3)_{3B}$), 24.8 (C-2, C-3).

Rotamere am Amid ergeben teilweise doppelte Signale.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3106, 2975, 2934, 1688, 1531, 1397, 1349, 1163, 741, 602.

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{17}H_{27}N_3NaO_6S]^+$: m/z = 424.1513, gefunden: m/z = 424.1515.



***tert*-Butyl((4-[[(4-aminophenyl)sulfonyl](methyl)amino]butyl)methyl)carbamat** (**213a**). Nitrosulfonamid **212a** (220 mg, 0.55 mmol, 1.0 Äq) wurde in EtOAc (10 mL) gelöst und nach Zugabe von Pd/C (10 mg, Typ P1070) wurde die Atmosphäre gegen Wasserstoff ausgetauscht. Es wurde 18 h hydriert, über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Farbloses Öl (185 mg, 0.50 mmol, 91%).

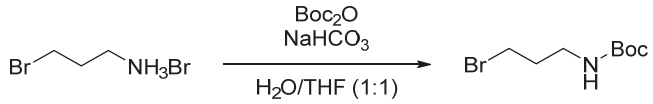
DC: R_f = 0.28 (CyH/EtOAc = 1:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.59–7.48 (m, 2H, H-2',6'), 6.73–6.62 (m, 2H, H-3',5'), 4.14 (s, 2H, NH_2), 3.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-1), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-4), 2.82 (s, 3H, $CONCH_3$), 2.66 (s, 3H, SO_2NCH_3), 1.61–1.46 (m, 4H, H-2, H-3), 1.44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 155.8 (CON), 150.4 (C-4'), 129.5 (2C, C-2',6'), 125.6 (C-1'), 114.0 (2C, C-3',5'), 79.2 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 49.7, 48.4–48.2 (m, C-1_A), 47.9–47.6 (m, C-1_B), 34.6 (SO_2NCH_3), 34.0 ($CON\underline{C}H_3$), 28.5 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 24.7 (2C, C-2, C-3)).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3460, 3367, 3246, 2974, 2933, 2867, 1678, 1596, 1151, 552.

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{19}H_{29}N_3NaO_4S]^+$: m/z = 394.1771, gefunden: m/z = 394.1770.



***tert*-Butyl(3-brompropyl)carbamat** (**210**). Bei 0 °C wurden zu einer $NaHCO_3$-Lösung (5.7 g, 68 mmol, 3.0 Äq in 50 mL H_2O) 3-Brompropylaminhydrobromid (5 g, 22.8 mmol, 1.0 Äq), Di-*tert*-butyldicarbonat (6.5 g, 30 mmol, 1.3 Äq) und THF (50 mL) gegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Suspension 1.5 h gerührt. Dann wurde mit EtOAc (10 mL) verdünnt und die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter NaCl-Lösung (2 × 30 mL) gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand chromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc = 10:1 bis 3:1). Farbloser Feststoff (5.02 g, 21.1 mmol, 93%).

DC: R_f = 0.24 (CyH/EtOAc = 10:1).

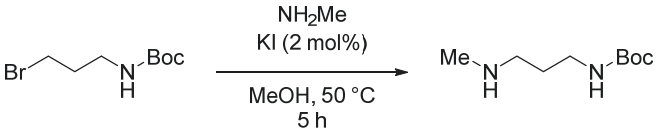
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 4.67 (s, 1H, NH), 3.43 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H-3), 3.26 (app q, J = 6.4 Hz, 2H, H-1), 2.04 (p, J = 6.5 Hz, 2H, H-2), 1.43 (s, 9H, CH_3).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 155.9 (CONH), 79.4 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 39.0 (C-1), 32.7 (C-2), 30.8 (C-3), 28.4 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3306, 2975, 1688, 1519, 1491, 1296, 1250, 1169, 1119, 1078.

ESI-MS: m/z = 260.0 (20.6%, $[M+Na]^+$, ber. 260.0).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[433]



***tert*-Butyl[3-(methylamino)propyl]carbamat** (**211b**). Bromcarbamat **210** (4.5 g, 18.9 mmol, 1.0 Äq) wurde in Methanol (10 mL) gelöst und eine methanolische Lösung von Methylamin (2 M, 28 mL, 3.0 Äq) sowie KI (60 mg, 0.4 mmol, 0.02 Äq) wurden zugegeben. Die Mischung wurde auf 50 °C erwärmt und nach 5 h das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 (20 mL) und H_2O (20 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt als Mischung aus mono- und disubstituiertem Amin erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

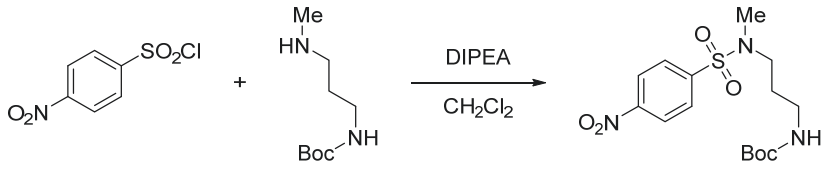
Gelbliches Öl (2.11 g), davon nach NMR 0.90 g monosubstituiertes Produkt (4.8 mmol, 25%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 5.14 (br s, 1H, NH), 3.15 (app p, J = 4.8 Hz, 2H, C$\underline{H}_2$NHBoc), 2.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H, $CH_3NHC\underline{H}_2$), 2.42 (s, 3H, NHC$\underline{H}_3$), 1.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_2$), 1.40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$)

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3340, 2975, 2933, 2797, 1688, 1515, 1365, 1272, 1249, 1167.

ESI-MS: m/z = 189.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 189.2).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[433]



***tert*-Butyl(3-[methyl[(4-nitrophenyl)sulfonyl]amino]propyl)carbamat (212b)**.
Das Rohprodukt des mono-Boc-Amins **211b** (0.90 g, 4.8 mmol, 1.0 Äq) und DIPEA (0.93 g, 1.2 mL, 7.2 mmol, 1.5 Äq) wurden in CH_2Cl_2 (25 mL) gelöst und bei 0 °C wurde *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid (1.06 g, 4.8 mmol, 1.0 Äq) zugegeben. Nach 20 h Rühren wurde mit HCl (1%, 20 mL), gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) und H_2O (20 mL) gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der braune Feststoff (1.73 g) aus Hexan/EtOH (1:1, 80 mL) umkristallisiert. Nach Abkühlen auf 4 °C wurde abgesaugt und mit Hexan (15 mL) gewaschen. Leicht gelbe Kristalle (1.02 g, 2.72 mmol, 57%).

DC: R_f = 0.45 (CyH/EtOAc = 1:1).

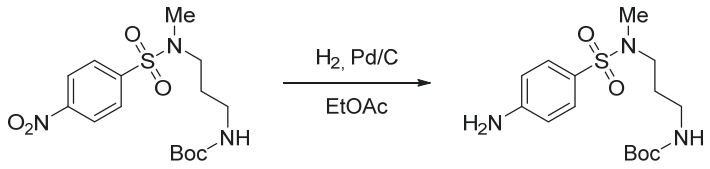
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.44–8.33 (m, 2H, H-3',5'), 8.03–7.93 (m, 2H, H-2',6'), 4.91 (s, 1H, NH), 3.23 (app q, J = 6.3 Hz, 2H, H-1), 3.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-3), 2.79 (s, 3H, NCH_3), 1.74 (p, J = 6.5 Hz, 2H, C-2), 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C$\{^1$H$\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 156.0 (CONH), 150.1 (C-4'), 143.4 (C-1'), 128.4 (2C, C-2',6'), 124.4 (2C, C-3',5'), 79.4 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 47.5 (C-3), 37.0 (C-1), 34.7 (NCH_3), 28.4 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 27.7 (C-2).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3411, 3106, 2978, 2935, 1706, 1530, 1349, 1165, 742, 602.

ESI-MS: m/z = 396.2 (100%, $[M+Na]^+$, ber. 396.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{15}H_{23}N_3NaO_6S]^+$: m/z = 396.1200, gefunden: m/z = 396.1204.



***tert*-Butyl(3-[methyl[(4-aminophenyl)sulfonyl]amino]propyl)carbamat (213b).** Nitrosulfonamid **212b** (900 mg, 2.41 mmol, 1.0 Äq) wurde in EtOAc (30 mL) gelöst und Pd/C (50 mg, Typ P1070) wurde zugegeben. Die Atmosphäre wurde gegen Wasserstoff getauscht und 15 h hydriert. Der Katalysator wurde über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in MeCN/H_2O (5:1, 20 mL) aufgenommen und lyophilisiert. Farbloses Lyophilisat (0.83 g, 2.41 mmol, 100%).

DC: R_f = 0.27 (CyH/EtOAc = 1:1).

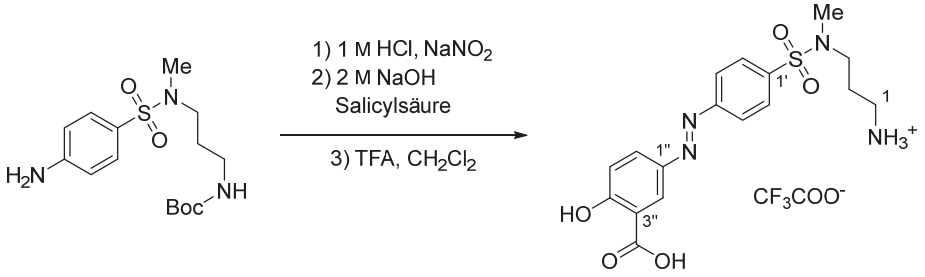
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 7.59–7.50 (m, 2H), 6.74–6.64 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.22 (app q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.67 (app p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 156.3 (CONH), 150.7 (C-4'), 129.6 (2C, C-2',6'), 125.4 (C-1'), 114.2 (2C, C-3',5'), 79.3 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 47.4 (C-3), 37.2 (C-1), 34.9 (NCH_3), 28.6 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 27.6 (C-2).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3370, 2977, 1693, 1595, 1503, 1314, 1145, 1090, 727, 706, 549.

ESI-MS: m/z = 366.2 (100%, $[M+Na]^+$, ber. 366.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{15}H_{25}N_3NaO_4S]^+$: m/z = 366.1458, gefunden: m/z = 366.1460.



3-[([4-[(*E*)-(3-carboxy-4-hydroxyphenyl)diazenyl]phenyl]sulfonyl)(methyl)amino] propan-1-aminiumtrifluoracetat (191d). Aminosulfonamid **213b** (493 mg, 1.44 mmol, 1.0 Äq) wurde in Acetonitril (0.7 mL) gelöst und es wurde HCl (1 M, 4.3 mL, 3.0 Äq) zugegeben. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und eine eiskalte $NaNO_2$-Lösung (99 mg, 1.44 mmol, 1.0 Äq in 0.5 mL H_2O) wurde zugetropft, dann 5 min nachgerührt und Sulfamidsäure (5 mg) zugegeben. Die Diazoniumlösung wurde bei 0 °C zu Salicylsäure (199 mg, 1.44 mmol, 1.0 Äq) in NaOH (2 M, 2.15 mL, 3.0 Äq) getropft und am Ende mit NaOH (2 M) basisch gestellt. Nach 10 min Rühren wurde das Eisbad entfernt, mit HCl (1 M) auf pH 2 gestellt und mit EtOAc (20 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der rote Feststoff in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst. Dazu wurde TFA (1.5 mL) gegeben und nach 1 h Rühren das Lösungsmittel im Stickstoffstrom entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH/H_2O = 15:4:2 + 0.1% TFA). Oranges Lyophilisat (518 mg, 1.02 mmol, 71%).

DC: R_f = 0.25 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

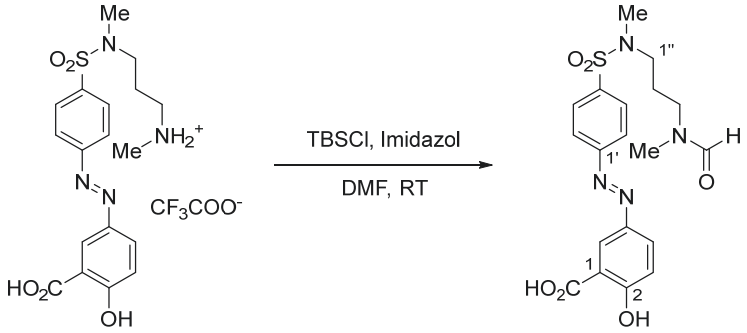
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 8.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-2''), 8.12–8.05 (m, 1H, H-6''), 8.03 (app d, J = 6.9 Hz, 2H, H-3',5'), 8.00–7.93 (m, 2H, H-2',6'), 7.88 (s, 3H, NH_3^+), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-5''), 3.08 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-3), 2.84 (td, J = 10.7, 4.2 Hz, 2H, H-1), 2.72 (s, 3H, CH_3), 1.79 (app p, J = 7.0 Hz, 2H, H-2).

^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 171.0 (COOH), 165.3 (C-4''), 158.2 (q, J = 32.2 Hz, $CF_3\underline{C}OO^-$), 154.1 (C-4'), 144.0 (C-1''), 137.8 (C-1'), 128.7 (C-6''), 128.5 (2C, C-2',6'), 126.5 (C-2''), 122.9 (2C, C-3',5'), 118.5 (C-5''), 114.9 (C-3''), 47.0 (C-3), 36.5 (C-1), 34.7 (CH_3), 25.1 (C-2).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2944, 1674, 1196, 1172, 1158, 1130, 845, 799, 723, 606, 575.

ESI-MS: m/z = 393.2 (100%, [M−CF_3COO^-]$^+$, ber. 393.1).

ESI-HRMS: Ber. für [$C_{17}H_{21}N_4O_5S$]$^+$: m/z = 393.1227, gefunden: m/z = 393.1233.



(*E*)-2-Hydroxy-5-((4-(*N*-methyl-*N*-(3-(*N*-methylformamido)propyl)sulfamoyl) phenyl)diazenyl)benzoesäure (203). Unter Argon wurde Aminiumsalz **191a** (45 mg, 86 µmol, 1.0 Äq) in trockenem DMF (2 mL) gelöst und die Reaktionsmischung nach Zugabe von TBSCl (52 mg, 340 µmol, 4.0 Äq) und Imidazol (47 mg, 680 µmol, 8.0 Äq) 20 h gerührt. Es wurde mit H_2O (30 mL) und gesättigter NH_4Cl-Lösung (15 mL) verdünnt. Anschließend wurde mit EtOAc extrahiert (20 mL), dann mit 1 M HCl (1 mL) versetzt und erneut extrahiert (20 mL). Die organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2, EtOAc/MeOH/H_2O = 17:2:1 → 7:2:1). Oranger Feststoff (18 mg, 41 µmol, 48%).

DC: R_f = 0.53 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 12.02 (br s, 2H, OH), 8.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-6), 8.00 + 7.98 (s, 1H, CHO), 7.96 (app d, J = 8.1 Hz, 2H, H-3',5'), 7.92–7.87 (m, 2H, H-2',6'), 7.85 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H, H-4), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-3), 3.25 (app dt, J = 12.6, 7.1 Hz, 2H, H-3''), 2.96 (app q, J = 6.6 Hz, 2H, H-1''), 2.89 + 2.73 (s, 3H, $C\underline{H}_3NCHO$), 2.71 + 2.70 (s, 3H, $SO_2NC\underline{H}_3$), 1.78–1.61 (m, 2H, H-2'').

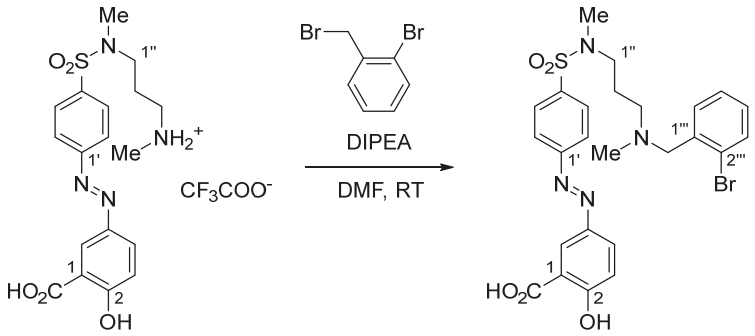
^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 170.8 (COO), 170.4 (br, C-2), 162.6 + 162.5 (CHO), 154.6 + 154.6 (C-1'), 142.2 (C-5), 136.7 + 136.4 (C-4'), 128.5 + 128.4 (2C, C-3',5'),

127.0 (C-6), 127.0 (C-4), 122.4 2C, C-2',6'), 119.0 (C-1), 118.3 (C-3), 47.5 + 46.8 (C-1''), 45.7 + 40.8 (C-3''), 34.6 + 34.5 (SO_2NCH_3), 33.9 + 28.7 ($\underline{C}H_3NCHO$), 25.1 + 24.4 (C-2'').

Rotamere geben doppelten Signalsatz.

ESI-MS: m/z = 435.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 435.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{19}H_{21}N_4O_6S]^-$: m/z = 433.1187, gefunden: m/z = 433.1179.



(*E*)-5-((4-(*N*-(3-((2-Brombenzyl)(methyl)amino)propyl)-*N*-methylsulfamoyl) phenyl)diazenyl)-2-hydroxybenzoesäure (**205**). Unter Argon wurde Aminiumsalz **191a** (30.9 mg, 60 µmol, 1.0 Äq) in trockenem DMF (2 mL) gelöst und nacheinander DIPEA (27 mg, 210 µmol, 3.5 Äq) und 2-Brombenzylbromid (15 mg, 8 µL, 60 µmol, 1.0 Äq) zugegeben. Es wurde 16 h gerührt, dann mit H_2O (20 mL) verdünnt und mit NaOH versetzt, bis sich der Niederschlag löste. Es wurde mit EtOAc extrahiert (2 × 30 ml), mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2, EtOAc/MeOH/H_2O = 17:2:1). Oranger Feststoff (14 mg, 24 µmol, 41%). Zusätzlich wurden 4 mg (5 µmol, 9%) des doppelt benzylierten Produkts erhalten.

DC: R_f = 0.21 (EtOAc/MeOH/H_2O = 17:2:1).

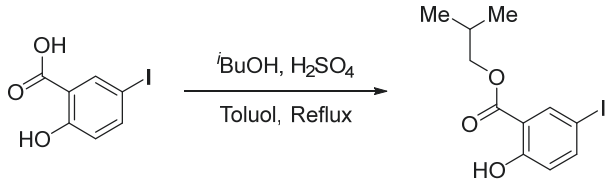
^{1}H NMR (Aceton-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 8.57 (s, 1H, H-6), 7.94 (m, 5H, H-4, H-2',6', H-3',5'), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-6'''), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-3'''), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-5'''), 7.30–7.22 (m, 1H, H-4'''), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-3), 4.00 (s, 2H, benzylische CH_2), 3.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-1''), 2.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H-3''), 2.78 (s, 3H, SO_2NCH_3), 2.49 (s, 3H, $(CH_2)_2NC\underline{H}_3$), 1.96 (s, 2H, H-2'').

^{13}C{^{1}H} NMR (Aceton-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 170.4 (COO), 165.8 (C-2), 153.9 (C-1'), 143.4 (C-5), 137.1 (C-4'), 134.3 (C-1'''), 131.9 (C-3'''), 131.1 (C-6'''), 128.8 (C-4'''), 127.5 (2C, C-3',5'), 127.2 (C-6), 126.8 (C-5'''), 125.6 (C-4), 123.8 (C-2'''), 121.7 (2C, C-2',6'), 118.4 (C-1), 116.3 (C-3), 59.0 (benzylisches CH_2), 53.1 (C-3''), 47.1 (C-1''), 39.4 ($(CH_2)_2N\underline{C}H_3$), 33.5 ($SO_2NCH_3$), 23.4 (C-2'').

ESI-MS: m/z = 573.1 (100%, $[M-H]^-$, ber. 573.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{25}H_{26}{}^{79}BrN_4O_5S]^-$: m/z = 573.0812, gefunden: m/z = 573.0805.

3.2.3 Sulfasalazinderivate



2-Methylpropyl-(2-hydroxy-5-iod)benzoat (**219**). Modifiziert nach Agback *et al.*[434] 5-Iodsalicylsäure (10.0 g, 38 mmol, 1.0 Äq) und Isobutanol (5.6 g, 7.0 mL, 76 mmol, 2.0 Äq) wurden in Toluol (50 mL) gelöst und danach wurde Schwefelsäure (96%, 0.5 mL) zugegeben. Die Mischung wurde am Wasserabscheider 15 h refluxiert, mit EtOAc (100 mL) verdünnt und nacheinander mit H_2O (40 mL), $Na_2S_2O_3$-Lösung (40 mL), H_2O (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Es wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Zum Rückstand wurde CyH (100 mL) gegeben, geschwenkt und 5 min stehen gelassen, um verbliebenes Startmaterial auszufällen. Es wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Das braune Öl (12.3 g) wurde säulenchromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc = 50:1, dann 10:1). Gelbes Öl (11.06 g, 34.6 mmol, 91%).

DC: R_f = 0.21 (CyH).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 10.83 (s, 1H, OH), 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-6), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H, H-4), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-3), 4.13 (d, J = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 2.10 (app dh, J = 13.32, 6.7 Hz, 1H, C<u>H</u>$(CH_3)_2$), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H, CH_3).

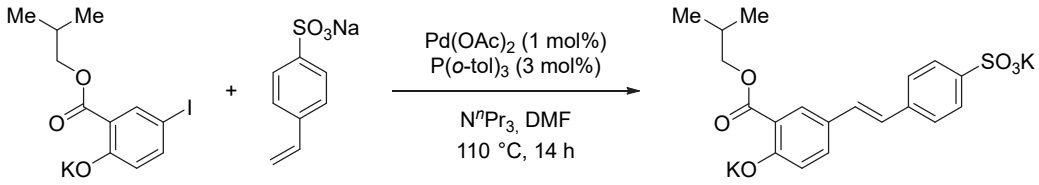
^{13}C$\{^1$H$\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 169.0 (C=O), 161.3 (C-2), 144.0 (C-4), 138.1 (C-6), 120.0 (C-3), 114.8 (C-1), 80.0 (C-5), 71.7 (CH_2), 27.7 (CH_2<u>C</u>H), 19.1 (2C, CH_3).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =3169, 2963, 1672, 1467, 1319, 1286, 1243, 1201, 1093, 695.

Smb.: 52.5–54.6 °C.

EI-MS: m/z = 319.9 (17%, [M]$^+$, ber. 320.0).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[434]



Dikalium-4-[(*E*)-2-[3-[(2-methylpropoxy)carbonyl]4-oxidophenyl]ethenyl] benzensulfonat (**220**). Modifiziert nach Agback *et al.*[434] In einen ausgeheizten Schenkkolben wurden unter N_2-Gegenstrom zuerst Natrium-4-vinylbenzolsulfonat (8.0 g, 25 mmol, 1.0 Äq), dann DMF (50 mL), Tripropylamin (5.4 g, 7.2 mL, 38 mmol, 1.5 Äq) und (2-Methylpropyl)-2-hydroxy-5-iodbenzoat (**219**) (5.15 g, 25 mmol, 1.0 Äq) gegeben und unter Durchleiten von Argon 5 min engast. Dann wurden $Pd(OAc)_2$ (56 mg, 0.25 mmol, 0.01 Äq) und P(*o*-tol)$_3$ (228 mg, 0.75 mmol, 0.03 Äq) zugegeben und unter N_2 14 h auf 110 °C erhitzt. DMF wurde bei 60 °C Wassertemperatur im Vakuum zum Großteil

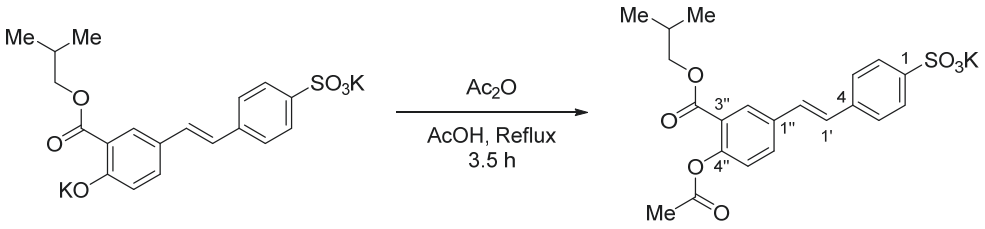
verdampft und CH_2Cl_2 (80 mL) zugegeben. Dann wurde unter Rühren KOH-Lösung (1 M, 60 mL, 60 mmol, 2.4 Äq) zugegeben. Es wurde 5 min gerührt, abgesaugt und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Zum grauen Feststoff wurde Toluol (20 mL) gegeben und das Lösemittel im Vakuum verdampft (9.83 g).

Das Produkt zersetzt sich in DMSO und beim Trocknen. Das feuchte Rohprodukt wurde direkt weiterverwendet.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 7.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.98 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

ESI-MS: m/z = 375.1 (100%, $[M-2K+H]^-$, ber. 375.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[434]



Kalium-4-[(*E*)-2-[4-(acetyloxy)-3-[(2-methylpropoxy)carbonyl]phenyl]ethenyl] benzensulfonat (**221**). Modifiziert nach Agback *et al.*[434] Das Dikaliumsalz **220** (9.83 g) wurde in AcOH (10 mL) und Ac_2O (21.6 g, 30 mL) 3.5 h refluxiert. Nach Abkühlen wurde Et_2O (120 mL) zugegeben und 10 min gerührt. Es wurde abgesaugt und mit Et_2O (3 × 40 mL) gewaschen. Grauer Feststoff (6.51 g, 14.2 mmol, 57% über zwei Stufen).

DC: R_f = 0.65 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-2''), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H, H-6''), 7.60 (s, 4H, H-2,6, H-3,5), 7.40 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H-2'), 7.30 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H-1'), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5''), 4.05 (d, J = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 2.28 (s, 3H, $COCH_3$), 2.01 (hept, J = 6.7 Hz, 1H, C<u>H</u>$(CH_3)_2$), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H, CH(C<u>H</u>$_3)_2$).

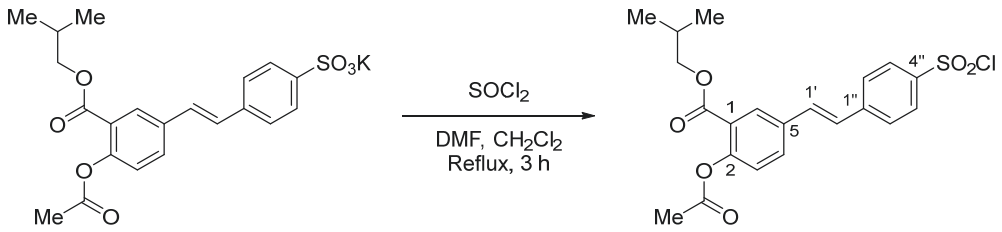
^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 169.1 (<u>C</u>OCH_3), 164.0 (<u>C</u>OO^iBu), 149.0 (C-4''), 147.7 (C-1), 136.7 (C-4), 135.2 (C-3''), 131.0 (C-6''), 129.2 (2C, C-2'', C-1'), 126.9 (C-2'), 126.0 (2C, C-2,6/C-3,5), 125.9 (2C, C-2,6/C-3,5), 124.5 (C-5''), 123.5 (C-1''), 70.7 (CH_2), 27.3 (<u>C</u>H$(CH_3)_2$), 20.7 (CO<u>C</u>H_3), 18.8 (CH(<u>C</u>$H_3)_2$).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2962, 1778, 1731, 1235, 1200, 1183, 1010, 966, 907, 849.

Smb.: >120 °C Zersetzung.

ESI-MS: m/z = 417.1 (100%, $[M-K]^-$, ber. 417.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[434]



2-Methylpropyl-[2-(acetyloxy)-5-[(*E*)-2-[4-(chlorsulfonyl)phenyl]ethenyl]]benzoat (**222**). Modifiziert nach Agback *et al.*[434] Kaliumsulfonat **221** (3 g, 6.6 mmol, 1.0 Äq) wurde in DMF (2 mL) und CH_2Cl_2 (10 mL) suspendiert. Dann wurde unter Rühren vorsichtig Thionylchlorid (3.3 g, 2 mL, 4.2 Äq) zugegeben. Es wurde 3 h refluxiert und nach Abkühlen wurde Wasser (3 mL) zugetropft. Dann wurde so lange NaOH-Lösung (3 M) zugegeben, bis sich aller Niederschlag gelöst hatte (ca. 15 mL). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und mit Wasser (10 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und mit Aktivkohle (0.5 g) versetzt. Nach 5 min Rühren wurde filtriert, mit *n*-Heptan (20 mL) versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Farbloser Feststoff (1.28 g, 2.9 mmol, 44%).

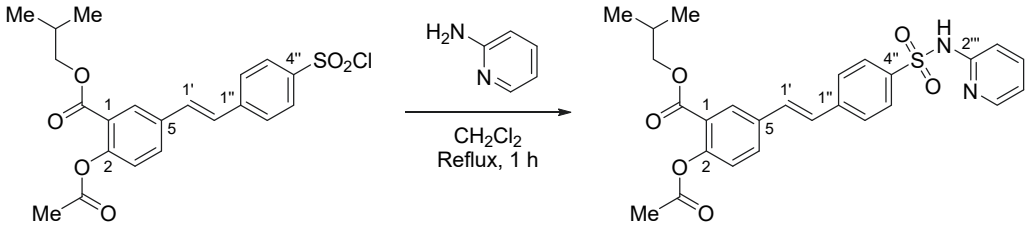
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-6), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-3'',5''), 7.74 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H, H-4), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-2'',6''), 7.29 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H-1'), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3), 7.13 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H-2'), 4.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 2.36 (s, 3H, CH_3CO), 2.08 (dp, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H, $CH_2C\underline{H}$), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 169.6 ($\underline{C}OCH_3$), 164.2 ($\underline{C}OO^i$Bu), 150.8 (C-2), 143.8 (C-1''), 142.7(C-4''), 134.1 (C-1), 131.9 (C-1'), 131.5 (C-4), 130.4 (C-6), 127.6 (2C, C-3'',5''), 127.4 (3C, C-1'', C-2'',6''), 124.5 (C-3), 124.1 (C-5), 71.5 (CH_2), 27.8 ($\underline{C}H(CH_3)_2$), 21.0 ($CO\underline{C}H_3$), 19.2 ($CH(\underline{C}H_3)_2$).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =2969, 1720, 1372, 1193, 1163, 1080, 978, 651, 572, 552.

Smb.: 107.3–113.3 °C unter Zersetzung.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[434]



2-Methylpropyl-[2-(acetyloxy)-5-[(*E*)-2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl] ethenyl]]benzoat (**224a**). Modifiziert nach Agback *et al.*[434] Sulfonylchlorid **222** (200 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äq) und 2-Aminopyridin (130 mg, 1.38 mmol, 3 Äq) wurden in CH_2Cl_2 (5 mL) 1 h refluxiert. Es wurde mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt und die organische Phase mit H_2SO_4 (1 M, 5 mL) und mit H_2O (5 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Beiger Feststoff (228 mg, 0.46 mmol, quant.).

DC: R_f = 0.23 (CyH/EtOAc = 1:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 14.02 (s, 1H, NH), 8.36 (ddd, J = 6.1, 1.9, 0.8 Hz, 1H, H-6'''), 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-6), 7.99–7.87 (m, 2H, H-3'',5''), 7.75–7.63 (m, 2H, H-4, H-4'''), 7.61–7.53 (m, 2H, H-2'',6''), 7.42 (dt, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H, H-3'''), 7.17 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H-1'), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-3), 7.07 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H-2'), 6.79 (ddd, J = 7.1, 6.0, 1.1 Hz, 1H, H-5'''), 4.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 2.35 (s, 3H, $COCH_3$), 2.06 (app hept, J = 6.7 Hz, 1H, C<u>H</u>$(CH_3)_2$), 1.09–0.96 (m, 6H, CH(C<u>H</u>$_3)_2$).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 169.6 (<u>C</u>OCH_3), 164.3 (<u>C</u>OO^iBu), 155.6 (C-2'''), 150.3 (C-2), 142.7 (C-4'''), 140.8 (C-4''), 140.5 (C-1''), 139.9 (C-6'''), 134.7 (C-5), 131.3 (C-4), 130.1 (C-6), 129.6 (C-1'), 128.3 (C-2'), 127.3 (2C, C-3'',5''), 127.0 (2C, C-2'',6''), 124.4 (C-3), 123.9 (C-1), 115.4 (C-3'''), 113.8 (C-5'''), 71.4 (CH_2), 27.8 (<u>C</u>H$(CH_3)_2$), 21.0 (CO<u>C</u>H_3), 19.2 (2C, CH(<u>C</u>$H_3)_2$).

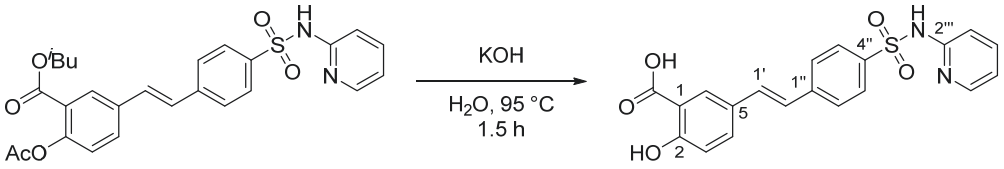
IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3031, 2960, 1632, 1362, 1196, 1140, 1082, 776, 731, 569.

Smb.: >150 °C Zersetzung.

ESI-MS: m/z = 495.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 495.2).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{26}H_{26}N_2O_6S]^+$: m/z = 495.1854, gefunden: m/z = 495.1583.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[434]



[2-Hydroxy-5-[(*E*)-2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]ethenyl]]benzoesäure (**SSA01**). Modifiziert nach Agback *et al.*[434] Sulfonamid **224a** (228 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äq) wurde zusammen mit KOH (200 mg, 3.6 mmol, 7.5 Äq) in Wasser (5 mL) bei 95 °C 90 min gerührt. Es wurde mit H_2SO_4 (1 M) auf pH 2 gebracht,der Niederschlag nach Abkühlen abgesaugt und mit EtOH/H_2O (1:2, 2 mL) gewaschen. Farbloser Feststoff (168 mg, 0.42 mmol, 92%).

DC: R_f = 0.24 (EtOAc/MeOH/H_2O = 17:2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 12.79 (s, 1H, OH/NH), 11.60 (s, 1H, OH/NH), 8.05–7.97 (m, 2H, H-6, H-6'''), 7.88–7.79 (m, 3H, H-4, H-3'',5''), 7.79–7.66 (m, 3H, H-2'',6'', H-4'''), 7.38 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H-1'), 7.26–7.10 (m, 2H, H-2', H-3'''), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-3), 6.94–6.81 (m, 1H, H-5''').

^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 171.6 (COOH), 161.0 (C-2), 153.1 (C-2'''), 143.0 (C-6'''), 140.9 (C-1''), 140.4 (C-4'''), 140.0 (C-4''), 133.3 (C-4), 130.2 (C-1'), 129.0 (C-6), 127.9 (C-5), 126.9 (2C, C-3'',5''), 126.4 (2C, C-2'',6''), 125.2 (C-2'), 117.7 (C-3), 115.5 (C-5), 113.7 (C-3'''), 113.1 (C-1).

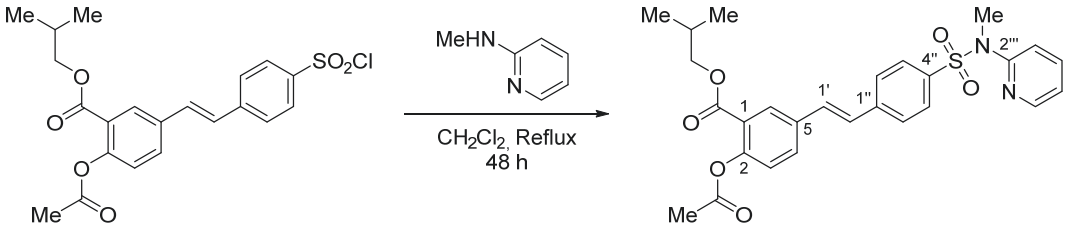
IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3031, 2748 br, 1631, 1393, 1194, 1140, 830, 769, 602, 567.

Smb.: >260 °C Zersetzung.

ESI-MS: m/z = 397.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 397.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{20}H_{15}N_2O_5S]^+$: m/z = 395.0707, gefunden: m/z = 395.0697.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[434]



2-Methylpropyl-2-(acetyloxy)-5-[(*E*)-2-[4-[methyl(pyridin-2-yl)sulfamoyl]phenyl] ethenyl]benzoat (**224b**). Sulfonylchlorid **222** (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äq) und 2-(Methylamino)pyridin (74 mg, 71 µL, 0.69 mmol, 3.0 Äq) wurden in CH_2Cl_2 gelöst und es wurde 48 h refluxiert. Dann wurde mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt und mit H_2SO_4 (1 M, 5 mL) gewaschen. Es wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und chromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc = 4:1, Isolera-System). Gelbes Öl (47 mg, 92 µmol, 40%).

DC: R_f = 0.45 (CyH/EtOAc = 5:3).

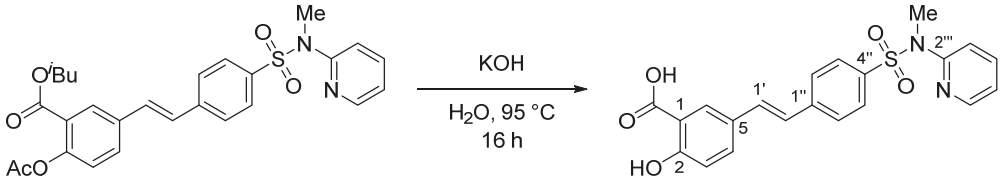
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.30–8.26 (m, 1H, H-6'''), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-6), 7.76–7.64 (m, 3H, H-4, H-3''', H-4'''), 7.58–7.49 (m, 4H, H-2'',6'', H-3'',5''), 7.21–7.08 (m, 3H, H-1', H-3, H-5'''), 7.05 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H-2'), 4.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 3.28 (s, 3H, NCH_3), 2.34 (s, 3H, $COCH_3$), 2.07 (app dp, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H, $CH_2C\underline{H}$), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 169.6 ($\underline{C}OCH_3$), 164.3 ($\underline{C}OO^iBu$), 153.6 (C-2'''), 150.4 (C-2), 148.0 (C-6'''), 141.4 (C-1''), 137.6 (C-4'''), 135.8 (C-4''), 134.6 (C-5), 131.3 (C-4), 130.1 (C-1'/C-6), 130.1 (C-1'/C-6), 128.1 (C-2'), 128.0 (2C, C-3'',5''), 126.8 (2C, C-2'',6''), 124.4 (C-3), 123.9 (C-1), 121.2 (C-5'''), 120.9 (C-3'''), 71.4 (CH_2), 35.6 (NCH_3), 27.8 ($CH_2\underline{C}H$), 21.0 ($CO\underline{C}H_3$), 19.2 ($CH(\underline{C}H_3)_2$).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2963, 1719, 1353, 1245, 1179, 1155, 1076, 732, 652, 600.

ESI-MS: m/z = 509.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 509.2).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{27}H_{29}N_2O_6S]^+$: m/z = 509,1741, gefunden: m/z = 509.1746.



2-Hydroxy-5-[(*E*)-2-[4-[methyl(pyridin-2-yl)sulfamoyl]phenyl]ethenyl]benzoesäure (**SSA02**). Sulfonamid **224b** (47 mg, 0.92 µmol, 1.0 Äq) wurde zusammen mit KOH (50 mg, 0.8 mmol, 8.7 Äq) in Wasser (2 mL) bei 95 °C 16 h gerührt. Es wurde mit HCl (1 M) auf pH 2 gebracht, der Niederschlag nach Abkühlen abgesaugt und mit H_2O (2 × 1 mL) gewaschen. Gelblicher Feststoff (34 mg, 80 µmol, 89%).

DC: R_f = 0.42 (EtOAc/MeOH/H_2O = 17:2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ/ppm = 11.64 (s, 2H, OH, COOH), 8.31 (app dtt, J = 4.7, 2.0, 1.0 Hz, 1H, H-6'''), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-6), 7.92–7.81 (m, 2H, H-4, H-4'''), 7.78–7.69 (m, 2H, H-2'',6''), 7.58 (dt, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H, H-3'''), 7.56–7.52 (m, 2H, H-3'',5''), 7.43 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H-1'), 7.26 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.0 Hz, 1H, H-5'''), 7.21 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H-2'), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-3), 3.23 (s, 3H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 101 MHz): δ/ppm = 172.1 (COOH), 161.7 (C-2), 153.4 (C-2'''), 148.5 (C-6'''), 142.7 (C-1''), 138.6 (C-4''), 135.1 (C-4'''), 133.9 (C-4), 131.6 (C-1'), 129.7 (C-6), 128.3 (C-5), 128.1 (2C, C-3'',5''), 127.1 (2C, C-2'',6''), 125.4 (C-2'), 121.9 (C-5'''), 120.2 (C-3'''), 118.3 (C-3), 113.8 (C-1), 35.9 (CH_3).

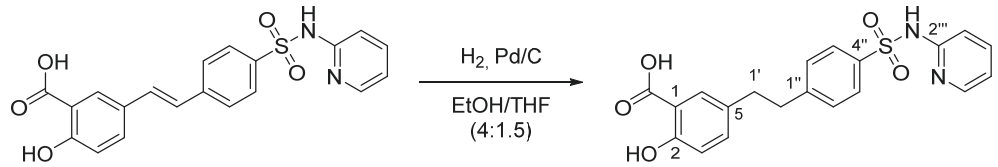
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =2916, 2508 br, 1587, 1351, 1218, 1154, 1079, 730, 604, 567.

Smb.: 197.7–200.6 °C unter Zersetzung.

ESI-MS: m/z = 411.2 (100%, [M+H]$^+$, ber. 411.1).

APCI-HRMS: Ber. für $[C_{21}H_{19}N_2O_5S]^+$: m/z = 411.1009, gefunden: m/z = 411.1004.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[434]



2-Hydroxy-5-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]ethyl]benzoesäure (**SSA03**).
Salicylsäure **SSA01** (25 mg, 63 µmol) wurde in EtOH (4 mL) und THF (1.5 mL) gelöst. Dazu wurde Pd/C (10 mg, Typ P1109) gegeben und die Atmosphäre gegen Wasserstoff ausgetauscht. Nach 30 min Rühren wurde über Kieselgur filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, in Acetonitril aufgenommen und lyophilisiert. Farbloses Lyophilisat (22 mg, 55 µmol, 87%).

DC: R_f = 0.31 (EtOAc/MeOH/H_2O = 17:2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ/ppm = 12.51 (s, 1H, COOH/OH), 11.35 (s, 1H, COOH/OH), 8.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-6'''), 7.76 (app d, J = 8.2 Hz, 2H, H-3'',5''), 7.70 (ddd, J = 8.8, 7.2,

1.8 Hz, 1H, H-4'''), 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-6), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-2'',6''), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-3'''), 6.89–6.84 (m, 1H, H-5'''), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-3), 2.88 (s, 2H, H-2'), 2.81 (s, 2H, H-1').

^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 101 MHz): δ/ppm = 171.9 (COOH), 159.5 (C-2), 153.0 (C-1'''), 146.1 (C-1''), 140.3 (C-4'''), 139.4 (C-4''), 135.9 (C-4), 131.7 (C-5), 129.6 (C-6), 129.0 (2C, C-2'',6''), 126.6 (2C, C-3'',5''), 117.0 (2C, C-3, C-5'''), 113.6 (C-3'''), 112.6 (C-1), 36.9 (C-2'), 35.4 (C-1').

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3057, 2927, 2365, 1139, 1084, 797, 770, 670, 593, 568.

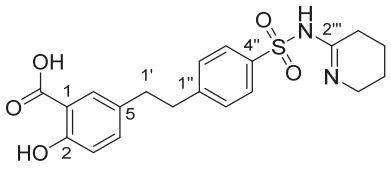
Smb.: >110 °C Zersetzung.

ESI-MS: *m*/*z* = 397.1 (100%, [M–H]$^-$, ber. 397.1).

ESI-HRMS: Ber. für [$C_{27}H_{26}NO_2S$]$^+$: *m*/*z* = 399.1000, gefunden: *m*/*z* = 399.1000.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[434]

Anmerkung: Unter Verwendung von Pd/C Typ P1093 bei 40 °C trat als Nebenprodukt



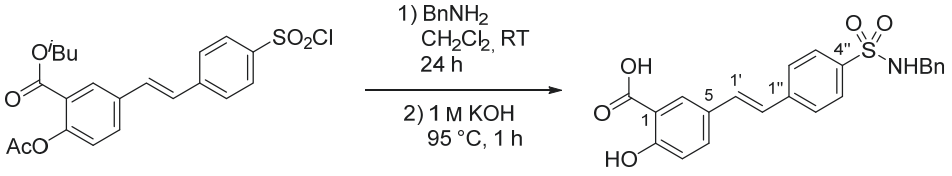
2-Hydroxy-5-[2-[4-(3,4,5,6-tetrahydropyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]ethyl]benzoesäure (**SSA10**) auf. Dieses ließ sich mittels präparativer HPLC (C18-PFP, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN = 65:35) vom Hauptprodukt abtrennen.

DC: R_f = 0.22 (EtOAc/MeOH/H_2O = 17:2:1).

ESI-MS: *m*/*z* = 403.4 (100%, [M+H]$^+$, ber. 403.1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 11.42 (s, 2H, OH), 8.86 (s, 1H, NH), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-3'',5''), 7.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-6), 7.36 (m, 3H, H-4, H-2'',6''), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-3), 3.26–3.17 (m, 2H, H-6'''), 2.90 (m, 2H, H-2'), 2.88–2.79 (m, 2H, H-1'), 2.53 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-3'''), 1.62 (app p, *J* = 3.3 Hz, 4H, H-4''', H-5''').

^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 101 MHz): 171.8 (COOH), 166.7 (C-2'''), 159.4 (C-2), 145.2 (C-1''), 141.3 (C-4''), 135.7 (C-4), 131.6 (C-5), 129.5 (C-6), 128.7 (2C, C-2'',6''), 125.8 (C-3'',5''), 116.8 (C-3), 41.5 (C-6'''), 36.7 (C-2'), 35.4 (C-1'), 28.5 (C-3'''), 20.6 (C-4'''/C-5'''), 18.6 (C-4'''/C-5''').



(*E*)-5-(4-(*N*-Benzylsulfamoyl)styryl)-2-hydroxybenzoesäure (**SSA04**). Sulfonylchlorid **222** (133 mg, 0.31 mmol, 1.0 Äq) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und Benzylamin (98 mg, 0.92 mmol, 3.0 Äq) wurde zur Lösung gegeben. Nach 24 h Rühren wurde die Mischung mit HCl (0.1 M, 3 × 5 mL), gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (5 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet und chromatographisch gereinigt

(CyH/EtOAc = 5:1). Vom Isobutylester (121 mg, 0.25 mmol, 83%) wurden 73 mg in wässriger KOH (1 M, 2 mL) 1 h bei 95 °C gerührt, dann mit HCl (1 M) angesäuert und der Niederschlag filtriert. Nach Waschen mit H_2O (2 × 5 mL) wurde aus EtOH (2 mL) umkristallisiert. Gelber Feststoff (47 mg, 0.11 mmol, 73%).

DC: R_f = 0.79 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ/ppm = 11.59 (s, 1H, COOH), 8.12 (t, J = 6.3 Hz, 1H, NH), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-6), 7.86 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H, H-4), 7.76 (s, 4H, H-2'',6'', H-3'',5''), 7.43 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H-1'), 7.35–7.18 (m, 6H, H-2', H_{arom}), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-3), 3.99 (d, J = 6.3 Hz, 2H, CH_2).

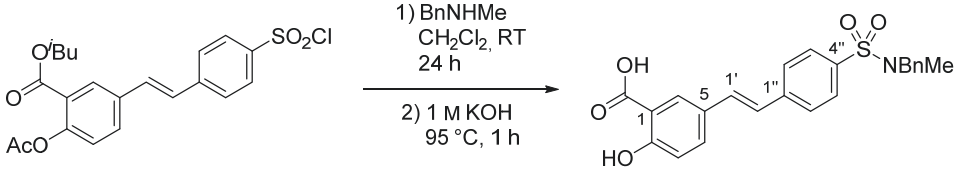
^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 101 MHz): δ/ppm = 171.6 (COOH), 161.1 (C-2), 141.1 (C-1''), 138.7 (C-4''), 137.6 (*i*-Ph-C), 133.3 (C-4), 130.3 (C-1'), 129.0 (C-6), 128.2 (2C, *m*-Ph-Cs), 127.9 (C-5), 127.5 (2C, *o*-Ph-Cs), 127.1 (*p*-Ph-C), 126.9 (2C, C-2'',6''/C-3'',5''), 126.6 (2C, C-2'',6''/C-3'',5''), 125.2 (C-2'), 117.7 (C-3), 113.2 (C-1), 46.0 (CH_2).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3248, 1658, 1447, 1303, 1209, 1148, 698, 673, 607, 591, 562.

Smb.: 252–254 °C (EtOH).

ESI-MS: m/z = 408.1 (100%, [M–H]$^-$, ber. 408.1).

ESI-HRMS: Ber. für [$C_{22}H_{18}NO_5S$]$^-$: m/z = 408.0911, gefunden: m/z = 408.0900.



(*E*)-5-(4-(*N*-Benzyl-*N*-methylsulfamoyl)styryl)-2-hydroxybenzoesäure (**SSA05**).
Sulfonylchlorid **222** (130 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und Benzylmethylamin (107 mg, 0.89 mmol, 3.0 Äq) wurde zur Lösung gegeben. Nach 24 h wurde die Mischung mit HCl (0.1 M, 3 × 5 mL), gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (5 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet und chromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc-Gradient). Vom Isobutylester (98 mg, 0.20 mmol, 69%) wurden 55 mg in wässriger KOH (1 M, 2 mL) 1 h bei 95 °C gerührt, dann mit HCl (1 M) angesäuert und der Niederschlag filtriert. Nach Waschen mit H_2O (2 × 5 mL) wurde getrocknet. Gelber Feststoff (39 mg, 0.09 mmol, 79%).

DC: R_f = 0.79 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

Das Produkt liegt als Mischung des *E* und *Z*-Isomers vor (75:25). Gegeben sind die Signale des *E*-Isomers.

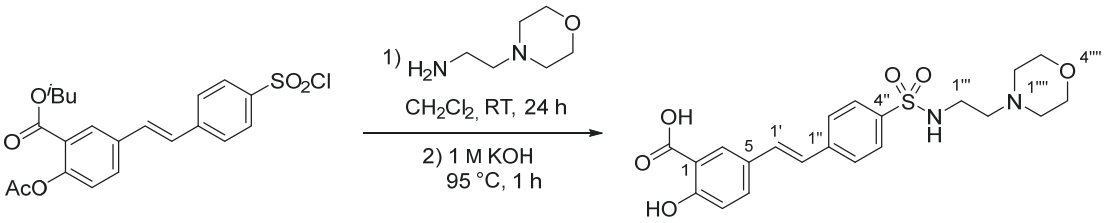
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ/ppm = 12.61 (s, 1H, COOH), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-6), 7.84 (m, 5H, H-4, H-2'',6'', H-3'',5''), 7.47 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H-1'), 7.42–7.27 (m, 5H, H_{arom}), 7.26 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H-2'), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-3), 4.14 (s, 2H, CH_2), 2.54 (s, 3H, CH_3).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (DMSO-d_6, 101 MHz): δ/ppm = 171.6 (COOH), 161.4 (C-2), 141.9 (C-1''), 136.0 (*i*-Ph-C), 134.7 (C-4''), 133.1 (C-4), 130.9 (C-1'), 129.1 (C-6), 128.5 (2C, *o*-Ph-Cs), 128.1 (2C, *m*-Ph-Cs), 127.7 (3C, C-2'',6'', C-5), 127.6 (*p*-Ph-C), 126.8 (2C, C-3'',5''), 124.8 (C-2''), 117.6 (C-3), 113.8 (C-1), 53.3 (CH_2), 34.4 (CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =1453, 1335, 1213, 1157, 768, 731, 694, 672, 605, 592, 563.

Smb.: 212–214 °C (H_2O).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{23}H_{20}NO_5S]^-$: m/z = 422.1068, gefunden: m/z = 422.1061.



(*E*)-2-Hydroxy-5-(4-(*N*-(2-morpholinoethyl)sulfamoyl)styryl)benzoesäure (**SSA06**). Sulfonylchlorid **222** (127 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äq) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und 4-(2-Aminoethyl)morpholin (113 mg, 0.87 mmol, 3.0 Äq) wurde zur Lösung gegeben. Nach 24 h wurde die Mischung mit HCl (0.1 M, 3 × 5 mL), gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (5 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet und chromatographisch gereinigt (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5). Vom Isobutylester (0.21 mmol, 105 mg, 72%) wurden 87 mg in wässriger KOH (1 M, 2 mL) 1 h bei 95 °C gerührt, dann mit HCl (1 M) angesäuert und der Niederschlag filtriert. Nach Waschen mit H_2O (2 × 5 mL) wurde getrocknet. Gelber Feststoff (48 mg, 0.11 mmol, 62%).

DC: R_f = 0.67 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

Das Produkt liegt als Mischung des *E* und *Z*-Isomers vor (52:48).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): (*E*)-Isomer δ/ppm = 7.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3'',5''), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-2'',6''), 7.16 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H, H-4), 7.02 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-1'), 6.66 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-2'), 6.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-3), 3.48 (q, *J* = 4.2 Hz, 4H, H-2'''',6''''), 2.73–2.61 (m, 2H, H-1'''), 2.26–2.15 (m, 6H, H-2''', H-3'''',5'''').

(*Z*)-Isomer δ/ppm = 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-3'',5''), 7.36 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-6), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-2'',6''), 6.79 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H, H-4), 6.35 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-1'), 6.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-3), 6.09 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H-2'), 3.48 (q, *J* = 4.2 Hz, 4H, H-2'''',6''''), 2.73–2.61 (m, 2H, H-1'''), 2.26–2.15 (m, 6H, H-2''', H-3'''',5'''').

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (DMSO-d_6, 101 MHz): (*E*)-Isomer δ/ppm = 175.7 (COOH), 170.1 (C-2), 142.8 (C-4''), 139.4 (C-1''), 131.3 (C-1'), 131.0 (C-6), 128.2 (C-4), 126.6 (2C, C-3'',5''), 126.5 (C-1), 124.6 (2C, C-2'',6''), 122.2 (C-3), 118.9 (C-2'), 118.6 (C-5), 65.6 (2C, C-3'''',5''''), 59.9 ($NHCH_2\underline{C}H_2$), 52.9 (2C, C-2'''',6''''), 41.8 ($NHCH_2$).

(*Z*)-Isomer δ/ppm = 175.7 (COOH), 169.1 (C-2), 143.5 (C-4''), 139.6 (C-1''), 133.6 (C-6), 132.4 (C-1'), 129.5 (C-4), 127.7 (2C, C-2'',6''), 126.3 (C-1), 126.0 (2C, C-3'',5''), 121.6 (C-2'),

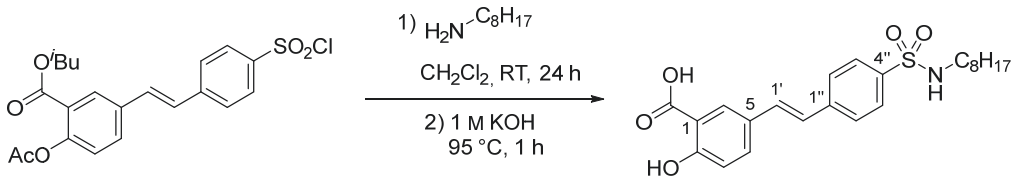
121.1 (C-3), 117.8 (C-5), 65.6 (2C, C-3'''',5''''), 59.8 ($NHCH_2\underline{C}H_2$), 52.9 (2C, C-2'''',6''''), 41.8 ($NHCH_2$).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =1587, 1371, 1338, 1266, 1158, 1103, 840, 676, 610, 598, 581, 464.

Smb.: 277–283 °C (H_2O).

ESI-MS: m/z = 431.1 (100%, $[M-H]^-$, ber. 431.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{21}H_{23}N_2O_6S]^+$: m/z = 431.1282, gefunden: m/z = 431.1269.



(*E*)-2-Hydroxy-5-(4-(*N*-octylsulfamoyl)styryl)benzoesäure (**SSA07**). Sulfonylchlorid **222** (129 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äq) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und Octylamin (112 mg, 0.78 mmol, 3.0 Äq) wurde zur Lösung gegeben. Nach 24 h wurde die Mischung mit HCl (0.1 M, 3 × 5 mL), gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (5 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet und chromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc-Gradient). Vom Isobutylester (0.20 mmol, 106 mg, 69%) wurden 90 mg in wässriger KOH (1 M, 2 mL) 1 h bei 95 °C gerührt, dann mit HCl (1 M) angesäuert und der Niederschlag filtriert. Nach Waschen mit H_2O (2 × 5 mL) wurde getrocknet. Gelber Feststoff (52 mg, 0.12 mmol, 64%).

DC: R_f = 0.79 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

Das Produkt liegt als Mischung des *E* und *Z*-Isomers vor (93:7). Gegeben sind die Signale des *E*-Isomers.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ/ppm = 11.50 (s, 2H, COOH, OH), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-6), 7.85 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H, H-4), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-2'',6''), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-3'',5''), 7.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 7.46–7.37 (m, 1H, H-H-1'), 7.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H-2'), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-3), 2.73 (q, J = 6.7 Hz, 2H, $NHC\underline{H}_2$), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $NHCH_2C\underline{H}_2$), 1.27–1.12 (m, 10H, H_{alkyl}), 0.81 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3).

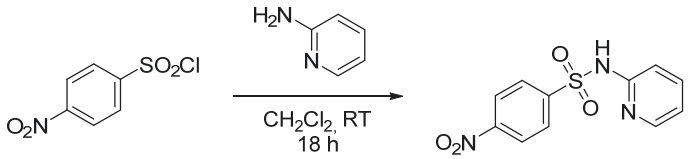
^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 101 MHz): δ/ppm = 171.6 (COOH), 161.0 (C-2), 141.0 (C-1''), 138.7 (C-4''), 133.3 (C-4), 130.2 (C-1'), 129.0 (C-6), 127.9 (C-5), 126.9 (2C, C-3'',5''), 126.6 (2C, C-2'',6''), 125.2 (C-2'), 117.7 (C-3), 113.2 (C-1), 42.4 ($NHCH_2$), 31.1 ($\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 28.8 ($NHCH_2\underline{C}H_2$), 28.5 (CH_2), 28.4 (CH_2), 25.9 ($NHCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 22.0 ($\underline{C}H_2CH_3$), 13.9 ($CH_3$).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3261, 2923, 2853, 1672, 1450, 1321, 1299, 1209, 1154, 717, 677, 604, 571.

Smb.: 197–203 °C (H_2O).

ESI-MS: m/z = 430.2 (100%, $[M-H]^-$, ber. 430.2).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{23}H_{28}NO_5S]^-$: m/z = 430.1694, gefunden: m/z = 430.1681.



4-Nitro-*N*-(pyridin-2-yl)benzensulfonamid (**227**). *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid (200 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq) und 2-Aminopyridin (250 mg, 2.7 mmol, 3.0 Äq) wurden in CH_2Cl_2 (5 mL) 18 h gerührt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Das Lösungmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit HCl (1 M, 3 mL) suspendiert, dann abgesaugt und mit Wasser (5 mL), EtOH (3 mL) und CH_2Cl_2 (3 mL) gewaschen. Farbloser Feststoff (214 mg, 0.77 mmol, 85%).

DC: R_f = 0.72 (EtOAc/MeOH/H_2O = 17:2:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.34 (app d, J = 8.9 Hz, 2H, H-2,6/H-3,5), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-2,6/H-3,5), 7.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H-6'), 7.87–7.77 (m, 2H, H-4'), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-3'), 6.86 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H-5').

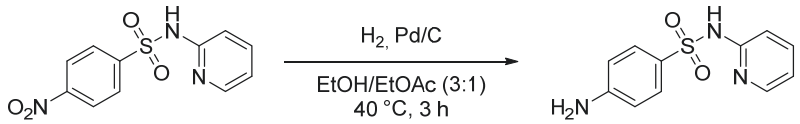
^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 154.1 (C-2'), 149.0, 148.6, 142.5 (C-4'), 139.8 (C-6'), 127.6 (2C), 126.8, 124.2 (2C), 123.3, 115.1 (C-3'), 114.0 (C-5').

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3110, 2817, 2703, 1523, 1352, 1286, 1149, 769, 610, 566.

Smb.: >165 °C Zersetzung.

ESI-MS: m/z = 280.0 (100%, $[M+H]^+$, ber. 280.0).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{11}H_{10}N_3O_4S]^+$: m/z = 280.0387, gefunden: m/z = 280.0387.



4-Amino-*N*-(pyridin-2-yl)benzensulfonamid (**228**). Nitrosulfonamid **227** (159 mg, 0.57 mmol) wurde in EtOH/EtOAc (3:1, 20 mL) suspendiert. Dazu wurde Pd/C (20 mg, Typ P1070) gegeben, die Atmosphäre gegen Wasserstoff ausgetauscht und bei 40 °C 3 h gerührt. Der Katalysator wurde über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum enfernt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH (8 mL) umkristallisiert und nach Kühlen auf 0 °C abgesaugt. Beiger Feststoff (81 mg, 0.32 mmol, 57%).

DC: R_f = 0.70 (EtOAc/MeOH/H_2O = 17:2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 10.94 (s, 1H, SO_2NH), 8.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-6'), 7.69–7.60 (m, 1H, H-4'), 7.51 (app d, J = 8.7 Hz, 2H, H-2,6), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-3'), 6.94–6.84 (m, 1H, H-5'), 6.54 (app d, J = 8.8 Hz, 2H, H-3,5), 5.95 (s, 2H, NH_2).

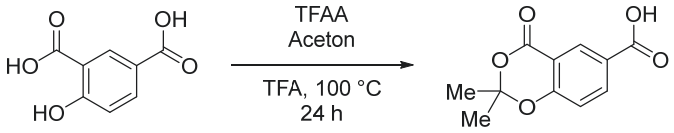
^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 152.7 (C-4), 152.2 (C-2'), 146.2 (C-6'), 138.6 (C-4'), 128.8 (C-2, 6), 125.6 (C-1), 117.0 (C-5'), 112.3 (C-3, 5), 112.0 (C-3').

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3354, 2815, 2759, 1596, 1127, 1078, 768, 676, 566, 550, 500.

Smb.: 176.5–178.0 °C unter Zersetzung.

ESI-MS: m/z = 250.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 250.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{11}H_{12}N_3O_2S]^+$: m/z = 250.0645, gefunden: m/z = 250.0648.



2,2-Dimethyl-4-oxo-4*H*-1,3-benzodioxin-6-carbonsäure (**230**). Modifiziert nach Yoshino *et al.*[435] 4-Hydroxyisophthalsäure (1.0 g, 5.5 mmol, 1.0 Äq) und Aceton (2 mL, 27.3 mmol, 5 Äq) wurden in TFA (6 mL) suspendiert und Trifluoressigsäureanhydrid (2 mL) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 24 h auf 100 °C erwärmt und nach dem Abkühlen mit NaOH (3 M, 30 mL) versetzt und dann mit H_2SO_4 (1 M) auf pH 1 gebracht. Es wurde mit EtOAc (50 mL) extrahiert, mit H_2O (20 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und in Et_2O (20 mL) und EtOAc (6 mL) refluxiert. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde abgesaugt (646 mg). Das Filtrat wurde im Vakuum verdampft, erneut mit Et_2O (10 mL) refluxiert und nach Abkühlen abgesaugt (133 mg). Beide Fraktionen wurden vereint. Beiger Feststoff (779 mg, 3.51 mmol, 64%).

DC: R_f = 0.25 (EtOAc).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 13.26 (s, 1H, OH), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 8.19 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H, H-7), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-8), 1.72 (s, 6H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 165.7 (COOH), 159.5 (COOR), 158.5 (C-8a), 137.5 (C-7), 130.6 (C-5), 125.5 (C-6), 117.8 (C-8), 112.7 (C-4a), 107.1 (C-2), 25.2 (CH_3).

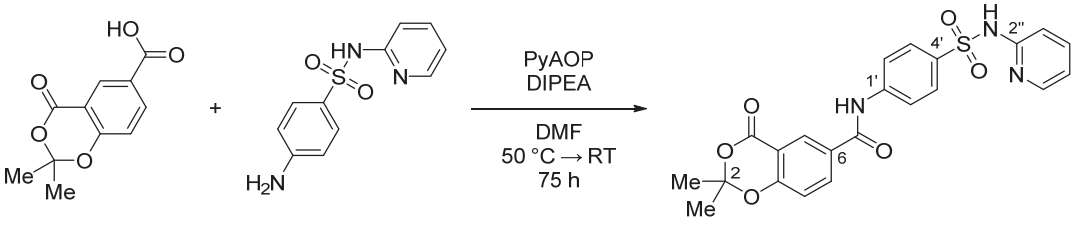
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =2827, 2544 br, 1741, 1684, 1616, 1277, 1250, 1197, 1132, 928, 848, 768.

Smb.: 226.8–228.5 °C unter Zersetzung (Lit.: 228 °C).[436]

ESI-MS: m/z = 221.1 (100%, $[M-K]^-$, ber. 221.0).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{11}H_9O_5]^-$: m/z = 221.0455, gefunden: m/z = 221.0451.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[437]



2,2-Dimethyl-4-oxo-*N*-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]-4*H*-1,3-benzodioxin-6-carboxamid (**231**). Unter N_2 wurden Carbonsäure **230** (40 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq) und PyAOP (104 mg, 0.20 mmol, 1.1 Äq) in DMF (1 mL) gelöst. Nach Zugabe von DIPEA (68 µL, 0.40 mmol, 2 Äq) wurde 5 min gerührt und dann Amin **228** (50 mg, 0.20 mmol, 1.1 Äq) zugegeben. Es wurde 45 min bei Raumtemperatur, dann 3 h bei 50 °C und dann erneut 72 h

bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen wurden Zitronensäurelösung (10%, 5 mL), H_2O (10 mL) und EtOAc (6 mL) zugegeben und 1 h gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die Suspension mit Zitronensäurelösung (10%, 3 mL), gesättigter $NaHCO_3$-Lösung (3 ml) und H_2O (3 mL) gewaschen. Es wurde abgesaugt und mit EtOAc gewaschen (2 × 2 mL). Beiger Feststoff (40 mg, 88 µmol, 49%).

DC: R_f = 0.82 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ/ppm = 11.85 (s, 1H, SO_2NH), 10.70 (s, 1H, CONH), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-5), 8.27 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H, H-7), 8.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H, H-6''), 7.93 (app d, J = 8.9 Hz, 2H, H-2',6'), 7.87 (app d, J = 8.9 Hz, 2H, H-3',5'), 7.72 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.8 Hz, 1H, H-4''), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-8), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-3''), 6.87 (t, J = 6.2 Hz, 1H, H-5''), 1.74 (s, 6H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 101 MHz): δ/ppm = 164.0 (CONH), 159.7 (COO), 157.9 (C-8a), 152.9 (C-2''), 142.3 (C-1'), 140.2 (C-4''), 136.6 (C-7), 136.1 (C-4'), 129.0 (C-5), 128.9 (C-6), 127.6 (C-3',5'), 119.8 (C-2',6'), 117.6 (C-8), 115.7 (C-5''), 113.5 (C-3''), 112.5 (C-4a), 107.0 (C-2), 25.2 (CH_3).

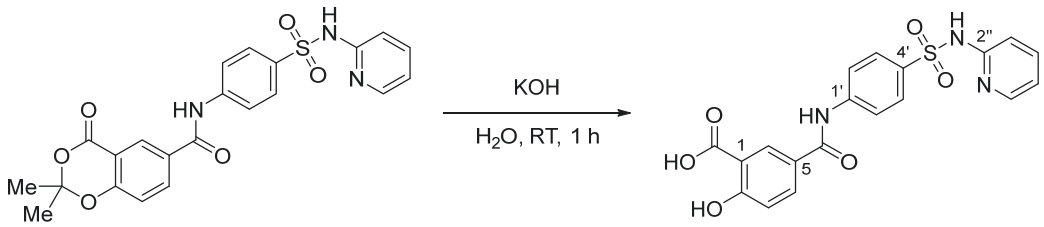
Der C-6''-Kohlenstoff konnte nicht detektiert werden. Die ^{13}C-Signale des Pyridinrings sind stark verbreitert.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =3327, 2997, 2816, 1595, 1380, 1271, 1135, 1086, 783, 588, 565.

Smb.: >266 °C unter Zersetzung und Gasentwicklung.

ESI-MS: m/z = 454.1 (100%, [M+H]$^+$, ber. 454.1).

ESI-HRMS: Ber. für [$C_{20}H_{20}N_3O_6S$]$^+$: m/z = 454.1067, gefunden: m/z = 454.1062.



2-Hydroxy-5-[[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]carbamoyl]benzoesäure (**SSA09**).
Benzodioxin **231** (40 mg, 88 µmol, 1.0 Äq) wurde in KOH (25 mg, 0.44 µmol, 5.0 Äq), gelöst in H_2O (2 mL), gegeben. Es wurde 1 h gerührt und dann mit HCl (1 M) auf pH 1 gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Farbloser Feststoff (28 mg, 68 µmol, 77%).

DC: R_f = 0.60 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ/ppm = 11.96 (s, 3H, OH, COOH, SO_2NH), 10.54 (s, 1H, CONH), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-6), 8.12 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H-4), 8.02 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.95–7.89 (m, 2H, H-2',6'), 7.88–7.81 (m, 2H, H-3',5'), 7.71 (ddd, J = 8.9, 7.2, 1.9 Hz, 1H, H-4''), 7.15 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H, H-3''), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-3), 6.87 (ddd, J = 6.8, 5.4, 1.0 Hz, 1H, H-5'').

^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 101 MHz): δ/ppm = 171.3 (COOH), 164.5 (CONH), 163.7 (C-2), 152.9 (C-2''), 143.7 (C-6''), 142.6 (C-1'), 140.1 (C-4''), 135.8 (C-4'), 134.9 (C-4), 130.6 (C-6),

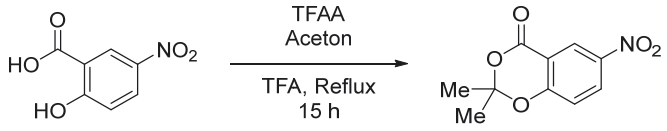
127.5 (2C, C-3',5'), 125.1 (C-5), 119.7 (C-2',6'), 117.2 (C-3), 115.7 (C-5''), 113.4 (C-3''), 112.9 (C-1).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3304, 3030, 2825, 1632, 1339, 1130, 1083, 636, 625, 563.

Smb.: >260 °C unter Zersetzung und Gasentwicklung.

ESI-MS: m/z = 412.1 (100%, [M–H]$^-$, ber. 412.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{19}H_{16}N_3O_6S]^+$: m/z = 414.0754, gefunden: m/z = 414.0751.



2,2-Dimethyl-6-nitro-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on (**233**). Modifiziert nach Yoshino *et al.*[435] 5-Nitrosalicylsäure (1.0 g, 5.5 mmol, 1.0 Äq) und Aceton (2 mL, 27.3 mmol, 5 Äq) wurden in TFA (6 mL) suspendiert und Trifluoressigsäureanhydrid (2 mL) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 15 h bei 105 °C refluxiert, nach dem Abkühlen mit NaOH (3 M) auf pH 8 eingestellt und dann mit EtOAc (3 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und mit Na_2SO_4 getrocknet, dann mit Aktivkohle versetzt und nach 5 min Rühren filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Brauner Feststoff (1.2 g, 5.5 mmol, quant).

DC: R_f = 0.60 (CyH/EtOAc = 2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400 MHz): δ/ppm = 8.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H-5), 8.48 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H, H-7), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-8), 1.75 (s, 6H, CH_3).

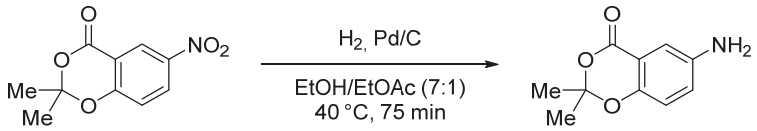
^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d$_6$, 101 MHz): δ/ppm = 159.7 (COOH), 158.6 (C-2), 142.3 (C-6), 131.6 (C-7), 124.9 (C-5), 119.0 (C-8), 112.9 (C-4a), 107.9 (C-2), 25.2 (2C, CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3410, 3105, 2991, 1741, 1676, 1619, 1282, 1194, 1125, 846, 746.

Smb.: 87.2–89.3 °C (EtOAc, Lit.: 94 °C).[436]

EI-MS: m/z = 223.0 (9%, [M]$^+$, ber. 223.0) 165.0 (100%, [M-OC(CH$_3$)$_2$]$^+$, ber. 165.0).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[438]



6-Amino-2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on (**234**). Acetonid **233** (1.1 g, 4.92 mmol) wurde in EtOH (35 mL) und EtOAc (5 mL) gelöst. Nach Zugabe von Pd/C (50 mg, Typ P1070) wurde die Atmosphäre gegen Wasserstoff ausgetauscht und bei 40 °C 75 min hydriert. Der Katalysator wurde über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc = 5:1 bis 1:1). Hellgelber Feststoff (662 mg, 3.43 mmol, 70%).

DC: R_f = 0.23 (CyH/EtOAc = 2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 7.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-5), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H, H-7), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-8), 5.16 (s, 2H, NH_2), 1.62 (s, 6H, CH_3).

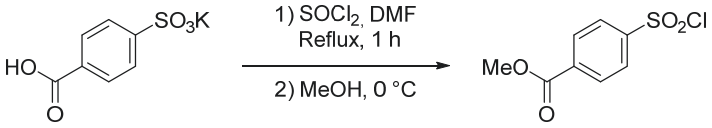
^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 160.8 (COO), 146.1 (C-4a), 144.3 (C-6), 122.9 (C-7), 117.5 (C-8), 113.4 (C-4), 111.6 (C-5), 105.7 (C-2), 25.1 (2C, CH_3).

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3469, 3371, 3241, 2990, 1711, 1497, 1324, 1275, 1200, 1049.

Smb.: 161.1–162.7 °C (EtOAc, Lit.: 161 °C).[436]

ESI-MS: m/z = 194.1 (100%, [M+H]$^+$, ber. 194.1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[438]

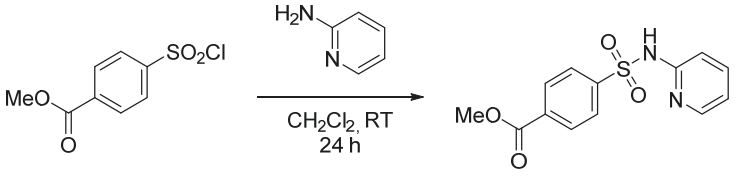


Methyl-4-(chlorsulfonyl)benzoat (**236**). Kalium-4-carboxybenzensulfonat (1 g, 4.16 mmol, 1.0 Äq) wurde in Thionylchlorid (10 mL) und DMF (50 µL) 1 h refluxiert. Verbliebendes Thionylchlorid wurde abdestilliert und der Rückstand im Eis/Kochsalz-Bad auf −10 °C abgekühlt. Dann wurde eiskaltes MeOH (9 mL) zugegeben und 10 min gerührt. Nach Zugabe von Eiswasser (10 mL) wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Farbloser Feststoff (860 mg, 3.66 mmol, 88%). Reinheit nach NMR 95%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ/ppm = 8.32–8.24 (m, 2H, H-2,6), 8.15–8.08 (m, 2H, H-3,5), 3.99 (s, 3H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ/ppm = 164.9 (COO), 147.4 (C-4), 136.0 (C-1), 130.8 (C-2,6), 127.1 (C-3,5), 53.0 (CH_3).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[439]



Methyl-4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)benzoat (**237**). Sulfonylchlorid **236** (250 mg, 1.07 mmol, 1.0 Äq) und 2-Aminopyridin (300 mg, 3.20 mg, 3.0 Äq) wurden in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit HCl (1 M, 10 mL), dann mit NaCl/$NaHCO_3$-Lösung (10 mL) gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Farbloser Feststoff (294 mg, 1.01 mmol, 94%).

DC: R_f = 0.60 (EtOAc).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 12.67 (s, 1H, NH), 8.13–8.04 (m, 2H, H-2,6), 8.02–7.90 (m, 3H, H-3,5, H-6'), 7.77 (ddd, J = 8.9, 7.1, 1.9 Hz, 1H, H-4'), 7.21 (dt, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H, H-3'), 6.85 (ddd, J = 7.1, 5.8, 1.0 Hz, 1H, H-5'), 3.86 (s, 3H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 165.2 (COO), 153.8 (C-2'), 146.7 (C-4), 141.7 (C-4'), 132.2 (C-1), 129.7 (C-2,6), 126.7 (C-3,5), 114.7 (C-3'), 114.2 (C-5'), 52.5 (CH_3).

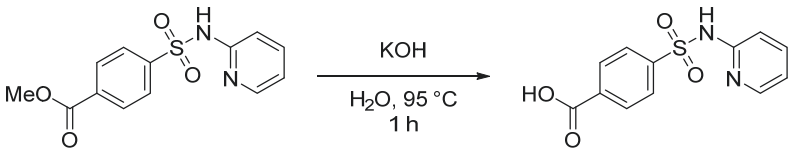
IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3031, 2813, 2760, 1270, 1105, 1087, 777, 762, 606, 566.

Smb.: 216.2–219.0 °C (CH_2Cl_2).

ESI-MS: m/z = 293.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 293.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{12}H_9N_2NaO_3S]^+$: m/z = 315.0410, gefunden: m/z = 315.0405.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[440]



4-(Pyridin-2-ylsulfamoyl)benzoesäure (**238**). Methylester **237** (221 mg, 0.76 mmol, 1.0 Äq) wurde mit KOH (250 mg, 4.5 mmol, 6 Äq) in H_2O (5 mL) 1 h bei 95 °C gerührt. Mit HCl (1 M) wurde auf pH 1 eingestellt, der Niederschlag abgesaugt und mit H_2O (2 × 2 mL) und MeOH (2 mL) gewaschen. Farbloser Feststoff (185 mg, 0.66 mmol, 87%).

DC: R_f = 0.49 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 12.98 (s, 2H, COOH, NH), 8.06 (app d, J = 8.3 Hz, 2H, H-2,6), 8.01–7.88 (m, 3H, H-3,5, H-6'), 7.76 (ddd, J = 8.9, 7.1, 1.9 Hz, 1H, H-4'), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-3'), 6.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H-5').

^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 166.2 (COOH), 153.7 (C-2'), 146.2 (C-4), 141.5 (C-4'), 141.2 (C-6'), 133.5 (C-1), 129.8 (2C, C-2,6), 126.5 (2C, C-3,5), 114.6 (C-3'), 114.5 (C-5').

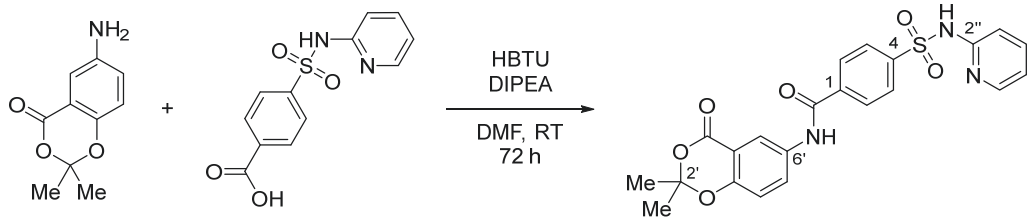
IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =2816, 2690, 1690, 1286, 1148, 943, 767, 716, 612, 601, 562.

Smb.: 272.8–274.2 °C (H_2O, Lit.: 269–270 °C).[440]

ESI-MS: m/z = 277.0 (100%, $[M-H]^-$, ber. 277.0).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{12}H_{11}N_2O_4S]^+$: m/z = 279.0434, gefunden: m/z = 279.0429.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[440]



***N*-(2,2-Dimethyl-4-oxo-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-4-(pyridin-2-ylsulfamoyl) benzamid** (**231a**). Unter N_2 wurden Amin **232** (66 mg, 0.34 mmol, 1.2 Äq) und Säure **238** (80 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äq) in trockenem DMF (2 mL) gelöst und HBTU (163 mg, 0.43 mmol, 1.5 Äq) und DIPEA (59 µL, 0.34 mmol, 1.2 Äq) wurden zugegeben. Es wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt und die Suspension mit EtOAc (20 mL) und Zitronensäurelösung (10%, 10 mL) verdünnt. Es wurde abgesaugt und mit H_2O (3 × 2 mL), EtOH (2 mL) und EtOAc (2 mL) gewaschen. Farbloser Feststoff (117 mg, 0.26 mmol, 89%).

DC: R_f = 0.82 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ/ppm = 12.52 (s, 1H, SO_2NH), 10.57 (s, 1H, CONH), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-5'), 8.11–7.96 (m, 6H, H-2,6, H-3,5, H-7', H-6''), 7.77 (ddd, J = 8.8, 7.4, 1.7 Hz, 1H, H-4''), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-3''), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-8), 6.86 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H-5''), 1.69 (s, 6H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ/ppm = 164.5 (CONH), 160.1 (COO), 153.6 (C-2''), 151.5 (C-2'), 145.1 (C-4), 141.4 (C-4''), 137.5 (C-1), 134.0 (C-6'), 129.1 (C-7'), 128.2 (2C, C-2,6), 126.4 (2C, C-3,5), 119.8 (C-5'), 117.6 (C-8'), 114.4 (2C, C-3'', C-5''), 112.8 (C-4a'), 106.4 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 25.2 (CH_3).

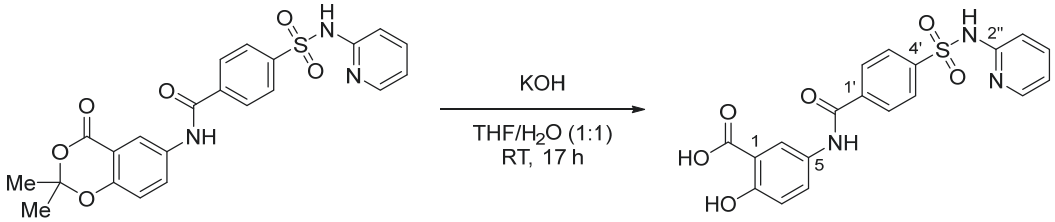
Der C-6''-Kohlenstoff konnte nicht detektiert werden.

IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3358, 2821, 2762, 1724, 1281, 1142, 1084, 792, 648, 611, 564.

Smb.: >274 °C Zersetzung.

ESI-MS: m/z = 452.1 (100%, $[M–H]^-$, ber. 452.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{22}H_{20}N_3O_6S]^+$: m/z = 455.1067, gefunden: m/z = 454.1060.



2-Hydroxy-5-[[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)benzoyl]amino]benzoesäure (**SSA08**). KOH (62 mg, 1.1 mmol, 10.0 Äq) wurde in H_2O (2 mL) und THF (2 mL) gelöst und Acetonid **231a** (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq) wurde zugegeben. Es wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das zweiphasige Gemisch wurde mit HCl (1 M) auf pH 2 gebracht, THF im Vakuum verdampft und auf 4 °C gekühlt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit H_2O (2 × 5 mL) und EtOH (2 mL) gewaschen. Farbloser Feststoff (41 mg, 0.10 mmol, 90%).

DC: R_f = 0.60 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ/ppm = 13.03 (s, 2H, OH/SO_2NH), 11.11 (s, 1H, OH/SO_2NH), 10.38 (s, 1H, CONH), 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-2), 8.05 (app d, J = 8.3 Hz, 2H, H-2',6'), 7.99 (app d, J = 8.4 Hz, 3H, H-3',5', H-6''), 7.85 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H-4), 7.76 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H-4''), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-3''), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-3), 6.86 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H-5'').

^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6, 101 MHz): δ/ppm = 171.6 (COOH), 164.2 (CONH), 157.5 (C-2), 153.5 (C-2''), 144.8 (C-4'), 141.3 (C-4''), 137.7 (C-1'), 130.5 (C-5), 128.5 (C-4), 128.2 (C-2',6'), 126.4 (C-3',5'), 121.7 (C-6), 117.1 (C-3), 114.4 (C-3'', C-5''), 112.4 (C-1).

Der C-6''-Kohlenstoff konnte nicht detektiert werden. Das enthaltene THF konnte auch durch mehrstündiges Trocknen im Hockvakuum nicht entfernt werden.

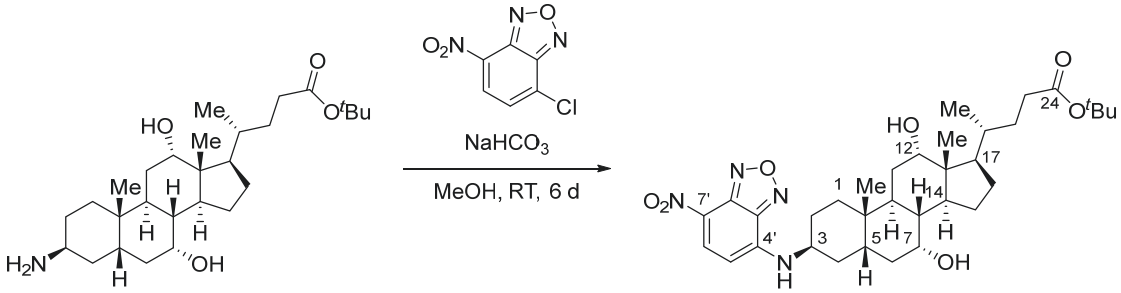
IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] =3047, 2825, 1631, 1268, 1136, 1079, 771, 609, 573, 556.

Smb.: >256 °C unter Zersetzung und Gasentwicklung.

ESI-MS: m/z = 412.0 (100%, [M–H]$^-$, ber. 412.0).

ESI-HRMS: Ber. für [$C_{19}H_{16}N_3O_6S$]$^+$: m/z = 414.0754, gefunden: m/z = 414.0745.

3.2.4 Farbstoffe & Linker



(3β,5β,7α,12α)-7,12-Dihydroxy-3-[(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)amino]cholan-24-carbonsäure-^{t}butylester (**217**). (3β)-Aminocholsäure-^{t}butylester (202 mg, 0.44 mmol, 1.0 Äq) und $NaHCO_3$ (55 mg, 0.65 mmol, 1.5 Äq) wurden in trockenem MeOH (8 mL) unter Stickstoff suspendiert und 4-Chlor-7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol (130 mg, 0.65 mmol, 1.5 Äq) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 6 d gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand in Wasser (20 mL) und EtOAc (20 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 1:1) lieferte das Produkt als oranger Feststoff (137 mg, 0.22 mmol, 50%).

DC: R_f = 0.16 (CyH/EtOAc = 1:1).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 8.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.07–3.98 (m, 2H), 3.91 (q, J = 3.3 Hz, 1H), 2.82 (td, J = 14.4, 4.0 Hz, 1H), 2.35–2.20 (m, 2H), 2.21–2.09 (m, 1H), 2.09–2.01 (m, 1H), 2.00–1.84 (m, 3H), 1.84–1.69 (m), 1.70–1.53 (m), 1.52 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 1.48 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.42–1.11 (m), 1.01 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H).

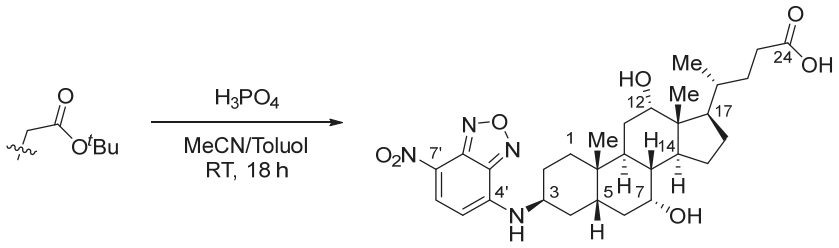
$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 173.6, 144.5, 144.0, 142.9, 136.6, 133.9, 123.6, 103.9, 98.9, 80.1, 72.8, 68.2, 57.8, 49.7, 47.4, 46.6, 42.0, 39.6, 37.2, 35.2, 35.0, 33.8, 32.5, 32.5, 30.9, 28.5, 28.1, 27.4, 26.3, 23.9, 23.1, 17.4, 12.6.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3414, 2927, 2868, 1573, 1552, 1451, 1366, 1334, 1306, 1269, 1156.

Smb.: 162.2–164.0 °C (Heptan).

ESI-MS: m/z = 649.4 (100%, $[M+Na]^+$, ber. 649.4).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{34}H_{50}N_4NaO_7]^+$: m/z = 649.3572, gefunden: m/z = 649.3562.



(3β,5β,7α,12α)-7,12-Dihydroxy-3-[(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)amino]cholan-24-carbonsäure (**NBDChA**). *tert*-Butylester **217** (125 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq) wurde in Acetonitril (2 mL) und Toluol (2 mL) gelöst und H_3PO_4 (85%, 2 mL) wurde zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 18 h gerührt und nach Zugabe von H_2O (20 mL) mit EtOAc (20 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand chromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH = 25:1 + 0.1% AcOH). Oranger Feststoff (99 mg, 0.17 mmol, 85%).

Kristalle wurden durch Lösen in EtOH (10 mM) und Stehenlassen über mehrere Tage bei 4 °C erhalten.

DC: R_f = 0.12 (EA/MeOH = 25:1).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$/MeOH = 1:1): δ/ppm = 8.50 (d, J = 6.4 Hz 1H, H-6'), 6.32 (s, 1H, H-5'), 4.07 (s, 1H,H-3), 3.98 (t, J = 3.1 Hz, 1H, H-12), 3.83 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 2.77 (td, J = 14.7, 3.5 Hz, 1H), 2.35 (ddd, J = 15.2, 10.1, 5.1 Hz, 1H, H-23$_a$), 2.27 (td, J = 11.7, 6.1 Hz, 1H, H-9), 2.21 (ddd, J = 15.7, 9.7, 6.6 Hz, 1H, H-23$_b$), 2.04–1.69 (m, 10H), 1.69–1.64 (m, 1H), 1.65–1.53 (m, 3H, H-8, H-11$_a$, H-11$_a$), 1.48 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.46–1.39 (m, 1H, H-20), 1.40–1.23 (m, 5H), 1.12 (qd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H, H-15$_a$), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H, Me-21), 1.00 (s, 3H, Me-19), 0.71 (s, 3H, Me-18).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$/MeOH = 1:1): δ/ppm = 178.0 (C-24), 145.5 (m), 145.1 (C-4'), 138.2 (C-6'), 123.0, 117.7, 100.3 (C-5'), 73.6 (C-12), 68.7 (C-7), 51.0 (C-3), 47.7, 47.2, 42.5 (C-14), 40.4 (C-8), 38.0 (C-5), 36.3 (C-20), 35.9, 34.9, 33.1, 31.9, 31.8, 31.8, 29.3 (C-11), 28.4 (C-16), 27.2 (C-9), 24.2, 23.9 (C-15), 23.3 (CH_3-19), 17.5 (CH_3-21), 13.0 (CH_3-18).

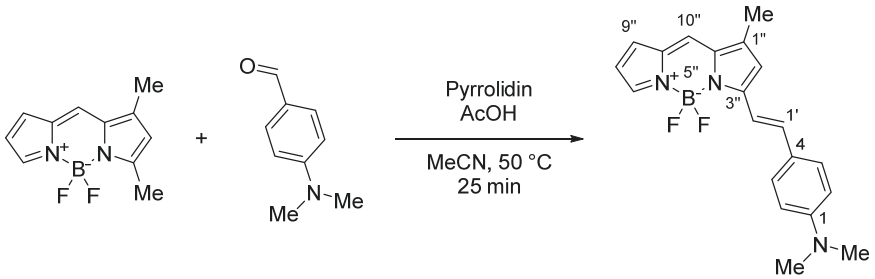
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3415, 2939, 2869, 1711, 1621, 1574, 1449, 1305, 1263.

Smb.: >265 °C Zersetzung (MeOH/EtOAc, Lit.: 180 °C).[441]

ESI-MS: m/z = 569.3 (100%, $[M-H]^-$, ber. 569.3).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{30}H_{41}N_4O_7]^-$: m/z = 569.2975, gefunden: m/z = 569.2975.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[442]



(*E*)-4-(2-(5,5-Difluor-1-methyl-5*H*-5λ⁴,6λ⁴-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-3-yl)vinyl)-*N*,*N*-dimethylanilin (**4DM-BODIPY**). 5,5-Difluor-1-methyl-5*H*-5λ⁴,6λ⁴-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin (**215**, 500 mg, 2.3 mmol, 1.0 Äq) and *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (675 mg, 4.6 mmol, 2.0 Äq) wurden unter N_2 in trockenem Acetonitril (40 mL) gelöst. Dazu wurden Essigsäure (773 µL, 13.5 mmol, 6.0 Äq) und Pyrrolidin (1.12 mL, 13.5 mmol, 6.0 Äq) gegeben und die Reaktionsmischung bei 50 °C 25 min gerührt. DC zeigte vollständigen Umsatz and und das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und auf Kieselgel gezogen. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Toluol/MeCN = 200:1). Dunkelblaue, metallisch glänzende Kristalle (376 mg, 1.07 mmol, 47%).

DC: R_f = 0.20 (Toluol/MeCN = 200:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 7.59 (s, 1H, H-9''), 7.52 (app d, J = 9.0 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.44 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H-2'), 7.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-1'), 7.04 (s, 1H, H-10''), 6.82 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-7''), 6.73 (s, 1H, H-2''), 6.68 (app d, J = 9.0 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.41 (dd, J = 3.8, 2.2 Hz, 1H, H-8''), 3.05 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.28 (s, 3H, CH_3).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 160.6 (C-3''), 151.7 (C-1), 144.4 (C-1''/C-10a''), 142.0 (C-1'), 138.4 (C-1''/C-10a''), 136.3 (C-9''), 132.6 (C-9a''), 130.1 (C-3, C-5), 123.8 (C-4), 123.5 (C-7''), 120.5 (C-10''), 117.5 (C-2''), 115.3 (C-8''), 113.5 (C-2'), 111.9 (C-2, C-6), 40.2 ($N(CH_3)_2$), 11.5 ($C\underline{C}H_3$).

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 0.93 (t, J = 32.2 Hz).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = –142.80 (q (1:1:1:1), J = 32.2 Hz).

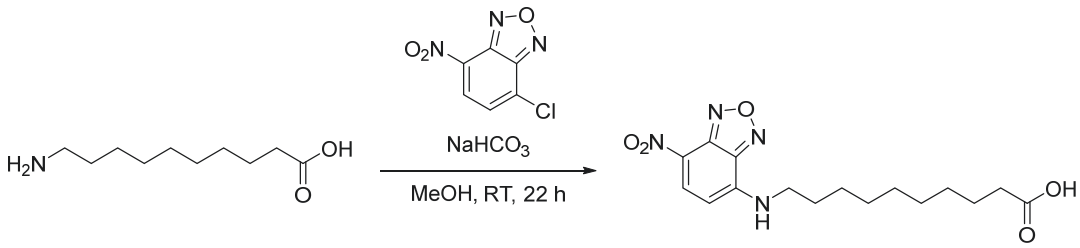
IR: $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2919, 1584, 1525, 1398, 1369, 1288, 1184, 1149, 1061, 1028.

Smb.: >220 °C ($CDCl_3$).

ESI-MS: m/z = 352.2 (100%, $[M+H]^+$, ber. 352.2).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{20}H_{21}BF_2N_3]^+$: m/z = 352.1791, gefunden: m/z = 352.1800.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[362, 443]



10-((7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-yl)amino)decansäure (**NBDC10**).
10-Aminodecansäure (230 mg, 1.23 mmol, 1.0 Äq) und $NaHCO_3$ (310 mg, 3.69 mmol, 3.0 Äq) wurden in MeOH (15 mL) suspendiert und nach Zugabe von 4-Chlor-7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol (293 mg, 1.47 mmol, 1.2 Äq) 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bis fast zur Trockne im Vakuum verdampft und zum Rückstand wurden H_2O (40 mL) und EtOAc (50 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit HCl (1 M) angesäuert und die Phasen getrennt. Es wurde erneut mit EtOAc (20 mL) extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Es wurde chromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc = 85:15 bis 50:50 + 0.1% AcOH). Oranger Feststoff (147 mg, 0.42 mmol, 34%).
Als Nebenprodukt wurde das 4-Methoxy-7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol beobachtet, welches bei der Chromatographie in Heptan oder CyH/EtOAc nicht abgetrennt werden konnte.

DC: R_f = 0.11 (Heptan/EtOAc = 3:2).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 11.98 (s, 1H, COOH), 9.57 (s, 1H, NH), 8.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-6'), 6.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-5'), 3.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-10), 2.17 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-2), 1.66 (p, J = 7.3 Hz, 2H, H-9), 1.47 (p, J = 7.0 Hz, 2H, H-3), 1.35 (p, J = 6.5 Hz, 2H, H-8), 1.32–1.26 (m, 2H, H-7), 1.27–1.21 (m, 6H, H-4,5,6).

^{13}C{^{1}H} NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 174.4 (C-1), 145.1 (C-4'), 144.4 (C-3a'), 144.1 (C-7a'), 137.9 (C-6'), 120.4 (C-7'), 99.0 (C-5'), 43.3 (C-10), 33.6 (C-2), 28.8, 28.6, 28.6, 28.5, 27.5 (C-9), 26.3 (C-8), 24.4 (C-3).

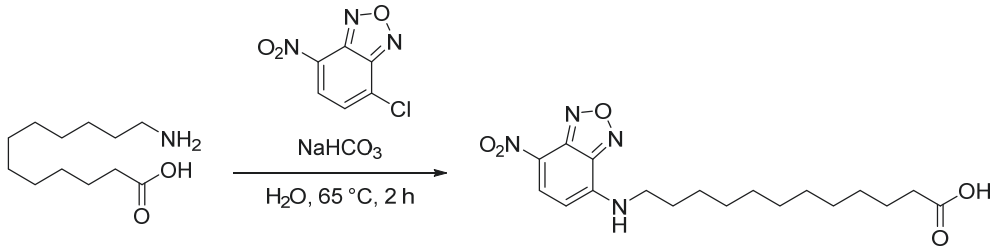
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3367, 2917, 2853, 1702, 1581, 1290, 1271, 1123, 596, 508.

Smb.: 120.5–124.5 °C (Toluol, Lit.: 121.5–128.8 °C).[124]

ESI-MS: m/z = 349.1 (100%, [M–H]$^-$, ber. 349.1).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{16}H_{22}N_4NaO_5]^+$: m/z = 373.1482, gefunden: m/z = 373.1483.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[124]



10-((7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-yl)amino)dodecansäure (**NBDC12**).
10-Aminodecansäure (427 mg, 1.98 mmol, 1.1 Äq) und $NaHCO_3$ (453 mg, 5.40 mmol, 3.0 Äq) wurden in Wasser (15 mL) suspendiert und auf 65 °C erwärmt, dann wurde 4-Chlor-7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol (360 mg, 1.80 mmol, 1.0 Äq) in Acetonitril (15 mL) über 10 min zugetropft und die Reaktionsmischung 2 h gerührt. Die Mischung wurde mit HCl (1 M) angesäuert und nach Zugabe von H_2O (10 mL) wurde mit EtOAc (40 + 10 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt auf Kieselgel gezogen. Es wurde chromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc = 1:1 + 0.1% AcOH, Isolera-System). Oranger Feststoff (466 mg, 1.23 mmol, 68%).
DC: R_f = 0.25 (CyH/EtOAc = 1:1 + 0.1% AcOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm =10.92 (s, 1H, COOH), 8.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-6'), 6.37 (s, 1H, NH), 6.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-5'), 3.49 (q, J = 6.7 Hz, 2H, H-12), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-2), 1.81 (p, J = 7.5 Hz, 2H, H-11), 1.62 (p, J = 7.3 Hz, 2H, H-3), 1.47 (p, J = 6.8 Hz, 2H, H-10), 1.42–1.21 (m, 12H, H-4,5,6,7,8,9).

^{13}C{^{1}H} NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 179.5 (COOH), 144.2, 143.9, 143.9, 136.6 (C-6'), 123.8, 98.5 (C-5'), 44.0 (C-12), 33.9 (C-2), 29.3, 29.3, 29.2, 29.1, 29.1, 28.9, 28.5 (C-11), 26.9 (C-10), 24.6 (C-3).

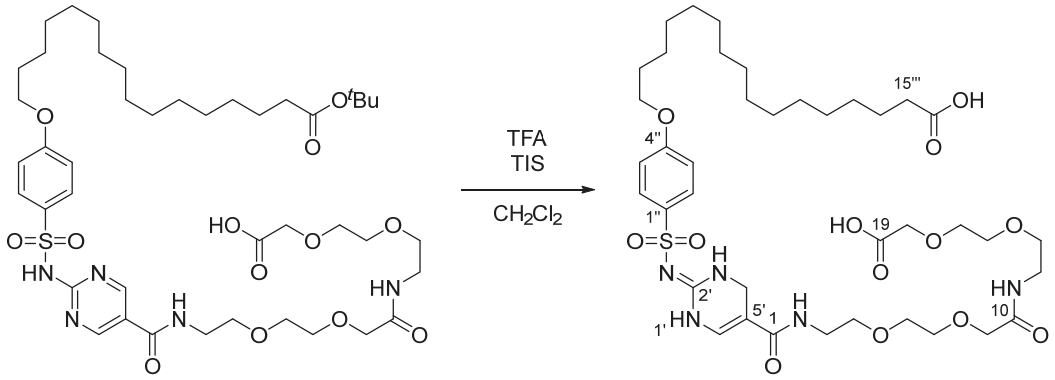
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3293, 3164, 3076, 2925, 2851, 1708, 1587, 1246, 1224, 906..

Smb.: 98.3–100.3 °C (EtOAc, Lit.: 94–96 °C).[444]

ESI-MS: m/z = 377.2 (100%, $[M-H]^-$, ber. 377.2).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{18}H_{25}N_4O_5]^-$: m/z = 377.1830, gefunden: m/z = 377.1827.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[124]



1-[2-[([4-[(15-Carboxypentadecyl)oxy]phenyl]sulfonyl)imino]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl]-1,10-dioxo-5,8,14,17-tetraoxa-2,11-diazanonadecan-19-carbonsäure (**L4**). 1-(2-((4-((16-(*tert*-butoxy)-16-oxohexadecyl)oxy)phenyl)sulfonamido)pyrimidin-5-yl)-1,10-dioxo-5,8,14,17-tetraoxa-2,11-diazanonadecan-19-carbonsäure (**239**, 19.2 mg, 21 µmol, 1.0 Äq) wurde in CH_2Cl_2 (4 mL), Triisopropylsilan (100 µL) und TFA (1 mL) gelöst und 6 h gerührt und dann über Nacht bei 6 °C belassen. Das Lösungsmittel wurde im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (H_2O/MeCN = 45:55, Macherey & Nagel Nucleodur C_{18}-PFP). Farbloses Lyophilisat (9.7 mg, 11.5 µmol, 55%).

DC: R_f = 0.27 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

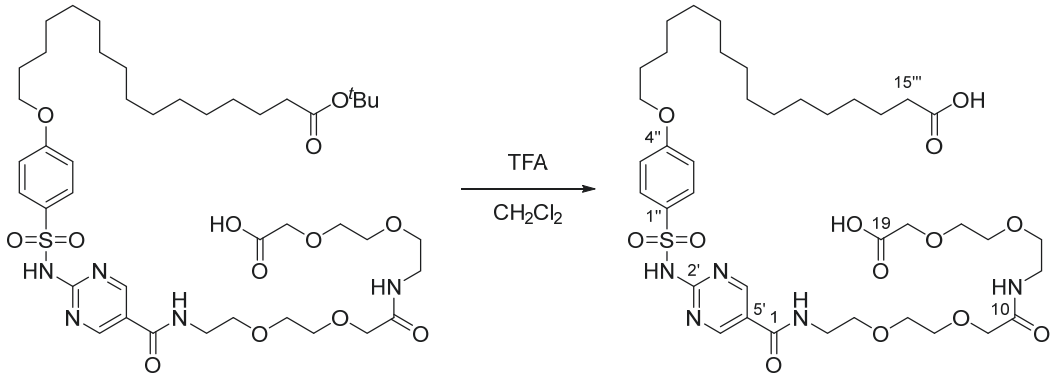
^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 12.29 (s, 2H, 2 COOH), 9.45 (dd, *J* = 5.4, 2.2 Hz, 1H, NH-1'), 7.94 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, NH-3'), 7.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH-2), 7.75–7.70 (m, 2H, H-2'',6''), 7.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, NH-11), 7.05–7.00 (m, 2H, H-3'',5''), 6.98–6.95 (m, 1H, H-6'), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-1'''), 4.01 (s, 2H, H-18), 3.95 (s, 2H, H-4'), 3.86 (s, 2H, H-9), 3.59–3.54 (m, 4H, H-7, H-16), 3.54–3.49 (m, 4H, H-6, H-15), 3.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H, H-4, H-13), 3.28–3.22 (m, 4H, H-3, H-12), 2.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-15'''), 1.70 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-2'''), 1.47 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-14'''), 1.39 (dq, *J* = 9.4, 6.8 Hz, 2H, H-3'''), 1.34–1.29 (m, 2H, H-4'''), 1.29–1.20 (m, 18H).

^{13}C{^{1}H} NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 174.5 (COOH'''), 171.6 (C-19), 169.1 (C-10), 164.0 (C-1), 160.9 (C-4''), 150.8 (C-2'), 135.4 (C-1''), 129.0 (C-6'), 127.6 (2C, C-2'',6''), 114.2 (2C, C-3'',5''), 105.3 (C-5'), 70.0, 69.8, 69.7, 69.4, 69.2, 68.9, 68.8, 67.8 (C-1'''), 67.5 (C-18), 38.5 (C-3), 37.9 (C-12), 33.6 (C-15'''), 29.0, 29.0, 28.9, 28.8, 28.7, 28.5, 28.4, 25.4 (C-3'''), 24.4 (C-14''').

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3324, 3065, 2920, 2852, 1729, 1631, 1499, 1258, 1134, 949.

ESI-MS: *m*/*z* = 842.4 (100%, $[M+H]^+$, ber. 824.4).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{39}H_{62}N_5O_{13}S]^-$: *m*/*z* = 840.4070, gefunden: *m*/*z* = 840.4064.



1-[2-[([4-[(15-Carboxypentadecyl)oxy]phenyl]sulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-1,10-dioxo-5,8,14,17-tetraoxa-2,11-diazanonadecan-19-carbonsäure (**L5**). 1-(2-((4-((16-(*tert*-butoxy)-16-oxohexadecyl)oxy)phenyl)sulfonamido)pyrimidin-5-yl)-1,10-dioxo-5,8,14,17-tetraoxa-2,11-diazanonadecan-19-carbonsäure (**239**, 17.1 mg, 19 µmol, 1.0 Äq) wurde in CH_2Cl_2 (4 mL) und TFA (1 mL) gelöst und 10 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (H_2O/MeCN = 45:55, Macherey & Nagel Nucleodur C_{18}-PFP). Farbloses Lyophilisat (6.3 mg, 7.5 µmol, 44%).
DC: R_f = 0.36 (EtOAc/MeOH/H_2O = 7:2:1).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 12.15 (s, 3H, 2 COOH, SO_2NH), 8.84 (s, 2H, H-4',6'), 8.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH-2), 7.95–7.85 (m, 2H, H-2'',6''), 7.64 (t, J = 5.9 Hz, 1H, NH-11), 7.11–7.02 (m, 2H, H-3'',5''), 4.01 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-1'''), 4.00 (s, 2H, H-18), 3.86 (s, 2H, H-9), 3.58–3.54 (m, 6H), 3.53–3.48 (m, 4H), 3.42–3.37 (m, 4H, H-3, H-13), 3.23 (q, J = 5.9 Hz, 2H, H-12), 2.17 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-15'''), 1.69 (p, J = 6.7 Hz, 2H, H-2'''), 1.47 (p, J = 7.7 Hz, 2H, H-14'''), 1.37 (td, J = 8.8, 4.9 Hz, 2H, H-3'''), 1.33–1.27 (m, 2H, H-13'''), 1.27–1.15 (m, 18H).

^{13}C{^{1}H} NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 174.5 (COOH''') , 171.6 (C-19), 169.1 (C-10), 162.8 (C-1), 162.1 (C-4''), 158.0 (C-2'), 157.5 (2C, C-4',6'), 131.1 (C-1''), 130.0 (2C, C-2'',6''), 121.6 (C-5'), 114.3 (2C, C-3'',5''), 70.0, 69.8, 69.7, 69.4, 69.3, 68.7, 68.7, 67.9 (C-1'''), 67.4 (C-18), 39.0 (C-3), 37.9 (C-12), 33.6 (C-15'''), 29.1–28.9 (m, 5C) 28.8, 28.7, 28.6, 28.5, 28.4 (C-2'''), 25.3 (C-3'''), 24.4 (C-14''').

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2925, 2854, 1736, 1659, 1595, 1496, 1372, 1243, 1022, 941.

ESI-MS: m/z = 840.4 (100%, $[M+H]^+$, ber. 840.4).

ESI-HRMS: Ber. für $[C_{39}H_{60}N_5O_{13}S]^-$: m/z = 838.3914, gefunden: m/z = 838.3907.

4 Literaturverzeichnis

[1] Creative Commons License BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ (aufgerufen am: 16.08.2023).
[2] Creative Commons License BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/ (aufgerufen am: 22.02.2023).
[3] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of organic compounds*, John Wiley & Sons, **1994**.
[4] K. Mislow, J. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319–3328.
[5] H. A. P. Favre, Warren H, *Nomenclature of Organic Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, **2014**.
[6] G. Vantomme, J. Crassous, *Chirality* **2021**, *33*, 597–601.
[7] J. Gal, *Chirality* **2008**, *20*, 5–19.
[8] C. Goedicke, H. Stegemeyer, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 937–940.
[9] W. M. Moore, D. D. Morgan, F. R. Stermitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 829–830.
[10] R. H. Martin, M. J. Marchant, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 347–349.
[11] R. H. Janke, G. Haufe, E.-U. Würthwein, J. H. Borkent, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6031–6035.
[12] S. Grimme, S. D. Peyerimhoff, *Chem. Phys.* **1996**, *204*, 411–417.
[13] H. J. Lindner, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 281–284.
[14] P. Ravat, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 3957–3967.
[15] G. P. Moss, **1996**, *68*, 2193–2222.
[16] M. Reist, B. Testa, P.-A. Carrupt, M. Jung, V. Schurig, *Chirality* **1995**, *7*, 396–400.
[17] I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, **2010**.
[18] E. Riedel, C. Janiak, *Anorganische Chemie*, De Gruyter, **2011**.
[19] P. Klán, J. Wirz, *Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice*, Wiley, **2009**.
[20] M. Mayländer, S. Chen, E. R. Lorenzo, M. R. Wasielewski, S. Richert, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7050–7058.
[21] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd ed., Springer, New York, **2006**.
[22] M. Montalti, A. Credi, L. Prodi, M. T. Gandolfi, *Handbook of Photochemistry, Vol. 3rd*, CRC Press, Boca Raton, **2006**.
[23] N. J. Turro, *J. Chem. Educ.* **1969**, *46*, 2.
[24] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
[25] M. Wakabayashi, S. Yokojima, T. Fukaminato, K.-i. Shiino, M. Irie, S. Nakamura, *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 5046–5057.
[26] M. Cei, L. Di Bari, F. Zinna, *Chirality* **2023**, *35*, 192–210.
[27] E. M. Sánchez-Carnerero, A. R. Agarrabeitia, F. Moreno, B. L. Maroto, G. Muller, M. J. Ortiz, S. de la Moya, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13488–13500.
[28] Y. Liu, Z. Ma, Z. Wang, W. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 11397–11404.
[29] G. J. Kavarnos, N. J. Turro, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 401–449.
[30] L. Flamigni, A. Barbieri, C. Sabatini, B. Ventura, F. Barigelletti, in *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds II* (Eds.: V. Balzani, S. Campagna), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2007**, pp. 143–203.
[31] O. Stern, M. Volmer, *Phys. Z.* **1919**, *20*, 183–188.
[32] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.
[33] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
[34] S. Fukuzumi, K. Ohkubo, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059–6071.
[35] Y. Yamazaki, H. Takeda, O. Ishitani, *J. Photochem. Photobiol., C* **2015**, *25*, 106–137.
[36] D. G. Whitten, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 83–90.
[37] M. Graetzel, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 376–384.
[38] K. Kalyanasundaram, M. Grätzel, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *177*, 347–414.
[39] M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887.
[40] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.
[41] J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757.
[42] L. Pitzer, J. L. Schwarz, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8285–8291.
[43] S. Sharma, J. Singh, A. Sharma, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3146–3169.
[44] B. Lipp, L. M. Kammer, M. Kücükdisli, A. Luque, J. Kühlborn, S. Pusch, G. Matulevičiūtė, D. Schollmeyer, A. Šačkus, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8965–8969.
[45] L. M. Kammer, M. Krumb, B. Spitzbarth, B. Lipp, J. Kühlborn, J. Busold, O. M. Mulina, A. O. Terentev, T. Opatz, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3318–3322.
[46] R. J. Wiles, G. A. Molander, *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 281–293.
[47] Y. Kuriyama, T. Arai, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1193–1196.
[48] R. Akaba, K. Ohshima, Y. Kawai, Y. Obuchi, A. Negishi, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 109–112.
[49] J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617–1622.

[50] S. Campagna, F. Puntoriero, F. Nastasi, G. Bergamini, V. Balzani, in *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds I* (Eds.: V. Balzani, S. Campagna), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2007**, pp. 117–214.
[51] W. C. de Souza, R. N. Lima, I. S. de Jesus, J. T. M. Correia, M. W. Paixão, *Synthesis* **2022**, *55*, 967–976.
[52] Z. Sun, H. Yang, H. Chen, F. Mao, X. Li, X. Xu, *Synlett* **2023**, *34*, 343–346.
[53] S. Liu, Y. Huang, F.-L. Qing, X.-H. Xu, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202201061.
[54] D. Liu, K. Yang, D. Fang, S.-J. Li, Y. Lan, Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202213686.
[55] D. Ding, L.-F. Fan, Z.-Y. Han, P.-S. Wang, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 210–214.
[56] S. Fukuzumi, M. Fujita, S. Noura, K. Ohkubo, T. Suenobu, Y. Araki, O. Ito, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 1857–1868.
[57] E. Baciocchi, T. Del Giacco, O. Lanzalunga, P. Mencarelli, B. Procacci, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5675–5682.
[58] R. Akaba, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 291–297.
[59] E. Alfonzo, F. S. Alfonso, A. B. Beeler, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2989–2992.
[60] A. C. Benniston, A. Harriman, P. Li, J. P. Rostron, H. J. van Ramesdonk, M. M. Groeneveld, H. Zhang, J. W. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16054–16064.
[61] K. Ohkubo, A. Fujimoto, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5368–5371.
[62] P. Natarajan, B. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2145–2161.
[63] E. H. Discekici, N. J. Treat, S. O. Poelma, K. M. Mattson, Z. M. Hudson, Y. Luo, C. J. Hawker, J. R. de Alaniz, *ChemComm* **2015**, *51*, 11705–11708.
[64] E. H. Discekici, C. W. Pester, N. J. Treat, J. Lawrence, K. M. Mattson, B. Narupai, E. P. Toumayan, Y. Luo, A. J. McGrath, P. G. Clark, J. Read de Alaniz, C. J. Hawker, *ACS Macro Lett.* **2016**, *5*, 258–262.
[65] N. J. Treat, H. Sprafke, J. W. Kramer, P. G. Clark, B. E. Barton, J. Read de Alaniz, B. P. Fors, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16096–16101.
[66] A. Juris, V. Balzani, P. Belser, A. von Zelewsky, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2175–2182.
[67] K. Kalyanasundaram, *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *46*, 159–244.
[68] R. J. Crutchley, A. B. P. Lever, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7128–7129.
[69] M. Haga, E. S. Dodsworth, G. Eryavec, P. Seymour, A. B. P. Lever, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1901–1906.
[70] M. S. Lowry, J. I. Goldsmith, J. D. Slinker, R. Rohl, R. A. Pascal, G. G. Malliaras, S. Bernhard, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5712–5719.
[71] T. Shen, Z.-G. Zhao, Q. Yu, H.-J. Xu, *J. Photochem. Photobiol., A* **1989**, *47*, 203–212.
[72] M. A. Bryden, E. Zysman-Colman, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7587–7680.
[73] Y. Wang, O. Haze, J. P. Dinnocenzo, S. Farid, R. S. Farid, I. R. Gould, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6970–6981.
[74] A. C. Benniston, A. Harriman, P. Li, J. P. Rostron, J. W. Verhoeven, *ChemComm* **2005**, 2701–2703.
[75] H. Uoyama, K. Goushi, K. Shizu, H. Nomura, C. Adachi, *Nature* **2012**, *492*, 234–238.
[76] R. Ishimatsu, S. Matsunami, K. Shizu, C. Adachi, K. Nakano, T. Imato, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 5607–5612.
[77] E. Speckmeier, T. G. Fischer, K. Zeitler, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15353–15365.
[78] Y. Du, R. M. Pearson, C.-H. Lim, S. M. Sartor, M. D. Ryan, H. Yang, N. H. Damrauer, G. M. Miyake, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10962–10968.
[79] R. M. Pearson, C.-H. Lim, B. G. McCarthy, C. B. Musgrave, G. M. Miyake, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11399–11407.
[80] I. H. Delgado, S. Pascal, A. Wallabregue, R. Duwald, C. Besnard, L. Guénée, C. Nançoz, E. Vauthey, R. C. Tovar, J. L. Lunkley, G. Muller, J. Lacour, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4685–4693.
[81] T. J. Sørensen, M. F. Nielsen, B. W. Laursen, *ChemPlusChem* **2014**, *79*, 1030–1035.
[82] L. Mei, J. M. Veleta, T. L. Gianetti, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12056–12061.
[83] J. C. Theriot, C.-H. Lim, H. Yang, M. D. Ryan, C. B. Musgrave, G. M. Miyake, *Science* **2016**, *352*, 1082–1086.
[84] D. A. Corbin, C.-H. Lim, G. M. Miyake, *Aldrichim. Acta* **2019**, *52*, 7–21.
[85] B. G. McCarthy, R. M. Pearson, C.-H. Lim, S. M. Sartor, N. H. Damrauer, G. M. Miyake, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5088–5101.
[86] H. Wang, N. T. Jui, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 163–166.
[87] J. Wang, Y. Wang, Y. Liang, L. Zhou, L. Liu, Z. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202215062.
[88] K. Donabauer, K. Murugesan, U. Rozman, S. Crespi, B. König, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 12945–12950.
[89] H. E. Askey, J. D. Grayson, J. D. Tibbetts, J. C. Turner-Dore, J. M. Holmes, G. Kociok-Kohn, G. L. Wrigley, A. J. Cresswell, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 15936–15945.
[90] A. Joshi-Pangu, F. Lévesque, H. G. Roth, S. F. Oliver, L.-C. Campeau, D. Nicewicz, D. A. DiRocco, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7244–7249.
[91] C.-H. Lim, M. D. Ryan, B. G. McCarthy, J. C. Theriot, S. M. Sartor, N. H. Damrauer, C. B. Musgrave, G. M. Miyake, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 348–355.
[92] M. D. Ryan, J. C. Theriot, C.-H. Lim, H. Yang, A. G. Lockwood, N. G. Garrison, S. R. Lincoln, C. B. Musgrave, G. M. Miyake, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*, 3017–3027.
[93] M. Godumala, S. Choi, M. J. Cho, D. H. Choi, *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 11355–11381.
[94] S. van de Linde, I. Krstić, T. Prisner, S. Doose, M. Heilemann, M. Sauer, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, *10*, 499–506.
[95] I. Ghosh, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7676–7679.

[96] M. Neumeier, D. Sampedro, M. Májek, V. A. de la Peña O'Shea, A. Jacobi von Wangelin, R. Pérez-Ruiz, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 105–108.
[97] M. Fujita, A. Ishida, T. Majima, S. Takamuku, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 5382–5387.
[98] A. F. Chmiel, O. P. Williams, C. P. Chernowsky, C. S. Yeung, Z. K. Wickens, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10882–10889.
[99] J. Xu, J. Cao, X. Wu, H. Wang, X. Yang, X. Tang, R. W. Toh, R. Zhou, E. K. L. Yeow, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13266–13273.
[100] A. C. Shaikh, M. M. Hossain, J. Moutet, A. Kumar, B. Thompson, V. M. Huxter, T. L. Gianetti, ChemRxiv, **2022**.
[101] J. P. Cole, D.-F. Chen, M. Kudisch, R. M. Pearson, C.-H. Lim, G. M. Miyake, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13573–13581.
[102] G. A. Kenney-Wallace, C. D. Jonah, *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 2572–2586.
[103] K. L. Skubi, T. R. Blum, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035–10074.
[104] C. Zhu, H. Yue, L. Chu, M. Rueping, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4051–4064.
[105] M. M. Mastandrea, M. A. Pericàs, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *2021*, 3421–3431.
[106] M. J. Genzink, J. B. Kidd, W. B. Swords, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1654–1716.
[107] G. S. Hammond, R. S. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3256–3257.
[108] S. L. Murov, R. S. Cole, G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2957–2958.
[109] R. S. Cooke, G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2958–2959.
[110] R. S. Cooke, G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2739–2745.
[111] Y. Inoue, F. Dong, K. Yamamoto, L.-H. Tong, H. Tsuneishi, T. Hakushi, A. Tai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11033–11034.
[112] D. F. Cauble, V. Lynch, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 15–21.
[113] T. Rigotti, A. Casado-Sánchez, S. Cabrera, R. Pérez-Ruiz, M. Liras, V. A. de la Peña O'Shea, J. Alemán, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5928–5940.
[114] A. Tröster, R. Alonso, A. Bauer, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7808–7811.
[115] X. Li, J. Großkopf, C. Jandl, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2684–2688.
[116] F. Pecho, Y.-Q. Zou, J. Gramüller, T. Mori, S. M. Huber, A. Bauer, R. M. Gschwind, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 5190–5194.
[117] F. Pecho, Y. Sempere, J. Gramüller, F. M. Hörmann, R. M. Gschwind, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9350–9354.
[118] Z. Yang, H. Li, S. Li, M.-T. Zhang, S. Luo, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1037–1041.
[119] D. S. Hamilton, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18577–18580.
[120] Y. Shen, M.-L. Shen, P.-S. Wang, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8247–8253.
[121] S. Curry, *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2009**, *24*, 342–357.
[122] G. J. Quinlan, G. S. Martin, T. W. Evans, *Hepatology* **2005**, *41*, 1211–1219.
[123] G. Fanali, A. di Masi, V. Trezza, M. Marino, M. Fasano, P. Ascenzi, *Mol. Aspects Med.* **2012**, *33*, 209–290.
[124] L. Wenskowsky, H. Schreuder, V. Derdau, H. Matter, J. Volkmar, M. Nazaré, T. Opatz, S. Petry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1044–1048.
[125] T. Peters, in *All About Albumin* (Ed.: T. Peters), Academic Press, San Diego, **1995**, pp. 9–II.
[126] A. M. Merlot, D. S. Kalinowski, D. R. Richardson, *Front. Physiol.* **2014**, *5*.
[127] T. Peters, in *All About Albumin* (Ed.: T. Peters), Academic Press, San Diego, **1995**, pp. 188–250.
[128] K. Sterling, *J. Clin. Invest.* **1951**, *30*, 1228–1237.
[129] M. C. Wagner, J. Myslinski, S. Pratap, B. Flores, G. Rhodes, S. B. Campos-Bilderback, R. M. Sandoval, S. Kumar, M. Patel, Ashish, B. A. Molitoris, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2016**, *310*, F1089–F1102.
[130] M. A. Morris, L. Preddy, *Biochem. Med. Metab. Biol.* **1986**, *35*, 267–270.
[131] E. J. Cormode, D. M. Lyster, S. Israels, *J. Pediatr.* **1975**, *86*, 862–867.
[132] C. Chaudhury, S. Mehnaz, J. M. Robinson, W. L. Hayton, D. K. Pearl, D. C. Roopenian, C. L. Anderson, *J. Exp. Med.* **2003**, *197*, 315–322.
[133] D. Sleep, J. Cameron, L. R. Evans, *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 5526–5534.
[134] J. Kim, C. L. Bronson, W. L. Hayton, M. D. Radmacher, D. C. Roopenian, J. M. Robinson, C. L. Anderson, *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* **2006**, *290*, G352–G360.
[135] C. Chaudhury, C. L. Brooks, D. C. Carter, J. M. Robinson, C. L. Anderson, *Biochemistry* **2006**, *45*, 4983–4990.
[136] G. Paris, S. Kraszewski, C. Ramseyer, M. Enescu, *Biopolymers* **2012**, *97*, 889–898.
[137] V. Mishra, R. J. Heath, *Int J Mol Sci* **2021**, *22*.
[138] T. W. Evans, *Aliment. Pharamcol. Ther.* **2002**, *16*, 6–11.
[139] G. L. Francis, *Cytotechnology* **2010**, *62*, 1–16.
[140] J. F. Keaney, Jr., D. I. Simon, J. S. Stamler, O. Jaraki, J. Scharfstein, J. A. Vita, J. Loscalzo, *J. Clin. Invest.* **1993**, *91*, 1582–1589.
[141] T. Peters, in *All About Albumin* (Ed.: T. Peters), Academic Press, San Diego, **1995**, pp. 76–132.
[142] X. M. He, D. C. Carter, *Nature* **1992**, *358*, 209–215.
[143] I. Petitpas, C. E. Petersen, C. E. Ha, A. A. Bhattacharya, P. A. Zunszain, J. Ghuman, N. V. Bhagavan, S. Curry, Human Serum Albumin complexed with Thyroxine and Myristic Acid, https://doi.org/10.2210/pdb1hk4/pdb (aufgerufen am: 17.08.2023).

[144] A. A. Bhattacharya, T. Grüne, S. Curry, *J. Mol. Biol.* **2000**, *303*, 721–732.
[145] D. Sehnal, S. Bittrich, M. Deshpande, R. Svobodová, K. Berka, V. Bazgier, S. Velankar, S. K. Burley, J. Koča, A. S. Rose, *Nucleic Acids Res.* **2021**, *49*, W431–W437.
[146] M. L. Ferrer, R. Duchowicz, B. Carrasco, J. G. de la Torre, A. U. Acuña, *Biophys. J.* **2001**, *80*, 2422–2430.
[147] C. Leggio, L. Galantini, N. V. Pavel, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6741–6750.
[148] L. R. Barbosa, M. G. Ortore, F. Spinozzi, P. Mariani, S. Bernstorff, R. Itri, *Biophys. J.* **2010**, *98*, 147–157.
[149] A. A. Spector, *J. Lipid Res.* **1975**, *16*, 165–179.
[150] J. Ghuman, P. A. Zunszain, I. Petitpas, A. A. Bhattacharya, M. Otagiri, S. Curry, *J. Mol. Biol.* **2005**, *353*, 38–52.
[151] G. Sudlow, D. J. Birkett, D. N. Wade, *Mol. Pharmacol.* **1976**, *12*, 1052–1061.
[152] G. Sudlow, D. J. Birkett, D. N. Wade, *Mol. Pharmacol.* **1975**, *11*, 824–832.
[153] K. Nishi, K. Yamasaki, M. Otagiri, *Subcell. Biochem.* **2020**, *94*, 383–397.
[154] K. Oettl, R. E. Stauber, *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *151*, 580–590.
[155] U. Kragh-Hansen, V. T. Chuang, M. Otagiri, *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 695–704.
[156] P. A. Zunszain, J. Ghuman, T. Komatsu, E. Tsuchida, S. Curry, *BMC. Struct. Biol.* **2003**, *3*, 6.
[157] P. A. Zunszain, J. Ghuman, A. F. McDonagh, S. Curry, *J. Mol. Biol.* **2008**, *381*, 394–406.
[158] F. Zsila, *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 1668–1682.
[159] P. J. Sadler, A. Tucker, J. H. Viles, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *220*, 193–200.
[160] M. T. Coffer, C. F. Shaw, III, M. K. Eidsness, J. W. Watkins, II, R. C. Elder, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 333–339.
[161] B. L. Trigatti, G. E. Gerber, *Biochem. J.* **1995**, *308*, 155–159.
[162] A. A. Spector, in *Methods Enzymol., Vol. 128*, Academic Press, **1986**, pp. 320–339.
[163] R. F. Chen, *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 173–181.
[164] A. A. Spector, K. John, J. E. Fletcher, *J. Lipid Res.* **1969**, *10*, 56–67.
[165] J. Anguizola, E. Debolt, D. Suresh, D. S. Hage, *J. Chromatogr. B* **2016**, *1021*, 175–181.
[166] F. E. Kendall, *J. Biol. Chem.* **1941**, *138*, 97–109.
[167] D. S. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3892–3898.
[168] G. J. van der Vusse, *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2009**, *24*, 300–307.
[169] J. D. Ashbrook, A. A. Spector, E. C. Santos, J. E. Fletcher, *J. Biol. Chem.* **1975**, *250*, 2333–2338.
[170] D. C. Carter, B. Chang, J. X. Ho, K. Keeling, Z. Krishnasami, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *226*, 1049–1052.
[171] S. Curry, P. Brick, N. P. Franks, *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell Biol. Lipids* **1999**, *1441*, 131–140.
[172] M. C. Meyer, D. E. Guttman, *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 895–918.
[173] J. J. Vallner, *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 447–465.
[174] P. F. D'Arcy, J. C. McElnay, *Pharmacol. Ther.* **1982**, *17*, 211–220.
[175] P. E. Rolan, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1994**, *37*, 125–128.
[176] M. K. Grandison, F. D. Boudinot, *Clin. Pharmacokinet.* **2000**, *38*, 271–290.
[177] S. Schmidt, D. Gonzalez, H. Derendorf, *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 1107–1122.
[178] L. N. Sansom, A. M. Evans, *Drug Saf* **1995**, *12*, 227–233.
[179] L. Z. Benet, B. A. Hoener, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2002**, *71*, 115–121.
[180] J. A. Roberts, F. Pea, J. Lipman, *Clin. Pharmacokinet.* **2013**, *52*, 1–8.
[181] T. J. van Steeg, V. B. Boralli, E. H. Krekels, P. Slijkerman, J. Freijer, M. Danhof, E. C. de Lange, *J. Pharm. Sci.* **2009**, *98*, 3816–3828.
[182] M. A. Zeitlinger, R. Sauermann, F. Traunmüller, A. Georgopoulos, M. Müller, C. Joukhadar, *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, *54*, 876–880.
[183] R. Cha, M. J. Rybak, *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, *54*, 259–262.
[184] D. A. Smith, L. Di, E. H. Kerns, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, *9*, 929–939.
[185] M. Pellegatti, S. Pagliarusco, L. Solazzo, D. Colato, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2011**, *7*, 1009–1020.
[186] W. E. Lindup, M. C. Orme, *Br. Med. J.* **1981**, *282*, 212–214.
[187] A. Zorzi, S. Linciano, A. Angelini, *Medchemcomm* **2019**, *10*, 1068–1081.
[188] F. Kratz, *J. Controlled Release* **2008**, *132*, 171–183.
[189] E. M. Bech, S. L. Pedersen, K. J. Jensen, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 577–580.
[190] P. Kurtzhals, S. Havelund, I. Jonassen, B. Kiehr, U. Ribel, J. Markussen, *J. Pharm. Sci.* **1996**, *85*, 304–308.
[191] P. Kurtzhals, S. Havelund, I. Jonassen, B. Kiehr, U. D. Larsen, U. Ribel, J. Markussen, *Biochem. J.* **1995**, *312*, 725–731.
[192] L. B. Knudsen, J. Lau, *Front. Endocrinol.* **2019**, *10*.
[193] J. Lau, P. Bloch, L. Schäffer, I. Pettersson, J. Spetzler, J. Kofoed, K. Madsen, L. B. Knudsen, J. McGuire, D. B. Steensgaard, H. M. Strauss, D. X. Gram, S. M. Knudsen, F. S. Nielsen, P. Thygesen, S. Reedtz-Runge, T. Kruse, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7370–7380.
[194] H. Tan, W. Su, W. Zhang, J. Zhang, M. Sattler, P. Zou, *Eur. J. Pharmacol.* **2021**, *890*, 173650.
[195] A. Zorzi, S. J. Middendorp, J. Wilbs, K. Deyle, C. Heinis, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 16092.
[196] A. Evers, T. Haack, M. Lorenz, M. Bossart, R. Elvert, B. Henkel, S. Stengelin, M. Kurz, M. Glien, A. Dudda, K. Lorenz, D. Kadereit, M. Wagner, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 4293–4303.
[197] E. M. Bech, M. C. Martos-Maldonado, P. Wismann, K. K. Sørensen, S. B. van Witteloostuijn, M. B. Thygesen, N. Vrang, J. Jelsing, S. L. Pedersen, K. J. Jensen, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 7434–7446.

[198] P.-Y. Yang, H. Zou, E. Chao, L. Sherwood, V. Nunez, M. Keeney, E. Ghartey-Tagoe, Z. Ding, H. Quirino, X. Luo, G. Welzel, G. Chen, P. Singh, A. K. Woods, P. G. Schultz, W. Shen, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2016**, *113*, 4140.

[199] A. Juris, V. Balzani, F. Barigelletti, S. Campagna, P. Belser, A. von Zelewsky, *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85–277.

[200] H. Rensmo, S. Lunell, H. Siegbahn, *J. Photochem. Photobiol., A* **1998**, *114*, 117–124.

[201] T. Hofbeck, H. Yersin, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9290–9299.

[202] J. R. Ludwig, C. S. Schindler, *Chem* **2017**, *2*, 313–316.

[203] A. Tlili, S. Lakhdar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 19526–19549.

[204] S. Fukuzumi, H. Kotani, K. Ohkubo, S. Ogo, N. V. Tkachenko, H. Lemmetyinen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1600–1601.

[205] C. Manfrotto, M. Mella, M. Freccero, M. Fagnoni, A. Albini, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5024–5028.

[206] D. Dondi, S. Protti, A. Albini, S. M. Carpio, M. Fagnoni, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1653–1659.

[207] E. Baciocchi, T. D. Giacco, F. Elisei, M. F. Gerini, M. Guerra, A. Lapi, P. Liberali, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16444–16454.

[208] K. Ohkubo, T. Kobayashi, S. Fukuzumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8652–8655.

[209] J. H. Penn, D. L. Deng, S. K. Aleshire, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3572–3582.

[210] C. Cavedon, E. T. Sletten, A. Madani, O. Niemeyer, P. H. Seeberger, B. Pieber, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 514–518.

[211] K.-H. Grellmann, P. Hentzschel, T. Wismontski-Knittel, E. Fischer, *J. Photochem.* **1979**, *11*, 197–213.

[212] J. B. Birks, D. J. S. Birch, E. Cordemans, E. Vander Donckt, *Chem. Phys. Lett.* **1976**, *43*, 33–36.

[213] M. Sapir, E. V. Donckt, *Chem. Phys. Lett.* **1975**, *36*, 108–110.

[214] H. Rau, F. Totter, *J. Photochem. Photobiol., A* **1992**, *63*, 337–347.

[215] A. C. Hernandez-Perez, S. K. Collins, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1557–1565.

[216] A.-C. Bédard, A. Vlassova, A. C. Hernandez-Perez, A. Bessette, G. S. Hanan, M. A. Heuft, S. K. Collins, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16295–16302.

[217] A. Yamamoto, Y. Matsui, E. Ohta, T. Ogaki, H. Sato, T. Furuyama, N. Kobayashi, K. Mizuno, H. Ikeda, *J. Photochem. Photobiol., A* **2016**, *331*, 48–55.

[218] M. Jakubec, I. Ghosh, J. Storch, B. König, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 543–547.

[219] H. Görner, C. Stammel, J. Mattay, *J. Photochem. Photobiol., A* **1999**, *120*, 171–179.

[220] Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 741–770.

[221] A. Al Mousawi, M. Schmitt, F. Dumur, J. Ouyang, L. Favereau, V. Dorcet, N. Vanthuyne, P. Garra, J. Toufaily, T. Hamieh, B. Graff, J. P. Fouassier, D. Gigmes, J. Crassous, J. Lalevée, *Macromolecules* **2018**, *51*, 5628–5637.

[222] A. Al Mousawi, F. Dumur, P. Garra, J. Toufaily, T. Hamieh, F. Goubard, T.-T. Bui, B. Graff, D. Gigmes, J. Pierre Fouassier, J. Lalevée, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*, 1189–1199.

[223] C.-F. Chen, Y. Shen, Springer Berlin, Heidelberg, **2017**.

[224] Y. Shen, C.-F. Chen, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463–1535.

[225] T. Otani, T. Sasayama, C. Iwashimizu, K. S. Kanyiva, H. Kawai, T. Shibata, *ChemComm* **2020**, *56*, 4484–4487.

[226] T. Otani, A. Tsuyuki, T. Iwachi, S. Someya, K. Tateno, H. Kawai, T. Saito, K. S. Kanyiva, T. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3906–3910.

[227] B. Ben Hassine, M. Gorsane, J. Pecher, R. H. Martin, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 801–808.

[228] B. Ben Hassine, M. Gorsane, J. Pecher, R. H. Martin, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 557–566.

[229] B. Ben Hassine, M. Gorsane, F. Geerts-Evrard, J. Pecher, R. H. Martin, D. Castelet, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 547–556.

[230] B. B. Hassine, M. Gorsane, J. Pecher, R. H. Martin, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 759–769.

[231] B. Ben Hassine, M. Gorsane, J. Pecher, R. H. Martin, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 597–603.

[232] P. Aillard, A. Voituriez, A. Marinetti, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 15263–15278.

[233] J. Mattay, M. Vondenhof, *Top. Curr. Chem.* **1991**, *159*, 219–255.

[234] J. Rocker, T. Opatz, *ACS Org. Inorg. Au* **2022**, *2*, 415–421.

[235] M. R. Almond, J. B. Stimmel, E. A. Thompson, G. M. Loudon, *Org. Synth.* **2003**, *66*, 132–132.

[236] C. Reichardt, T. Welton, in *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, **2010**, pp. 359–424.

[237] H. Walba, R. W. Isensee, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2789–2791.

[238] E. Freisinger, *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 369–380.

[239] L. M. Kammer, A. Rahman, T. Opatz, in *Molecules, Vol. 23*, **2018**.

[240] F. Minisci, R. Mondelli, G. P. Gardini, O. Porta, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2403–2413.

[241] A. U. Meyer, V. W.-h. Lau, B. König, B. V. Lotsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2179–2185.

[242] Z. Zuo, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5257–5260.

[243] A. Loupy, B. Tchoubar, D. Astruc, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1141–1165.

[244] J. C. Scaiano, *Chem. Soc. Rev.* **2023**.

[245] H. Zhao, P. V. Simpson, A. Barlow, G. J. Moxey, M. Morshedi, N. Roy, R. Philip, C. Zhang, M. P. Cifuentes, M. G. Humphrey, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11843–11854.

[246] H. G. Roth, N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Synlett* **2016**, *27*, 714–723.

[247] C. Bohne, E. B. Abuin, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4226–4231.

[248] V. Kalyanaraman, C. N. R. Rao, M. V. George, *J. Phys. Chem. Soc. B: Phys. Org.* **1971**, 2406–2409.
[249] S. Sittel, A. C. Sell, K. Hofmann, C. Wiedemann, J. P. Nau, C. Kerzig, G. Manolikakes, K. Heinze, *ChemCatChem* **2023**, *15*, e202201562.
[250] B. Amand, R. Bensasson, *Chem. Phys. Lett.* **1975**, *34*, 44–48.
[251] M. Heyrovský, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1856–1857.
[252] T.-T. Tran, M.-H. Ha-Thi, T. Pino, A. Quaranta, C. Lefumeux, W. Leibl, A. Aukauloo, *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 1086–1091.
[253] R. Lomoth, T. Häupl, O. Johansson, L. Hammarström, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 102–110.
[254] Y. Kwon, J. Lee, Y. Noh, D. Kim, Y. Lee, C. Yu, J. C. Roldao, S. Feng, J. Gierschner, R. Wannemacher, M. S. Kwon, *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 92.
[255] F. Strieth-Kalthoff, F. Glorius, *Chem* **2020**, *6*, 1888–1903.
[256] F. Strieth-Kalthoff, M. J. James, M. Teders, L. Pitzer, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190–7202.
[257] J. Lu, B. Pattengale, Q. Liu, S. Yang, W. Shi, S. Li, J. Huang, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13719–13725.
[258] B. Xu, L. Troian-Gautier, R. Dykstra, R. T. Martin, O. Gutierrez, U. K. Tambar, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6206–6215.
[259] A. Bylina, Z. R. Grabowski, *Trans. Faraday Soc.* **1969**, *65*, 458–463.
[260] D. C. Todd, G. R. Fleming, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 269–279.
[261] E. R. Welin, C. Le, D. M. Arias-Rotondo, J. K. McCusker, D. W. C. MacMillan, *Science* **2017**, *355*, 380–385.
[262] L. Schmid, C. Kerzig, A. Prescimone, O. S. Wenger, *JACS Au* **2021**, *1*, 819–832.
[263] E. Brachet, T. Ghosh, I. Ghosh, B. König, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 987–992.
[264] M. Sukigara, K. Honda, S. Kikuchi, *J. Soc. Photogr. Sci. Technol. Jpn.* **1971**, *34*, 209–212.
[265] M. N. Hopkinson, A. Gómez-Suárez, M. Teders, B. Sahoo, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4361–4366.
[266] K. A. Rykaczewski, C. S. Schindler, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6516–6519.
[267] J. Zheng, X. Dong, T. P. Yoon, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6520–6525.
[268] S. Hu, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 564–567.
[269] W. G. Herkstroeter, A. A. Lamola, G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4537–4540.
[270] M. Jakubec, S. Hansen-Troøyen, I. Císařová, J. Sýkora, J. Storch, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3905–3910.
[271] K. C. Nicolaou, J. Wang, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1432–1435.
[272] Z. Xi, H. Kong, Y. Chen, J. Deng, W. Xu, Y. Liang, Y. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202200239.
[273] E. F. Khisamutdinov, A. E. Shamaev, K. E. Karabaeva, A. S. Mereshchenko, M. S. Panov, RabahAlsulami, P. A. Boda, N. B. Leontis, A. N. Tarnovsky, R. M. Wilson, *J. Photochem. Photobiol., A* **2015**, *307-308*, 131–146.
[274] A. Schönberg, A. Mustafa, *J. Chem. Soc.* **1945**, 551–553.
[275] A. Mustafa, *J. Chem. Soc.* **1951**, 1034–1037.
[276] R. Sustmann, M. Felderhoff, *Heterocycles* **1995**, *40*, 1027.
[277] B. C. Dickinson, D. Srikun, C. J. Chang, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 50–56.
[278] K. Kundu, S. F. Knight, N. Willett, S. Lee, W. R. Taylor, N. Murthy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 299–303.
[279] Y. Koide, Y. Urano, S. Kenmoku, H. Kojima, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10324–10325.
[280] K. Kundu, S. F. Knight, S. Lee, W. R. Taylor, N. Murthy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6134–6138.
[281] H. Zhao, S. Kalivendi, H. Zhang, J. Joseph, K. Nithipatikom, J. Vásquez-Vivar, B. Kalyanaraman, *Free Radical Biol. Med.* **2003**, *34*, 1359–1368.
[282] H. Zhao, J. Joseph, H. M. Fales, E. A. Sokoloski, R. L. Levine, J. Vasquez-Vivar, B. Kalyanaraman, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**, *102*, 5727–5732.
[283] J. Rocker, J. A. Dresel, L. A. Krieger, P. Eckhardt, A. M. Ortuño, W. R. Kitzmann, G. H. Clever, K. Heinze, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2023**, *n/a*, e202301244.
[284] M. C. Elliott, S. V. Wordingham, *Synlett* **2004**, 0898–0900.
[285] T.-C. Wang, Y.-L. Chen, K.-H. Lee, C.-C. Tzeng, *Synthesis* **1997**, 87–90.
[286] K. K. S. Sai, T. M. Gilbert, D. A. Klumpp, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9761–9764.
[287] W. M. Lauer, C. E. Kaslow, *Org. Synth.* **1944**, *24*, 68–69.
[288] S. R. Inglis, C. Stojkoski, K. M. Branson, J. F. Cawthray, D. Fritz, E. Wiadrowski, S. M. Pyke, G. W. Booker, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5405–5417.
[289] J. Wu, S. Xiang, J. Zeng, M. Leow, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 222–225.
[290] T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4764–4768.
[291] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165–195.
[292] D. D. M. Wayner, J. J. Dannenberg, D. Griller, *Chem. Phys. Lett.* **1986**, *131*, 189–191.
[293] A. L. Appleton, S. M. Brombosz, S. Barlow, J. S. Sears, J.-L. Bredas, S. R. Marder, U. H. F. Bunz, *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 91.
[294] C. Franco, J. Olmsted, *Talanta* **1990**, *37*, 905–909.
[295] M. Quaranta, M. Murkovic, I. Klimant, *Analyst* **2013**, *138*, 6243–6245.
[296] F. W. Cagle, H. Eyring, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5628–5630.
[297] D. Nori-shargh, S. Asadzadeh, F.-R. Ghanizadeh, F. Deyhimi, M. M. Amini, S. Jameh-Bozorghi, *J. Mol. Struct. Theochem* **2005**, *717*, 41–51.

[298] R. D. Chirico, W. V. Steele, A. F. Kazakov, *J. Chem. Thermodyn.* **2014**, *73*, 241–254.
[299] E. Debie, E. De Gussem, R. K. Dukor, W. Herrebout, L. A. Nafie, P. Bultinck, *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 1542–1549.
[300] T. Bruhn, A. Schaumlöffel, Y. Hemberger, G. Bringmann, *Chirality* **2013**, *25*, 243–249.
[301] L. Arrico, L. Di Bari, F. Zinna, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 2920–2934.
[302] T. Yanagi, T. Tanaka, H. Yorimitsu, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 2784–2793.
[303] K. Dhbaibi, L. Abella, S. Meunier-Della-Gatta, T. Roisnel, N. Vanthuyne, B. Jamoussi, G. Pieters, B. Racine, E. Quesnel, J. Autschbach, J. Crassous, L. Favereau, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5522–5533.
[304] W. M. Haynes, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, **2016**.
[305] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, New York, **1983**.
[306] R. Jacques, R. D. C. Pullin, S. P. Fletcher, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 21.
[307] C. K. De, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14538–14541.
[308] A. Pantazis, K. Westerberg, T. Althoff, J. Abramson, R. Olcese, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 4738.
[309] L. Greci, A. Alberti, I. Carelli, A. Trazza, A. Casini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 2013–2018.
[310] O. V. Larionov, D. Stephens, A. M. Mfuh, H. D. Arman, A. S. Naumova, G. Chavez, B. Skenderi, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3026–3036.
[311] M. Marull, O. Lefebvre, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 54–63.
[312] Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437–440.
[313] D. C. Harrowven, I. L. Guy, L. Nanson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2242–2245.
[314] G. T. Williams, J. L. Kedge, J. S. Fossey, *ACS Sens.* **2021**, *6*, 1508–1528.
[315] X. Sun, B. M. Chapin, P. Metola, B. Collins, B. Wang, T. D. James, E. V. Anslyn, *Nature Chem.* **2019**, *11*, 768–778.
[316] T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 477–478.
[317] X. Wu, Z. Li, X.-X. Chen, J. S. Fossey, T. D. James, Y.-B. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8032–8048.
[318] T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, R. Iguchi, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8982–8987.
[319] L. Wenskowsky, **2018**.
[320] S. Freye, R. Michel, D. Stalke, M. Pawliczek, H. Frauendorf, G. H. Clever, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8476–8479.
[321] H. Hiraga, T. Morozumi, H. Nakamura, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 4680–4687.
[322] C. Antonini Vitali, B. Masci, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2213–2222.
[323] H. Müller-Landau, P. F. Varela, *Eur. Biophys. J.* **2021**, *50*, 389–400.
[324] D. G. Hall, in *Boronic Acids*, **2005**, pp. 1–99.
[325] H. G. Kuivila, A. H. Keough, E. J. Soboczenski, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 780–783.
[326] R. A. Bowie, O. C. Musgrave, *J. Chem. Soc.* **1963**, 3945–3949.
[327] Y.-L. Song, C. Morin, *Synlett* **2001**, *2001*, 0266–0268.
[328] S. P. A. Hinkes, C. D. P. Klein, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3048–3052.
[329] J. Wityak, R. A. Earl, M. M. Abelman, Y. B. Bethel, B. N. Fisher, G. S. Kauffman, C. A. Kettner, P. Ma, J. L. McMillan, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3717–3722.
[330] D. S. Matteson, R. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7590–7591.
[331] D. S. Matteson, R. Ray, R. R. Rocks, D. J. S. Tsai, *Organometallics* **1983**, *2*, 1536–1543.
[332] J. M. Jego, B. Carboni, M. Vaultier, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *435*, 1–8.
[333] C. Malan, C. Morin, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8019–8020.
[334] V. Diemer, H. Chaumeil, A. Defoin, C. Carré, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 918–929.
[335] H. C. Brown, M. V. Rangaishenvi, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 15–30.
[336] S. J. Coutts, J. Adams, D. Krolikowski, R. J. Snow, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5109–5112.
[337] J. R. Falck, M. Bondlela, S. K. Venkataraman, D. Srinivas, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7148–7150.
[338] A. K. L. Yuen, C. A. Hutton, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7899–7903.
[339] J. M. Murphy, C. C. Tzschucke, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 757–760.
[340] S. R. Inglis, E. C. Y. Woon, A. L. Thompson, C. J. Schofield, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 468–471.
[341] K. A. McGarry, A. A. Duenas, T. B. Clark, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7193–7204.
[342] L. V. A. Hale, K. A. McGarry, M. A. Ringgold, T. B. Clark, *Organometallics* **2015**, *34*, 51–55.
[343] A. J. Roering, L. V. A. Hale, P. A. Squier, M. A. Ringgold, E. R. Wiederspan, T. B. Clark, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3558–3561.
[344] J. Spencer, C. B. Baltus, H. Patel, N. J. Press, S. K. Callear, L. Male, S. J. Coles, *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 24–31.
[345] B. E. Collins, P. Metola, E. V. Anslyn, *Supramol. Chem.* **2013**, *25*, 79–86.
[346] A. Queen, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3035–3039.
[347] L. Babcock, R. Pizer, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 56–61.
[348] S. Hitosugi, D. Tanimoto, W. Nakanishi, H. Isobe, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 972–973.
[349] M. Faraji, A. Farajtabar, F. Gharib, H. Ghasemnejad-Borsa, **2011**, *76*, 1455–1463.
[350] P. A. Inglesby, L. R. Agnew, H. L. Carter, O. T. Ring, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1683–1689.
[351] S. Mothana, N. Chahal, S. Vanneste, D. G. Hall, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 193–196.
[352] M. K. Reilly, S. D. Rychnovsky, *Synlett* **2011**, *2011*, 2392–2396.
[353] S. Mothana, J.-M. Grassot, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2883–2887.
[354] B. Setlow, P. Setlow, *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, *64*, 4109–4112.

[355] E. Niki, *Am. J. Clin. Nutr.* **1991**, *54*, 1119S–1124S.
[356] V. Bagutski, A. Ros, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9956–9960.
[357] G. A. Molander, D. L. Sandrock, *Curr Opin Drug Discov Devel* **2009**, *12*, 811–823.
[358] A.-F. Mingotaud, V. Héroguez, A. Soum, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *560*, 109–115.
[359] S. T. A. Shah, P. J. Guiry, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2168–2172.
[360] A. Adamczyk-Woźniak, I. Madura, A. Pawełko, A. Sporzyński, A. Żubrowska, J. Żyła, *Cent. Eur. J. Chem.* **2011**, *9*, 199–205.
[361] L. Wenskowsky, Dissertation thesis, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2018**.
[362] L. Wenskowsky, M. Wagner, J. Reusch, H. Schreuder, H. Matter, T. Opatz, S. M. Petry, *ChemMedChem* **2020**, *15*, 738–743.
[363] A. J. Ryan, J. Ghuman, P. A. Zunszain, C.-w. Chung, S. Curry, *J. Struct. Biol.* **2011**, *174*, 84–91.
[364] J. Rohacova, M. L. Marin, M. A. Miranda, *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 4710–4716.
[365] I. Jarmoskaite, I. AlSadhan, P. P. Vaidyanathan, D. Herschlag, *eLife* **2020**, *9*, e57264.
[366] T. Weitner, T. Friganović, D. Šakić, *Anal. Chem.* **2022**, *94*, 7107–7114.
[367] L. Wenskowsky, Diplomarbeit thesis, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2014**.
[368] J. Volkmar, Bachelorarbeit thesis, Provadis School of International Management & Technology (Frankfurt), **2011**.
[369] C. Yung-Chi, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099–3108.
[370] H. Schreuder, A. Liesum, Human Serum Albumin, complexed with Sulfasalazine, https://doi.org/10.2210/pdb6R7S/pdb (aufgerufen am:
[371] L. Wenskowsky, A. Liesum, H. A. Schreuder, Human Serum Albumin complexed with NBD-C12 Fatty Acid, https://doi.org/10.2210/pdb6EZQ/pdb (aufgerufen am: 17.08.2023).
[372] S. Carballal, B. Alvarez, L. Turell, H. Botti, B. A. Freeman, R. Radi, *Amino Acids* **2007**, *32*, 543–551.
[373] A. Erbaş, F. Inci, in *Computational Methods for Estimating the Kinetic Parameters of Biological Systems* (Ed.: Q. Vanhaelen), Springer US, New York, NY, **2022**, pp. 237–253.
[374] C. F. Chignell, *Mol. Pharmacol.* **1970**, *6*, 1.
[375] H. M. Solomon, J. J. Schrogie, D. Williams, *Biochem. Pharmacol.* **1968**, *17*, 143–151.
[376] A. Evers, M. Bossart, S. Pfeiffer-Marek, R. Elvert, H. Schreuder, M. Kurz, S. Stengelin, M. Lorenz, A. Herling, A. Konkar, U. Lukasczyk, A. Pfenninger, K. Lorenz, T. Haack, D. Kadereit, M. Wagner, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5580–5593.
[377] L. B. Knudsen, P. F. Nielsen, P. O. Huusfeldt, N. L. Johansen, K. Madsen, F. Z. Pedersen, H. Thøgersen, M. Wilken, H. Agersø, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1664–1669.
[378] K. Madsen, L. B. Knudsen, H. Agersoe, P. F. Nielsen, H. Thøgersen, M. Wilken, N. L. Johansen, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6126–6132.
[379] The UniProt Consortium, *Nucleic Acids Res.* **2023**, *51*, D523–D531.
[380] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
[381] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
[382] S. Budavari, M. J. O'Neil, A. Smith, P. E. Heckelman, *The Merck Index, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 11th ed., Merck & Co., Inc., Rahway, **1989**.
[383] L. R. Faulkner, A. J. Bard, *Electrochemical methods: fundamentals and applications*, John Wiley and Sons, **2002**.
[384] C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *Acta Crystallographica Section B* **2016**, *72*, 171–179.
[385] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, Williams, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, GAUSSIAN 16 (Revision A.03) ed., Gaussian Inc., Wallingford, CT, **2016**.
[386] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627.
[387] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
[388] T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. V. R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294–301.
[389] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261.
[390] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
[391] G. A. Zhurko, Ivanovo (Russia), **2005**.
[392] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne, *Nucleic Acids Res.* **2000**, *28*, 235–242.
[393] T.-D. J. Stumpf, M. Steinbach, M. Höltke, G. Heuger, F. Grasemann, R. Fröhlich, S. Schindler, R. Göttlich, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 5538–5547.
[394] S. Pospisilova, J. Kos, H. Michnova, I. Kapustikova, T. Strharsky, M. Oravec, A. M. Moricz, J. Bakonyi, T. Kauerova, P. Kollar, A. Cizek, J. Jampilek, *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 2318.
[395] M. Zhang, X. Lu, H.-J. Zhang, N. Li, Y. Xiao, H.-L. Zhu, Y.-H. Ye, *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 986–994.

[396] M. A. Mohamed, K.-i. Yamada, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3436–3438.
[397] B. Picard, T. Fukuyama, T. Bando, M. Hyodo, I. Ryu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9505–9509.
[398] E. Wahlberg, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1932**, *65*, 1857–1864.
[399] R. K. Kawade, C.-C. Tseng, R.-S. Liu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13927–13931.
[400] F. M. Abdelrazek, Y. M. Elkholy, A. M. Salah, N. M. Abdelazeem, P. Metz, *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 824–829.
[401] R. L. Gay, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1647–1651.
[402] C. Allais, O. Baslé, J.-M. Grassot, M. Fontaine, S. Anguille, J. Rodriguez, T. Constantieux, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2084–2088.
[403] N. Sampathkumar, A. Murugesh, S. P. Rajendran, *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 924–928.
[404] J. Corpas, P. Mauleón, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6473–6478.
[405] R. Berrino, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2537–2542.
[406] E. Rodrigo, R. Wiechert, M. W. Walter, W. Braje, H. Geneste, *Green Chem.* **2022**, *24*, 1469–1473.
[407] K. Zhou, P. Wen, W. Chen, C. Ma, G. Huang, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 448–452.
[408] C. Zaugg, G. Schmidt, S. Abele, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1003–1011.
[409] A. D. Skolyapova, G. A. Selivanova, E. V. Tretyakov, T. F. Bogdanova, L. N. Shchegoleva, I. Y. Bagryanskaya, L. Y. Gurskaya, V. D. Shteingarts, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1219–1229.
[410] P. Friedlaender, H. Ostermaier, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 332–338.
[411] S. Ma, J. Deng, B. Li, X. Li, Z. Yan, J. Zhu, G. Chen, Z. Wang, H. Jiang, L. Miao, J. Li, *ChemMedChem* **2015**, *10*, 193–206.
[412] R. L. Soulen, D. G. Kundiger, S. Searles, R. A. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2661–2663.
[413] C. Ding, S. Li, K. Feng, C. Ma, *Green Chem.* **2021**, *23*, 5542–5548.
[414] R. D. Chambers, D. Holling, G. Sandford, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 661–671.
[415] C. Q. Meng, A. Long, S. Huber, S. R. Gurrala, D. E. Wilkinson, G. Pacofsky (MERIAL, INC.), US9249102B2, **2016**.
[416] M. G. Ferlin, O. Gia, L. Dalla Via, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 1872–1883.
[417] W. A. Jacobs, M. Heidelberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 2278–2286.
[418] C. J. Whiteoak, O. Planas, A. Company, X. Ribas, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1679–1688.
[419] A. U. Meyer, S. Jäger, D. Prasad Hari, B. König, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2050–2054.
[420] W. Zu, C. Day, L. Wei, X. Jia, L. Xu, *ChemComm* **2020**, *56*, 8273–8276.
[421] C. R. Sagandira, P. Watts, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6554–6565.
[422] T. Sakamoto, S. Kaneda, S. Nishimura, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 565–571.
[423] A. Littke, M. Soumeillant, R. F. Kaltenbach, R. J. Cherney, C. M. Tarby, S. Kiau, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1711–1714.
[424] K.-i. Watanabe, K. Kidokoro, *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 67–70.
[425] N. Nishimoto, T. Nakashima, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1962**, *82*, 1267–1273.
[426] T. Yasukawa, T. Kuremoto, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2716–2718.
[427] S. Bruns, V. Sinnwell, J. Voss, *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 269–272.
[428] W. Zhai, B. M. Chapin, A. Yoshizawa, H.-C. Wang, S. A. Hodge, T. D. James, E. V. Anslyn, J. S. Fossey, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 918–928.
[429] W. S. Saari, J. E. Schwering, P. A. Lyle, S. J. Smith, E. L. Engelhardt, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 97–101.
[430] J. J. Marugan, W. Zheng, O. Motabar, N. Southall, E. Goldin, W. Westbroek, B. K. Stubblefield, E. Sidransky, R. A. Aungst, W. A. Lea, A. Simeonov, W. Leister, C. P. Austin, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1033–1058.
[431] K. Ninomiya, T. Shioiri, S. Yamada, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151–2157.
[432] T.-T. Truong, G. W. Coates, H. D. Abruña, *ChemComm* **2015**, *51*, 14674–14677.
[433] H. Li, M.-a. Hao, L. Wang, W. Liang, K. Chen, *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 301–307.
[434] H. Agback, L. Ahrgren, T. Berglindh, M. Haraldsson, G. Smedegard, L.-I. Olsson (Kabi Pharmacia AB), US5302718A, **1994**.
[435] T. Yoshino, I. Sato, M. Hirama, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4290–4292.
[436] C. Glas, E. Naydenova, S. Lechner, N. Wössner, L. Yang, J. C. B. Dietschreit, H. Sun, M. Jung, B. Kuster, C. Ochsenfeld, F. Bracher, *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *240*, 114594.
[437] D. Swinnen, C. Jorand-Lebrun, P. Gerber, J. Gonzalez, A. Bombrun WO2005097773A1, **2005**.
[438] L. Geske, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2015**.
[439] J. R. DeBergh, N. Niljianskul, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10638–10641.
[440] T. Isshiki, T. Inoue, M. Nakanishi, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1950**, *70*, 531–534.
[441] S. Schneider, U. Schramm, A. Schreyer, H. P. Buscher, W. Gerok, G. Kurz, *J. Lipid Res.* **1991**, *32*, 1755–1767.
[442] J. Rohacova, M. L. Marín, A. Martinez-Romero, L. Diaz, J.-E. O'Connor, M. J. Gomez-Lechon, M. T. Donato, J. V. Castell, M. A. Miranda, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 466–472.
[443] S. Liu, D. Li, Z. Zhang, G. K. Surya Prakash, P. S. Conti, Z. Li, *ChemComm* **2014**, *50*, 7371–7373.
[444] J. Novotný, K. Pospěchová, A. Hrabálek, R. Čáp, K. Vávrová, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6975–6977.

5 Anhang

5.1 Abbildungen zusätzlicher Löschexperimente

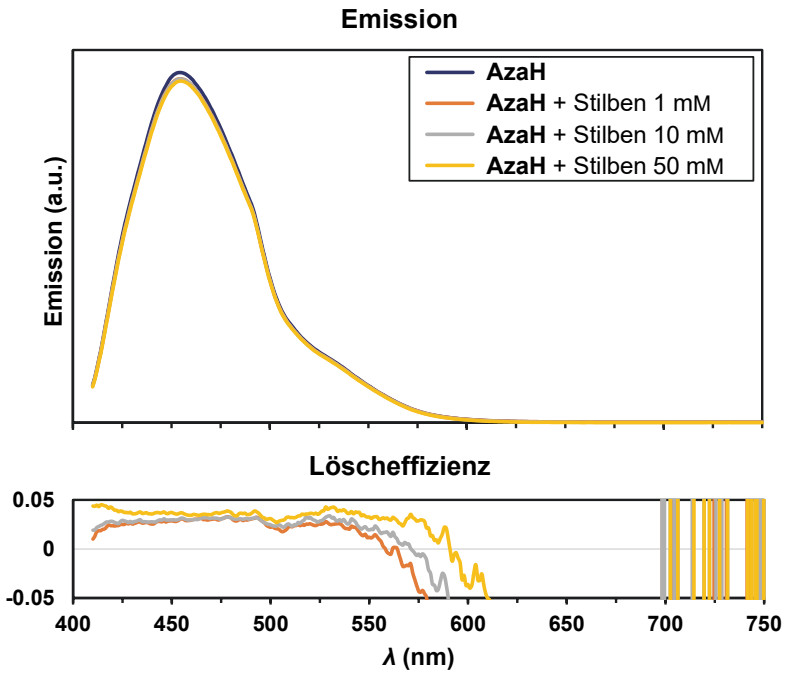


Abbildung 5.1. Fluoreszenzlöschung von **AzaH** (50 µM) durch Stilben (**114**) in MeCN.

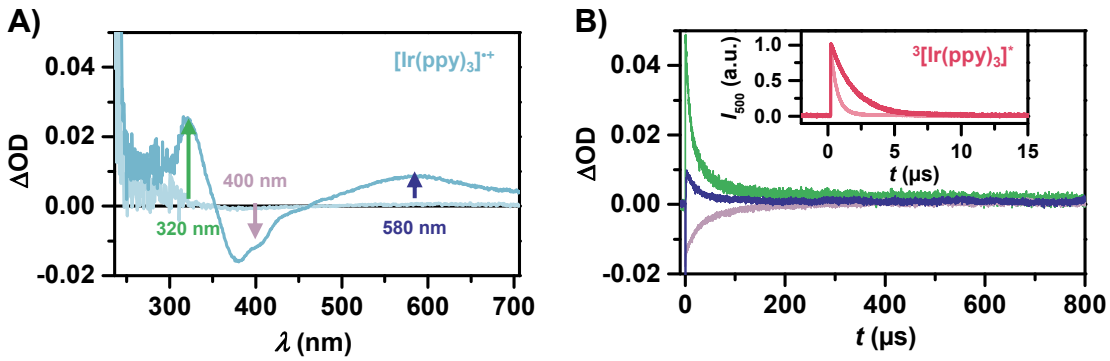


Abbildung 5.2. Laserflashphotolysemessungen von $Ir(ppy)_3$ (**4**, 10 µM) und 4-Cyanopyridin (**71**, 32.2 µM) in entgastem MeCN. **A:** Transientes Absorptionsspektrum des Radikalkations $[Ir(ppy)_3]^{\bullet+}$ (türkis) nach Zerfall des angeregten Tripletts (10 µs Verzögerung) und Rückkehr zur Grundlinie nach längerer Verzögerung (200 µs). **B:** Kinetische Spuren bei verschiedenen Wellenlängen (grün: 320 nm, lila: 400 nm, blau: 580 nm) zeigen den Zerfall des Radikalkations $[Ir(ppy)_3]^{\bullet+}$. Einschub: Kinetische Spuren der Emission von **4** in Abwesenheit (rot) und in Gegenwart von **71** (pink). Die Messungen wurden von [redacted] durchgeführt. Eine Zuordnung des Spektrums von $[Ir(ppy)_3]^{\bullet+}$ war durch Vergleich mit der Literatur möglich.[245]

5.2 Kristallstrukturanalyen

(*rac*)-**AzaH**	
Summenformel	$C_{24}H_{14}N_4$
Molekülformel	$C_{24}H_{14}N_4$
Formelgewicht	358.39
Temperatur	120(2) K
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71069 Å, MoKa
Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppenname, Nummer	P -1, (2)
Gitterkonstanten	a = 10.1720(6) Å a = 106.292(5)° b = 10.6478(7) Å b = 104.127(5)° c = 16.6476(11) Å g = 91.108(5)°
Volumen	1670.86(19) Å^3
Reflexanzahl und	14757
Messbereich für Gitterkonstanten	2.64° <=Θ<= 28.32°
Z	4
Dichte (berechnet)	1.425 Mg/m3
Absorptionskoeffizient	0.087 mm-1
Methode der Absorptionskorrektur	None
F(000)	744
Kristallgröße, Form und Farbe	0.400 × 0.230 × 0.080 mm3, hell braune Platte
Theta Bereich der Messung	2.703 bis 27.902°.
Index Bereich	-12<=h<=13, -13<=k<=13, -21<=l<=20
Zahl der Reflexe: gemessen	14586
unabhängig	7914 [Rint = 0.0319]
beobachtet [I>2sigma(I)]	6104
Vollständigkeit bei Θmax= 25.2°	99.7 %
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F2
Reflexe / Restraints / Parameter	7914 / 0 / 505
Fitgüte für F2 1.054	
Abschließende R Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0513, wR2 = 0.1086
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0742, wR2 = 0.1216
Maximum und Minimum der diff. Map	0.378 und -0.218 eÅ^{-3}
Bemerkung	Kristallstruktur enthält zwei unabhängige Moleküle, deren Konformationen identisch sind.
CCDC Deposit-Nummer	2292800

(*P*)-**AzaH**	
Summenformel	$C_{54}H_{40}N_8$
Molekülformel	$2(C_{24}H_{14}N_4)$, C_6H_{12}
Formelgewicht	800.94
Temperatur	120(2) K
Wellenlänge, Strahlungsart	1.54178 Å, CuKa
Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppenname, Nummer	P 2_1 2_1 2_1, (19)
Gitterkonstanten	a = 11.4447(3) Å a = 90° b = 17.4813(4) Å b = 90° c = 19.7386(6) Å g = 90°
Volumen	3949.07(18) Å^3
Reflexanzahl und	33407
Messbereich für Gitterkonstanten	3.38° <=Θ<= 68.11°
Z	4
Dichte (berechnet)	1.347 Mg/m3
Absorptionskoeffizient	0.635 mm-1
Methode der Absorptionskorrektur	Integration
Max. und min. Transmission	0.9726 und 0.7872
F(000)	1680
Kristallgröße, Form und Farbe	0.320 × 0.220 × 0.040 mm3, hell gelbe Platte
Theta Bereich der Messung	3.377 bis 67.966°.
Index Bereich	-13<=h<=12, -19<=k<=19, -23<=l<=20
Zahl der Reflexe: gemessen	17326
unabhängig	7011 [Rint = 0.0230]
beobachtet [I>2sigma(I)]	6181
Vollständigkeit bei Θmax= 67.7°	98.6 %
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F2
Reflexe / Restraints / Parameter	7011 / 120 / 579
Fitgüte für F2	1.100
Abschließende R Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0527, wR2 = 0.1233
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0635, wR2 = 0.1329
Absoluter Strukturparameter	-0.4(3) Bestimmung entsprechend der Bayesian
Maximum und Minimum der diff. Map	Statistik eindeutig 0.359 und -0.241 eÅ-3
Bemerkung	Struktur enthält zwei unabhängige Molekül (A/B) und ein fehlgeordnetes Molekül CyH.
CCDC Deposit-Nummer	2292801

(*rac*)-**AzaPh**

Summenformel	$C_{36}H_{22}N_4$	
Molekülformel	$C_{36}H_{22}N_4$	
Formelgewicht	510.57	
Temperatur	120(2) K	
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073 Å, MoKα	
Diffraktometer	STOE IPDS 2T	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppenname, Nummer	P -1, (2)	
Gitterkonstanten	a = 8.9831(10) Å	α = 112.026(8)°
	b = 12.3159(13) Å	β = 107.630(9)°
	c = 13.3818(14) Å	γ = 99.079(9)°
Volumen	1244.7(2) Å3	
Reflexanzahl und	6618	
Messbereich für Gitterkonstanten	2.43° <=Θ<= 28.20°	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.362 Mg/m3	
Absorptionskoeffizient	0.081 mm-1	
Methode der Absorptionskorrektur	None	
F(000)	532	
Kristallgröße, Form und Farbe	0.040 × 0.080 × 0.160 mm3, gelber Block	
Theta Bereich der Messung	2.431 bis 27.991°.	
Index Bereich	-11<=h<=11, -16<=k<=13, -17<=l<=17	
Zahl der Reflexe: gemessen	10897	
unabhängig	5889 [Rint = 0.0717]	
beobachtet [I>2sigma(I)]	2960	
Vollständigkeit bei Θmax= 25.2°	99.6 %	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F2	
Reflexe / Restraints / Parameter	5889 / 0 / 361	
Fitgüte für F2	1.091	
Abschließende R Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0969, wR2 = 0.1657	
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.2000, wR2 = 0.2197	
Maximum und Minimum der diff. Map	0.294 und -0.320 eÅ-3	
CCDC Deposit-Nummer	2241858	

(*rac*)-**AzaMe**

Summenformel	$C_{26}H_{18}N_4$	
Molekülformel	$C_{26}H_{18}N_4$	
Formelgewicht	386.44	
Temperatur	120(2) K	
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073 Å, MoKα	
Diffraktometer	STOE IPDS 2T	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppenname, Nummer	P 21/n, (14)	
Gitterkonstanten	a = 7.1164(6) Å	α = 90°
	b = 19.894(2) Å	β = 101.732(7)°
	c = 13.4222(11) Å	γ = 90°
Volumen	1860.6(3) Å3	
Reflexanzahl und	3755	
Messbereich für Gitterkonstanten	2.57° <=Θ<= 28.06°	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.380 Mg/m3	
Absorptionskoeffizient	0.084 mm-1	
Methode der Absorptionskorrektur	None	
F(000)	808	
Kristallgröße, Form und Farbe	0.020 × 0.070 × 0.080 mm3, farblose Platte	
Theta Bereich der Messung	2.568 bis 28.014°.	
Index Bereich	-9<=h<=9, -26<=k<=26, -6<=l<=17	
Zahl der Reflexe: gemessen	4429	
unabhängig	4429 [Rint = ?]	
beobachtet [I>2sigma(I)]	2148	
Vollständigkeit bei Θmax= 25.2°	99.8 %	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F2	
Reflexe / Restraints / Parameter	4429 / 0 / 274	
Fitgüte für F2	1.154	
Abschließende R Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.1141, wR2 = 0.1669	
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.2412, wR2 = 0.2212	
Maximum und Minimum der diff. Map	0.454 und -0.444 eÅ^{-3}	
Bemerkung	Kristalle sind verzwillingt	
CCDC Deposit-Nummer	2292802	

(*P*)-AzaPh

Summenformel	$C_{36}H_{22}N_4$	
Molekülformel	$C_{36}H_{22}N_4$	
Formelgewicht	510.57	
Temperatur	120(2) K	
Wellenlänge, Strahlungsart	1.54186 Å, CuKα	
Diffraktometer	STOE STADIVARI	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppenname, Nummer	C 2, (5)	
Gitterkonstanten	a = 27.7866(5) Å	α = 90°
	b = 12.9388(2) Å	β = 92.4830(10)°
	c = 13.9858(3) Å	γ = 90°
Volumen	5023.53(16) Å3	
Reflexanzahl und	62750	
Messbereich für Gitterkonstanten	3.16° <=Θ<= 70.08°	
Z	8	
Dichte (berechnet)	1.350 Mg/m3	
Absorptionskoeffizient	0.628 mm-1	
Methode der Absorptionskorrektur	Integration	
Max. und min. Transmission	0.9623 und 0.9029	
F(000)	2128	
Kristallgröße, Form und Farbe	0.120 × 0.147 × 0.190 mm3, gelber Block	
Theta Bereich der Messung	3.163 bis 69.788°.	
Index Bereich	-32<=h<=31, -15<=k<=15, -16<=l<=16	
Zahl der Reflexe: gemessen	90509	
unabhängig	9004 [Rint = 0.0606]	
beobachtet [I>2sigma(I)]	7708	
Vollständigkeit bei Θmax= 67.7°	98.1 %	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F2	
Reflexe / Restraints / Parameter	9004 / 1 / 722	
Fitgüte für F2	1.095	
Abschließende R Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0726, wR2 = 0.1962	
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0800, wR2 = 0.2105	
Absoluter Strukturparameter	0.1(8)	
Maximum und Minimum der diff. Map	0.444 und -0.325 eÅ-3	
Bemerkung	Struktur enthält 3 unabhängige Moleküle, von denen zwei eine C_2 Symmetrie haben.	
CCDC Deposit-Nummer	2292803	

(*P*)-AzaoF

Summenformel	$C_{24}H_{12}F_2N_4$	
Molekülformel	$C_{24}H_{12}F_2N_4$	
Formelgewicht	394.38	
Temperatur	120(2) K	
Wellenlänge, Strahlungsart	1.54186 Å, CuKα	
Diffraktometer	STOE STADIVARI	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppenname, Nummer	P 2_1, (4)	
Gitterkonstanten	a = 10.4960(2) Å	α = 90°
	b = 25.7833(3) Å	β = 116.9280(10)°
	c = 10.8658(2) Å	γ = 90°
Volumen	2621.70(8) Å3	
Reflexanzahl und	101503	
Messbereich für Gitterkonstanten	3.43° <=Θ<= 68.76°	
Z	6	
Dichte (berechnet)	1.499 Mg/m3	
Absorptionskoeffizient	0.882 mm-1	
Methode der Absorptionskorrektur	None	
F(000)	1212	
Kristallgröße, Form und Farbe	0.070 × 0.110 × 0.180 mm3, farbloser Block	
Theta Bereich der Messung	3.428 bis 67.981°.	
Index Bereich	-12<=h<=12, -24<=k<=27, -13<=l<=13	
Zahl der Reflexe: gemessen	85358	
unabhängig	8223 [Rint = 0.0285]	
beobachtet [I>2sigma(I)]	7861	
Vollständigkeit bei Θmax= 68.0°	94.5 %	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F2	
Reflexe / Restraints / Parameter	8223 / 1 / 811	
Fitgüte für F2	1.077	
Abschließende R Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0338, wR2 = 0.0896	
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0354, wR2 = 0.0904	
Absoluter Strukturparameter	-0.13(10)	
Maximum und Minimum der diff. Map	0.176 und -0.177 eÅ-3	
Bemerkung	3 unabhängige Moleküle	
CCDC Deposit-Nummer	2292804	

(*rac*)-**AzadF**

Summenformel	$C_{25}H_{10}Cl_3DF_4N_4$	
Molekülformel	$C_{24}H_{10}F_4D_4$, ($CDCl_3$)	
Formelgewicht	550.73	
Temperatur	120(2) K	
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073 Å, MoKα	
Diffraktometer	STOE IPDS 2T	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppenname, Nummer	P -1, (2)	
Gitterkonstanten	a = 8.4697(5) Å	α = 94.262(5)°
	b = 9.1330(6) Å	β = 96.512(5)°
	c = 15.8312(10) Å	γ = 115.092(5)°
Volumen	1091.63(13) Å3	
Reflexanzahl und	19809	
Messbereich für Gitterkonstanten	3.92° <=Θ<= 28.41°	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.675 Mg/m3	
Absorptionskoeffizient	0.479 mm-1	
Methode der Absorptionskorrektur	Integration	
Max. und min. Transmission	0.9690 und 0.8481	
F(000)	552	
Kristallgröße, Form und Farbe	0.060 × 0.260 × 0.410 mm3, gelbe Platte	
Theta Bereich der Messung	3.923 bis 27.950°.	
Index Bereich	-11<=h<=11, -12<=k<=12, -20<=l<=20	
Zahl der Reflexe: gemessen	12625	
unabhängig	5183 [Rint = 0.0507]	
beobachtet [I>2sigma(I)]	4179	
Vollständigkeit bei Θmax= 25.2°	99.6 %	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F2	
Reflexe / Restraints / Parameter	5183 / 0 / 325	
Fitgüte für F2	1.098	
Abschließende R Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0751, wR2 = 0.1921	
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0927, wR2 = 0.2129	
Maximum und Minimum der diff. Map	1.049 und -0.801 eÅ-3	
CCDC Deposit-Nummer	2292806	

(*P*)-**AzapF**

Summenformel	$C_{48}H_{26}F_4N_8$ O	
Molekülformel	2($C_{24}H_{12}F_2N_4$), H_2O	
Formelgewicht	806.77	
Temperatur	120(2) K	
Wellenlänge, Strahlungsart	1.54178 Å, CuKα	
Diffraktometer	STOE STADIVARI	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppenname, Nummer	P $2_12_12_1$, (19)	
Gitterkonstanten	a = 9.52820(11) Å	α = 90°
	b = 18.99338(17) Å	β = 90°
	c = 19.6284(2) Å	γ = 90°
Volumen	3552.21(6) Å3	
Reflexanzahl und	122251	
Messbereich für Gitterkonstanten	3.24° <=Θ<= 70.07°	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.509 Mg/m3	
Absorptionskoeffizient	0.902 mm-1	
Methode der Absorptionskorrektur	None	
F(000)	1656	
Kristallgröße, Form und Farbe	0.130 × 0.133 × 0.140 mm3, farbloser Block	
Theta Bereich der Messung	3.238 bis 67.976°.	
Index Bereich	-11<=h<=11, -22<=k<=22, -23<=l<=23	
Zahl der Reflexe: gemessen	99839	
unabhängig	6479 [Rint = 0.0704]	
beobachtet [I>2sigma(I)]	6294	
Vollständigkeit bei Θmax= 67.7°	100.0 %	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F2	
Reflexe / Restraints / Parameter	6479 / 0 / 557	
Fitgüte für F2	1.087	
Abschließende R Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0333, wR2 = 0.0883	
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0341, wR2 = 0.0888	
Absoluter Strukturparameter	0.01(4)	
Maximum und Minimum der diff. Map	0.153 und -0.176 eÅ-3	
Bemerkung	Struktur enthält zwei unabhängige Moleküle und ein Molekül Wasser.	
CCDC Deposit-Nummer	2292805	

(*P*)-**AzadF**

Summenformel	$C_{24}H_{10.25}F_4N_4O_{0.12}$
Molekülformel	$C_{24}H_{10}F_4N_4$, 0.125(H_2O)
Formelgewicht	432.61
Temperatur	120(2) K
Wellenlänge, Strahlungsart	1.54178 Å, CuKα
Diffraktometer	STOE STADIVARI
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppenname, Nummer	C 222_1, (20)
Gitterkonstanten	a = 16.6391(3) Å α = 90°
	b = 15.4053(3) Å β = 90°
	c = 14.1030(2) Å γ = 90°
Volumen	3615.03(11) Å3
Reflexanzahl und	59042
Messbereich für Gitterkonstanten	3.13° <=Θ<= 69.04°
Z	8
Dichte (berechnet)	1.590 Mg/m3
Absorptionskoeffizient	1.081 mm-1
Methode der Absorptionskorrektur	None
F(000)	1754
Kristallgröße, Form und Farbe	0.200 × 0.250 × 0.350 mm3, farbloser Block
Theta Bereich der Messung	3.910 bis 67.985°.
Index Bereich	-20<=h<=20, -18<=k<=18, -16<=l<=16
Zahl der Reflexe: gemessen	38727
unabhängig	3250 [Rint = 0.0285]
beobachtet [I>2sigma(I)]	3189
Vollständigkeit bei Θmax= 67.7°	98.7 %
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F2
Reflexe / Restraints / Parameter	3250 / 0 / 294
Fitgüte für F2	1.038
Abschließende R Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0296, wR2 = 0.0795
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0301, wR2 = 0.0798
Absoluter Strukturparameter -	0.06(10) (P) Enatiomer
Maximum und Minimum der diff. Map	0.153 und -0.202 eÅ-3
Bemerkung	Struktur enthält zwei unabhängige Moleküle mit C_2 Symmetrie, die identisch sind und ca. 1/8 mol H_2O.
CCDC Deposit-Nummer	2292807

(*rac*)-**AzaPyr**

Summenformel	$C_{29}H_{17}Cl_6N_5$
Molekülformel	$C_{27}H_{15}Cl_6N_5$, 2($CHCl_3$)
Formelgewicht	648.17
Temperatur	120(2) K
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073 Å, MoKα
Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppenname, Nummer	I 2/a, (15)
Gitterkonstante	a = 22.6864(8) Å
	b = 12.0271(6) Å β = 92.632(3)°
	c = 9.9805(4) Å
Volumen	2720.3(2) Å3
Reflexanzahl und	14847
Messbereich für Gitterkonstanten	2.65° <=Θ<= 28.49°
Z	4
Dichte (berechnet)	1.583 Mg/m3
Absorptionskoeffizient	0.663 mm-1
Methode der Absorptionskorrektur	Integration
Max. und min. Transmission	0.9711 und 0.8136
F(000)	1312
Kristallgröße, Form und Farbe	0.040 × 0.080 × 0.510 mm3, braune Nadel
Theta Bereich der Messung	2.654 bis 28.123°.
Index Bereich	-29<=h<=29, -15<=k<=15, -13<=l<=13
Zahl der Reflexe: gemessen	11411
unabhängig	3286 [Rint = 0.0453]
beobachtet [I>2sigma(I)]	2760
Vollständigkeit bei Θmax= 25.2°	99.9 %
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F2
Reflexe / Restraints / Parameter	3286 / 0 / 227
Fitgüte für F2	1.108
Abschließende R Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0431, wR2 = 0.0941
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0552, wR2 = 0.1007
Maximum und Minimum der diff. Map	0.248 und -0.249 eÅ-3
Bemerkung	Molekül hat Pseudo C_2 -Symmetrie.
CCDC Deposit-Nummer	2292808

(*rac*)-**AzaBr$_2$**

Summenformel	$C_{26}H_{14}Br_2Cl_6N_4$	
Molekülformel	$C_{24}H_{12}Br_2N_4$, 2($CHCl_3$)	
Formelgewicht	754.93	
Temperatur	120(2) K	
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073 Å, MoKα	
Diffraktometer	STOE IPDS 2T	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppenname, Nummer	C 2/c, (15)	
Gitterkonstanten	a = 18.5056(11) Å	α = 90°
	b = 11.0039(7) Å	β = 114.361(4)°
	c = 14.6148(9) Å	γ = 90°
Volumen	2711.1(3) Å3	
Reflexanzahl und	9130	
Messbereich für Gitterkonstanten	2.96° <=Θ<= 28.26°	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.850 Mg/m3	
Absorptionskoeffizient	3.608 mm-1	
Methode der Absorptionskorrektur	Integration	
Max. und min. Transmission	0.7656 und 0.3899	
F(000)	1480	
Kristallgröße, Form und Farbe	0.060 × 0.220 × 0.350 mm3, farbloser Block	
Theta Bereich der Messung	2.959 bis 27.934°.	
Index Bereich	-24<=h<=24, -13<=k<=14, -19<=l<=18	
Zahl der Reflexe: gemessen	8105	
unabhängig	3214 [Rint = 0.0532]	
beobachtet [I>2sigma(I)]	2555	
Vollständigkeit bei Θmax= 25.2°	99.3 %	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F2	
Reflexe / Restraints / Parameter	3214 / 0 / 172	
Fitgüte für F2	1.085	
Abschließende R Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0540, wR2 = 0.1340	
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0734, wR2 = 0.1459	
Maximum und Minimum der diff. Map	0.718 und -0.835 eÅ-3	
Bemerkung	Molekül hat C_2 Symmetrie	
CCDC Deposit-Nummer	2292809	

5.3 Spektren zu SSA-Analoga-Bibliotheksverbindungen

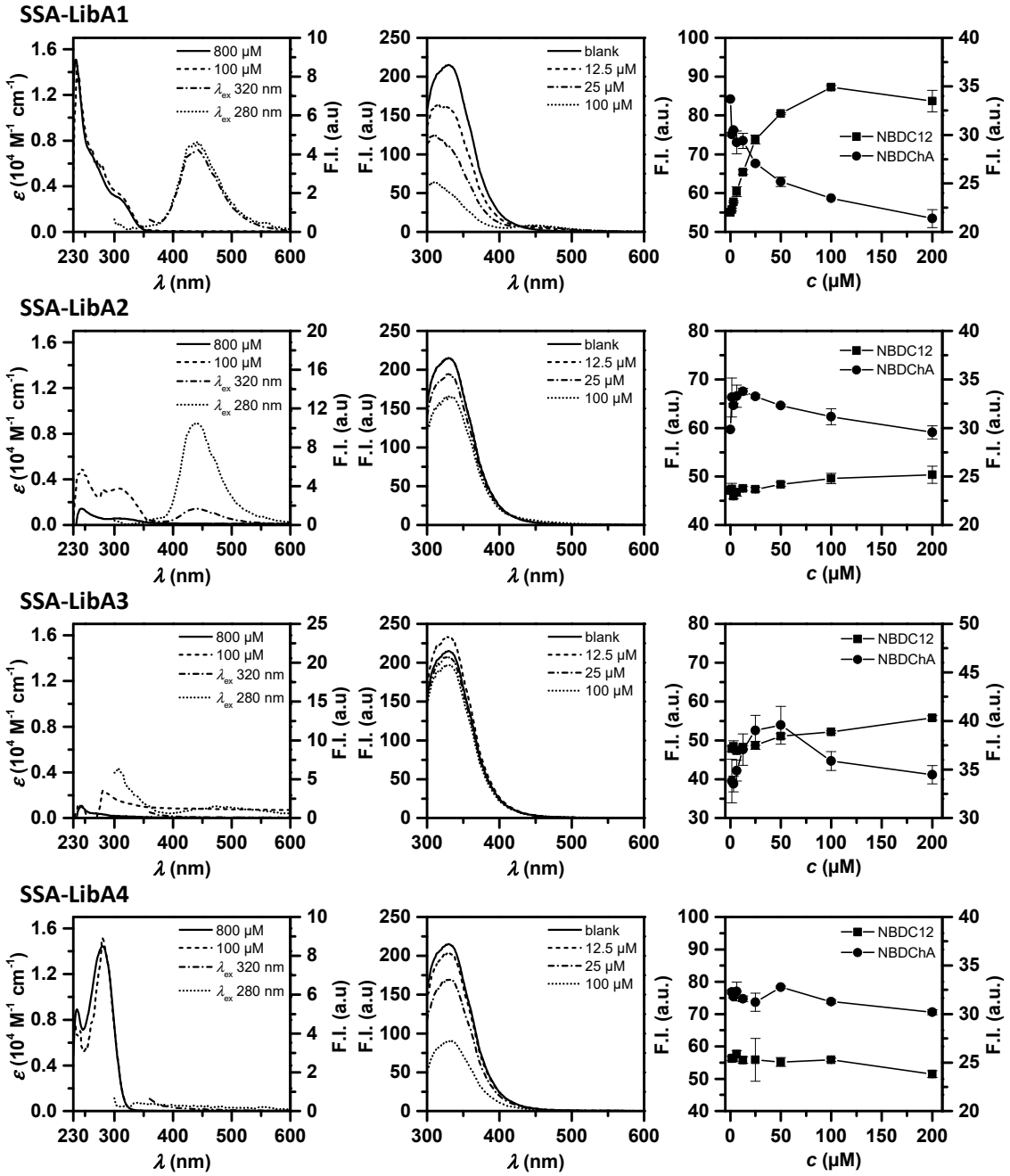


Abbildung 5.3. Rechts: Absorptions- (800 µM und 100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) und Emissionsspektren (100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) von **SSA-LibA1**–**SSA-LibA4**. Mitte: Fluoreszenz von Trp-214 in HSA (12.5 µM, λ_{ex} = 280 nm) bei Zugabe von **SSA-LibA1**–**SSA-LibA4**. Rechts: Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA-LibA1**–**SSA-LibA4** an HSA gegen die Farbstoff **NBDC12** und **NBDChA**.

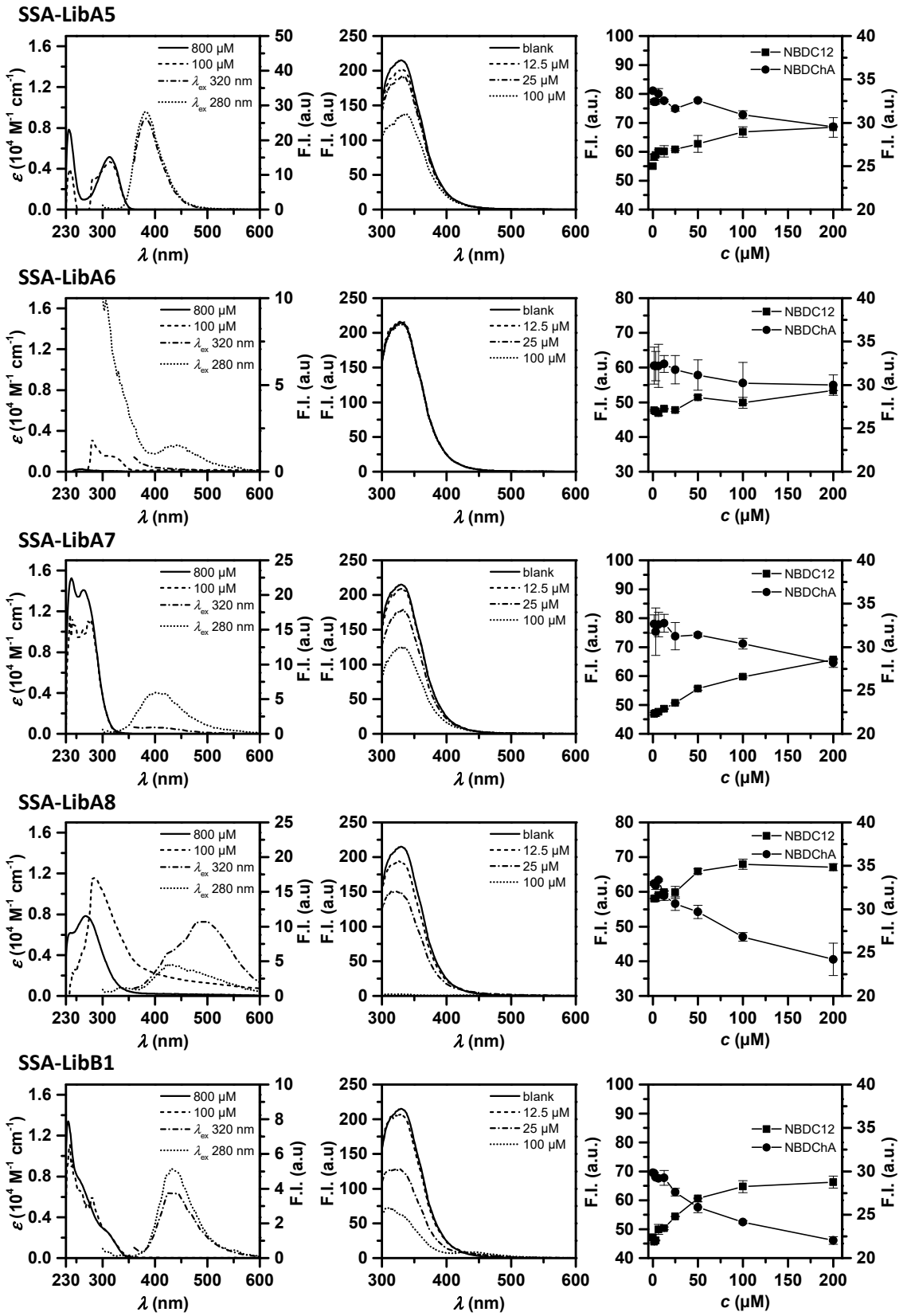


Abbildung 5.4. Rechts: Absorptions- (800 µM und 100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) und Emissionsspektren (100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) von **SSA-LibA5**–**SSA-LibB1**. Mitte: Fluoreszenz von Trp-214 in HSA (12.5 µM, λ_{ex} = 280 nm) bei Zugabe von **SSA-LibA5**–**SSA-LibB1**. Rechts: Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA-LibA5**–**SSA-LibB1** an HSA gegen die Farbstoff **NBDC12** und **NBDChA**.

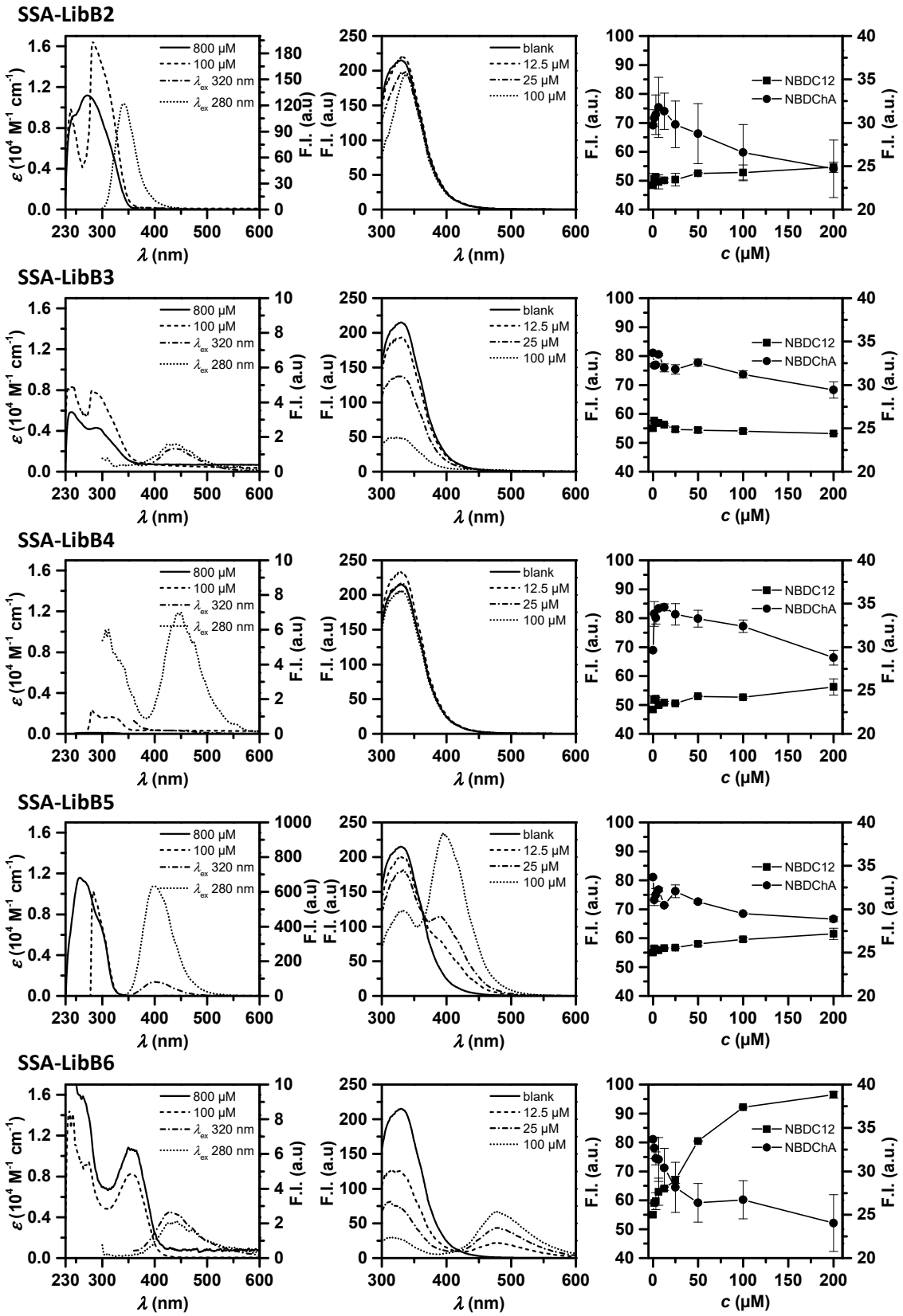


Abbildung 5.5. Rechts: Absorptions- (800 µM und 100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) und Emissionsspektren (100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) von **SSA-LibB2**–**SSA-LibB6**. Mitte: Fluoreszenz von Trp-214 in HSA (12.5 µM, λ_{ex} = 280 nm) bei Zugabe von **SSA-LibB2**–**SSA-LibB6**. Rechts: Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA-LibB2**–**SSA-LibB6** an HSA gegen die Farbstoff **NBDC12** und **NBDChA**.

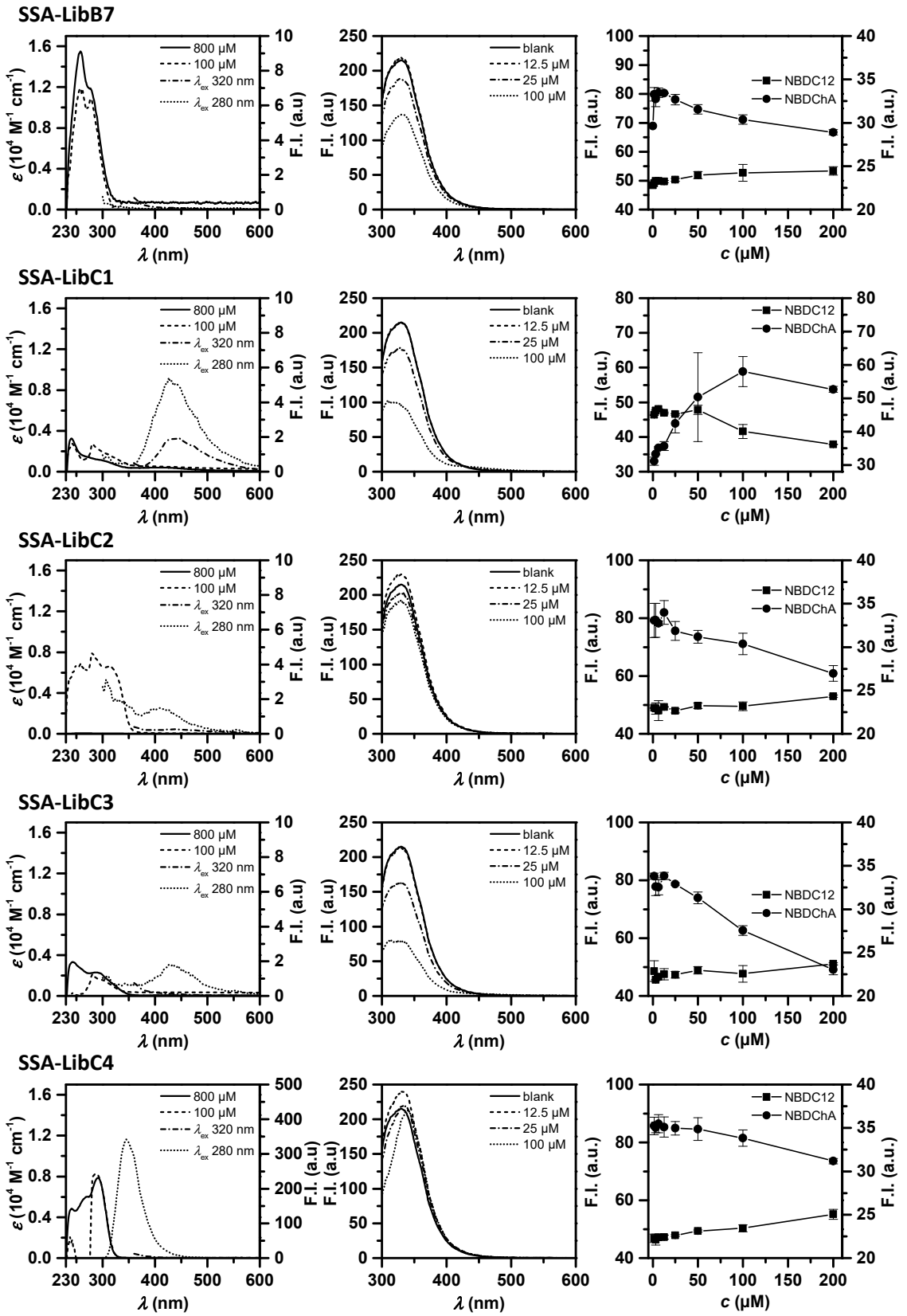


Abbildung 5.6. Rechts: Absorptions- (800 µM und 100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) und Emissionsspektren (100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) von **SSA-LibB7**–**SSA-LibC4**. Mitte: Fluoreszenz von Trp-214 in HSA (12.5 µM, λ_{ex} = 280 nm) bei Zugabe von **SSA-LibB7**–**SSA-LibC4**. Rechts: Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA-LibB7**–**SSA-LibC4** an HSA gegen die Farbstoff **NBDC12** und **NBDChA**.

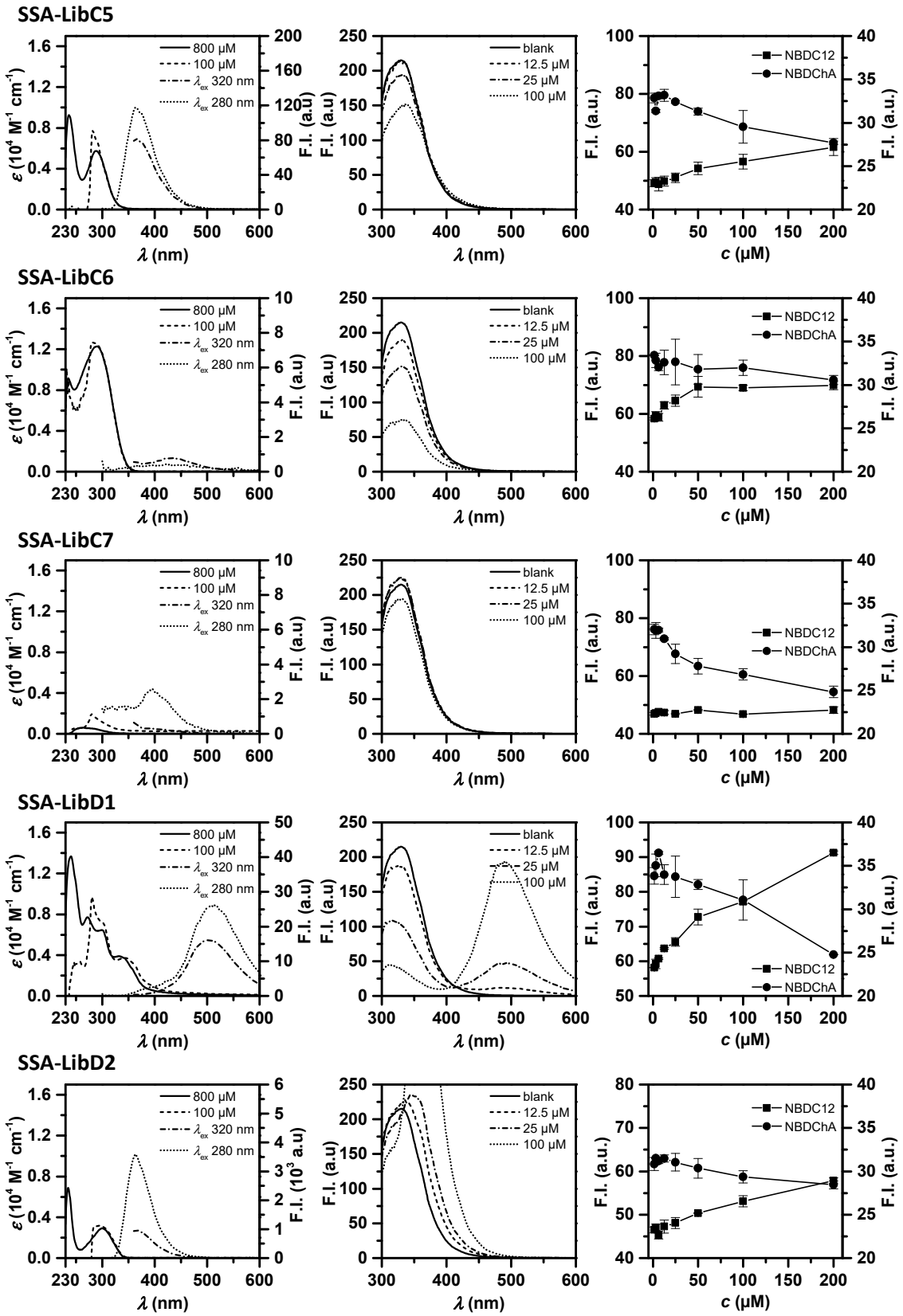


Abbildung 5.7. Rechts: Absorptions- (800 µM und 100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) und Emissionsspektren (100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) von **SSA-LibC5**–**SSA-LibD2**. Mitte: Fluoreszenz von Trp-214 in HSA (12.5 µM, λ_{ex} = 280 nm) bei Zugabe von **SSA-LibC5**–**SSA-LibD2**. Rechts: Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA-LibC5**–**SSA-LibD2** an HSA gegen die Farbstoff **NBDC12** und **NBDChA**.

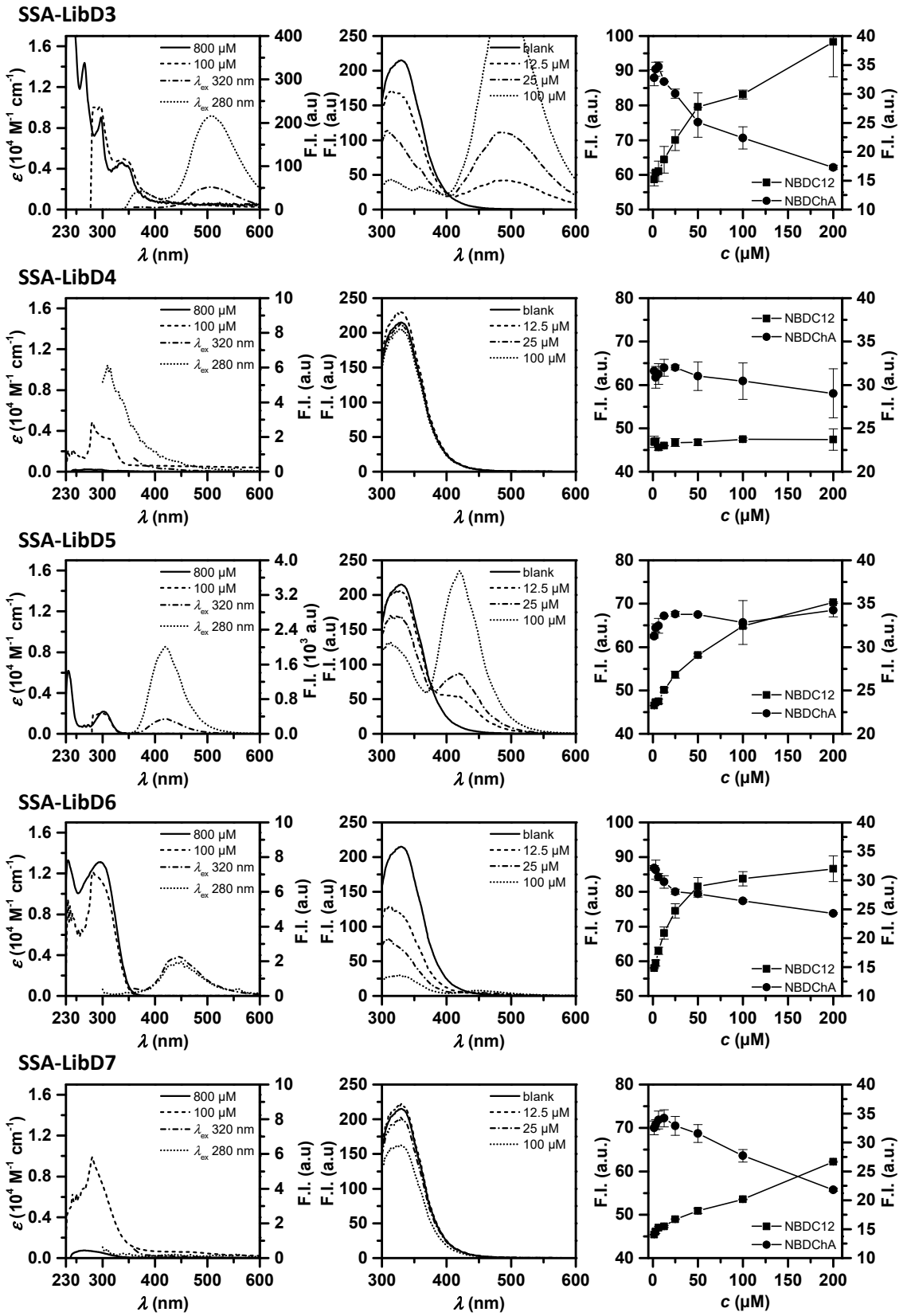


Abbildung 5.8. Rechts: Absorptions- (800 µM und 100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) und Emissionsspektren (100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) von **SSA-LibD3**–**SSA-LibD7**. Mitte: Fluoreszenz von Trp-214 in HSA (12.5 µM, λ_{ex} = 280 nm) bei Zugabe von **SSA-LibD3**–**SSA-LibD7**. Rechts: Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA-LibD3**–**SSA-LibD7** an HSA gegen die Farbstoff **NBDC12** und **NBDChA**.

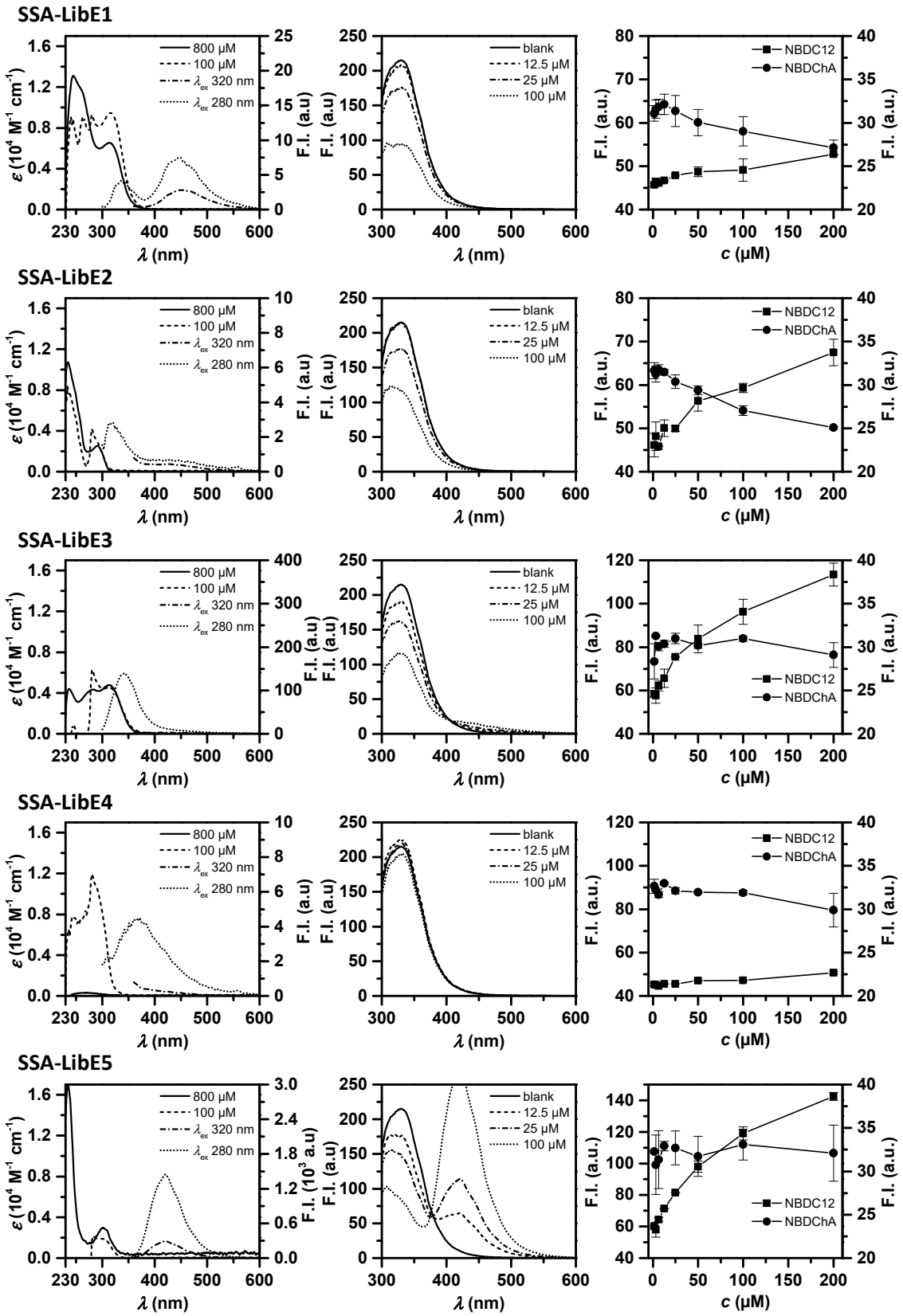


Abbildung 5.9. Rechts: Absorptions- (800 µM und 100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) und Emissionsspektren (100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) von **SSA-LibE1**–**SSA-LibE5**. Mitte: Fluoreszenz von Trp-214 in HSA (12.5 µM, λ_{ex} = 280 nm) bei Zugabe von **SSA-LibE1**–**SSA-LibE5**. Rechts: Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA-LibE1**–**SSA-LibE5** an HSA gegen die Farbstoff **NBDC12** und **NBDChA**.

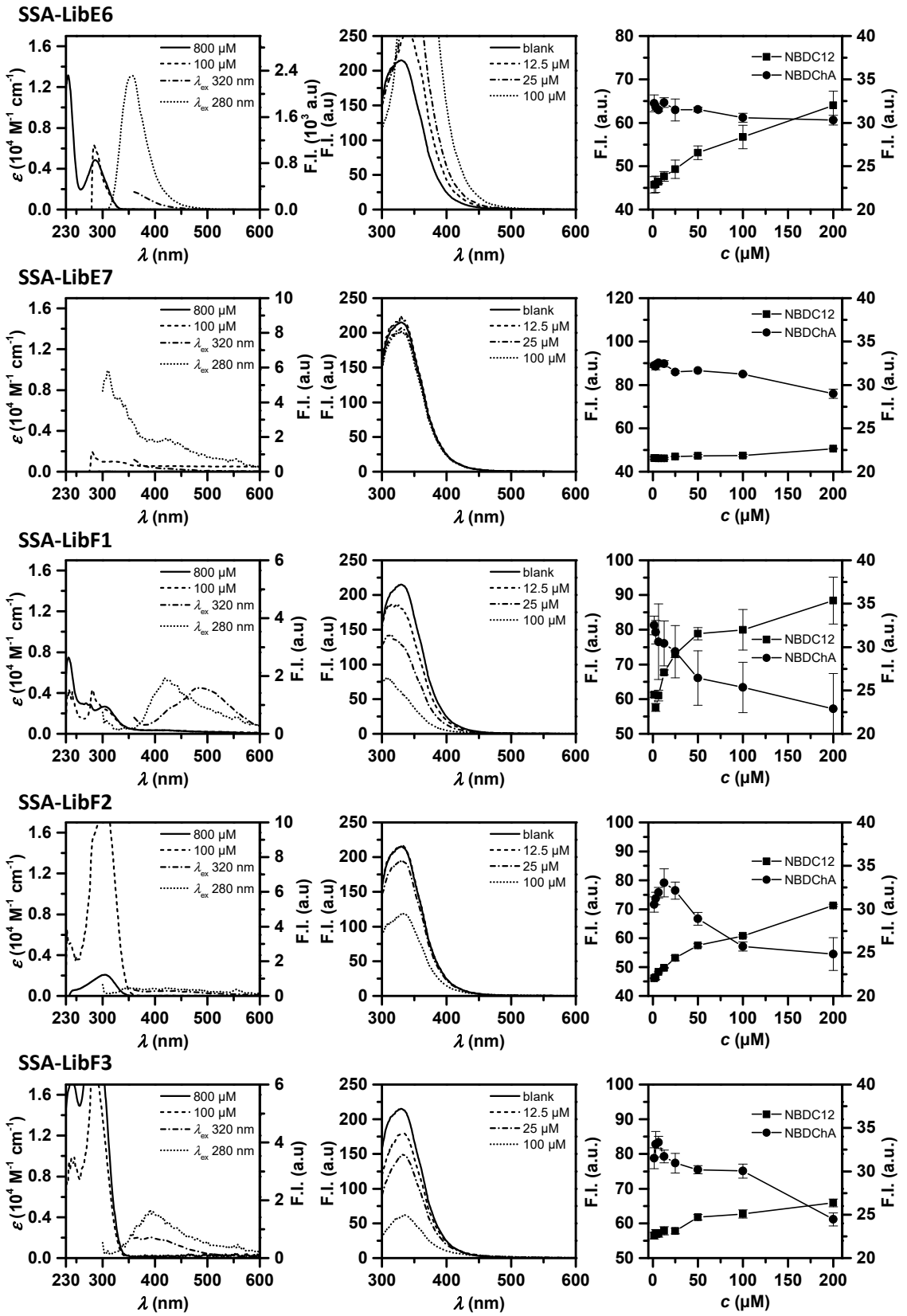


Abbildung 5.10. Rechts: Absorptions- (800 µM und 100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) und Emissionsspektren (100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) von **SSA-LibE6**–**SSA-LibF3**. Mitte: Fluoreszenz von Trp-214 in HSA (12.5 µM, λ_{ex} = 280 nm) bei Zugabe von **SSA-LibE6**–**SSA-LibF3**. Rechts: Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA-LibE6**–**SSA-LibF3** an HSA gegen die Farbstoff **NBDC12** und **NBDChA**.

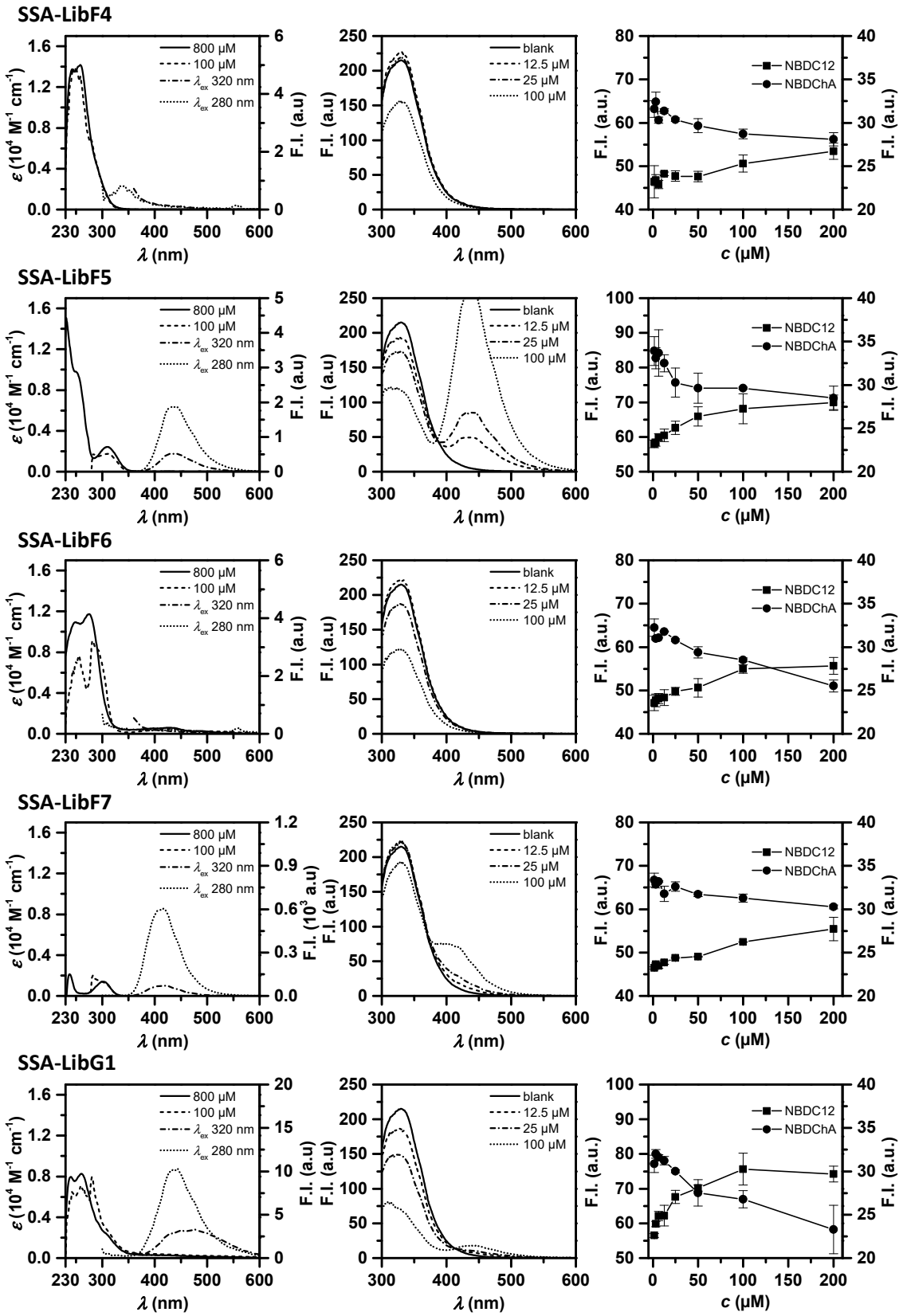


Abbildung 5.11. Rechts: Absorptions- (800 µM und 100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) und Emissionsspektren (100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) von **SSA-LibF4**–**SSA-LibG1**. Mitte: Fluoreszenz von Trp-214 in HSA (12.5 µM, λ_{ex} = 280 nm) bei Zugabe von **SSA-LibF4**–**SSA-LibG1**. Rechts: Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA-LibF4**–**SSA-LibG1** an HSA gegen die Farbstoff **NBDC12** und **NBDChA**.

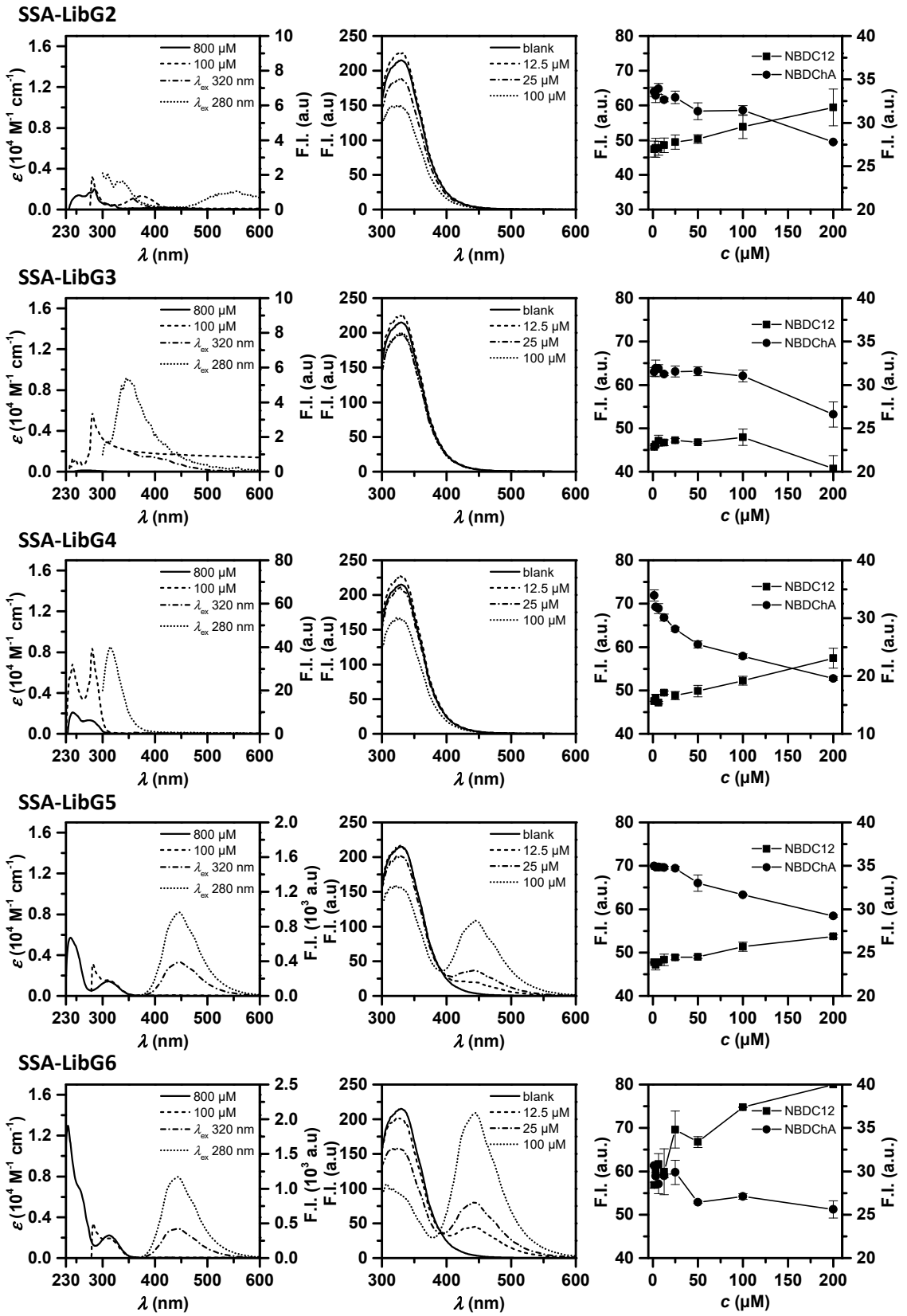


Abbildung 5.12. Rechts: Absorptions- (800 µM und 100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) und Emissionsspektren (100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) von **SSA-LibG2**–**SSA-LibG6**. Mitte: Fluoreszenz von Trp-214 in HSA (12.5 µM, λ_{ex} = 280 nm) bei Zugabe von **SSA-LibG2**–**SSA-LibG6**. Rechts: Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA-LibG2**–**SSA-LibG6** an HSA gegen die Farbstoff **NBDC12** und **NBDChA**.

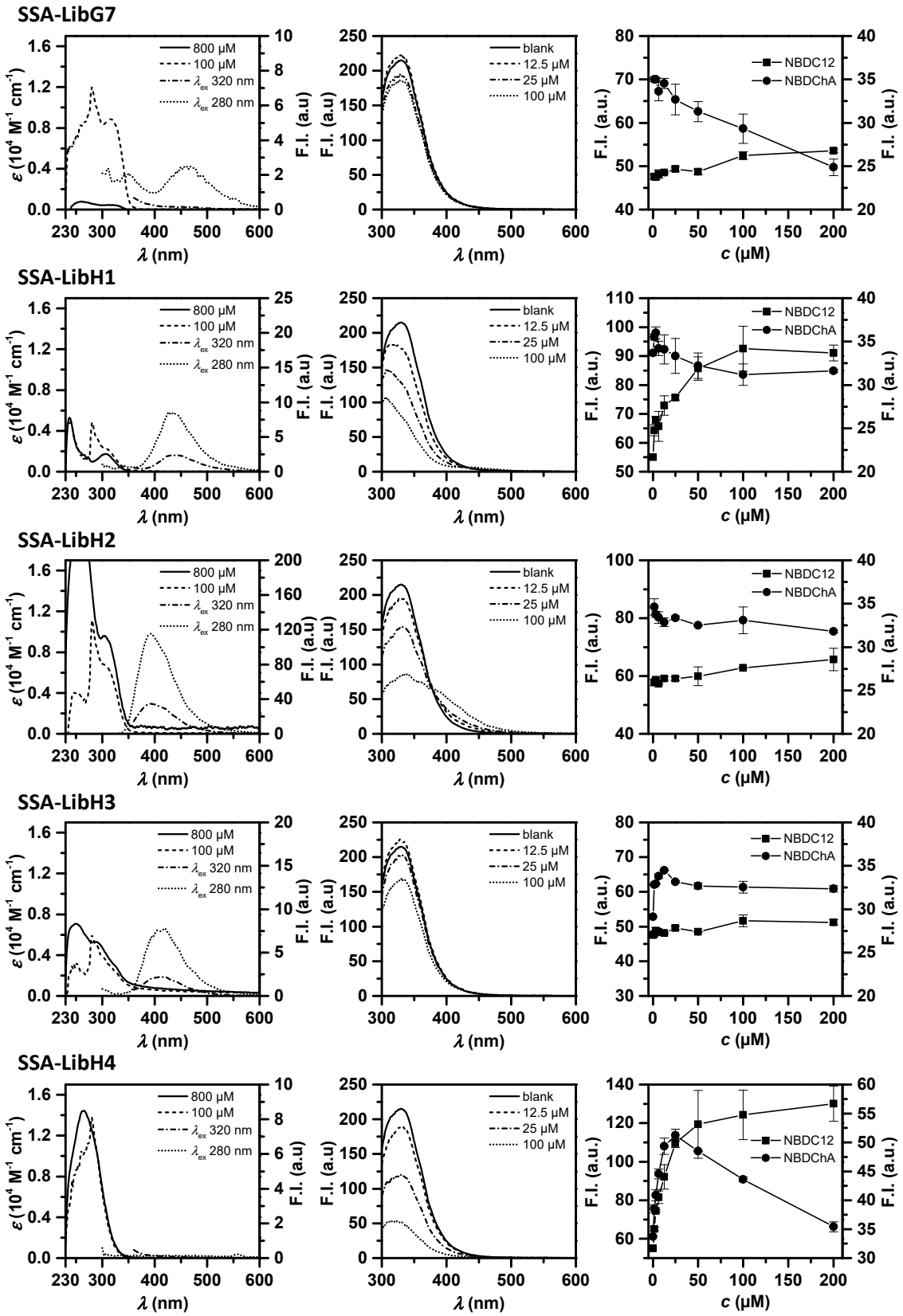


Abbildung 5.13. Rechts: Absorptions- (800 µM und 100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) und Emissionsspektren (100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) von **SSA-LibG7**–**SSA-LibH4**. Mitte: Fluoreszenz von Trp-214 in HSA (12.5 µM, λ_{ex} = 280 nm) bei Zugabe von **SSA-LibG7**–**SSA-LibH4**. Rechts: Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA-LibG7**–**SSA-LibH4** an HSA gegen die Farbstoff **NBDC12** und **NBDChA**.

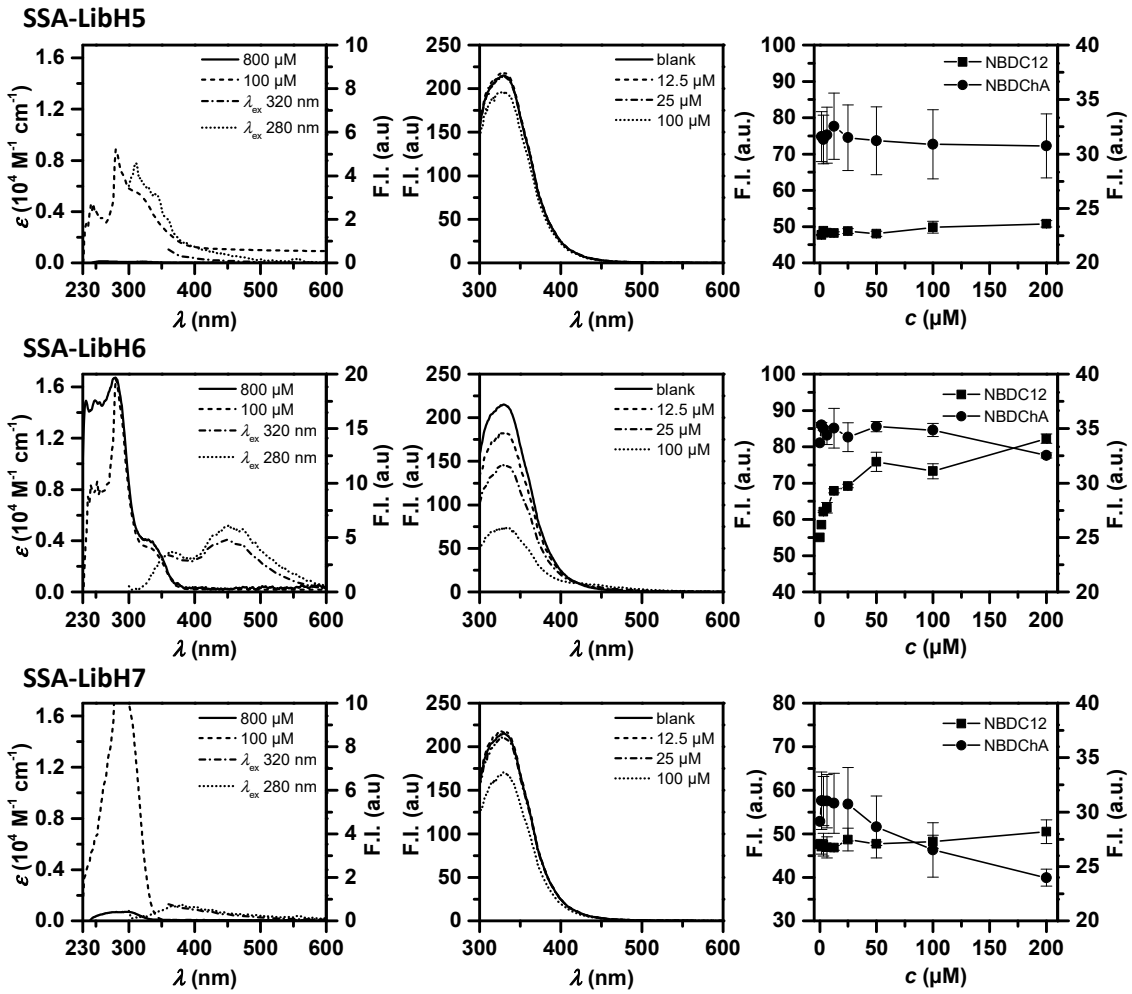


Abbildung 5.14. Rechts: Absorptions- (800 µM und 100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) und Emissionsspektren (100 µM in PBS-Puffer + 8% bzw. 1% DMSO) von **SSA-LibH5**–**SSA-LibH7**. Mitte: Fluoreszenz von Trp-214 in HSA (12.5 µM, λ_{ex} = 280 nm) bei Zugabe von **SSA-LibH5**–**SSA-LibH7**. Rechts: Fluoreszenzkompetitionsexperimente zur Bindung von **SSA-LibH5**–**SSA-LibH7** an HSA gegen die Farbstoff **NBDC12** und **NBDChA**.

5.4 Kompetitionsexperimente P1–P5

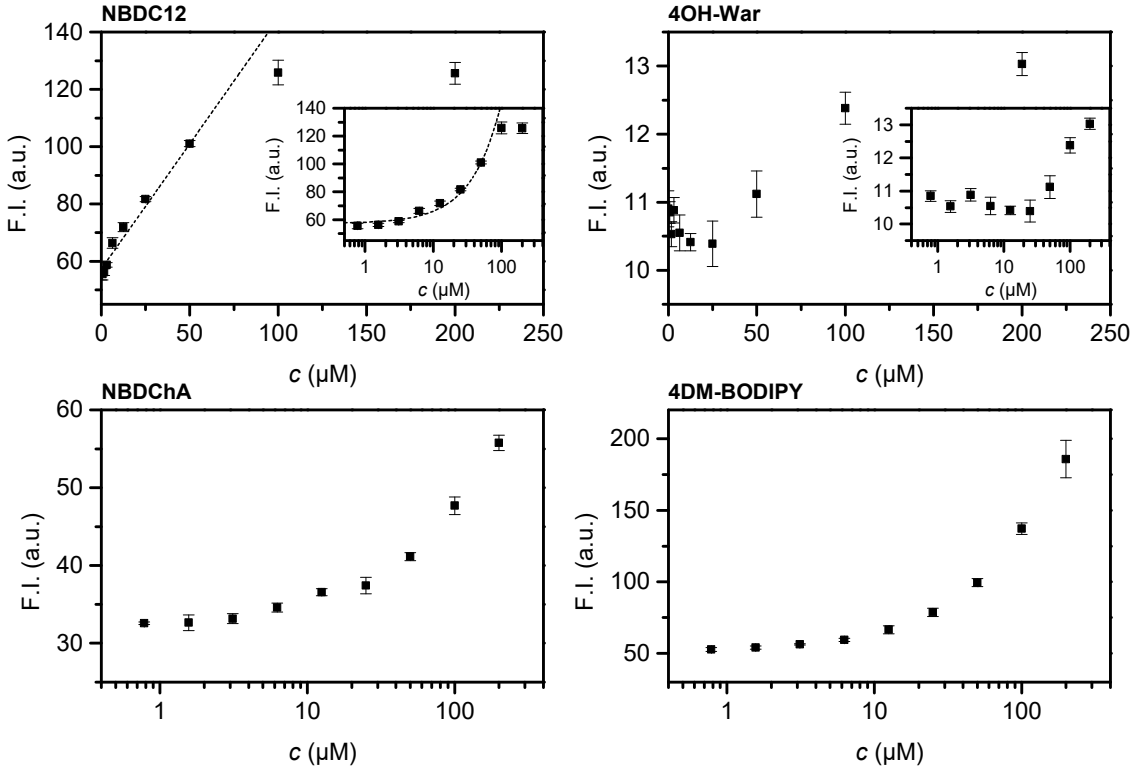


Abbildung 5.15. Kompetitionsexperimente von **P1** gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **4OH-War**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY** an HSA.

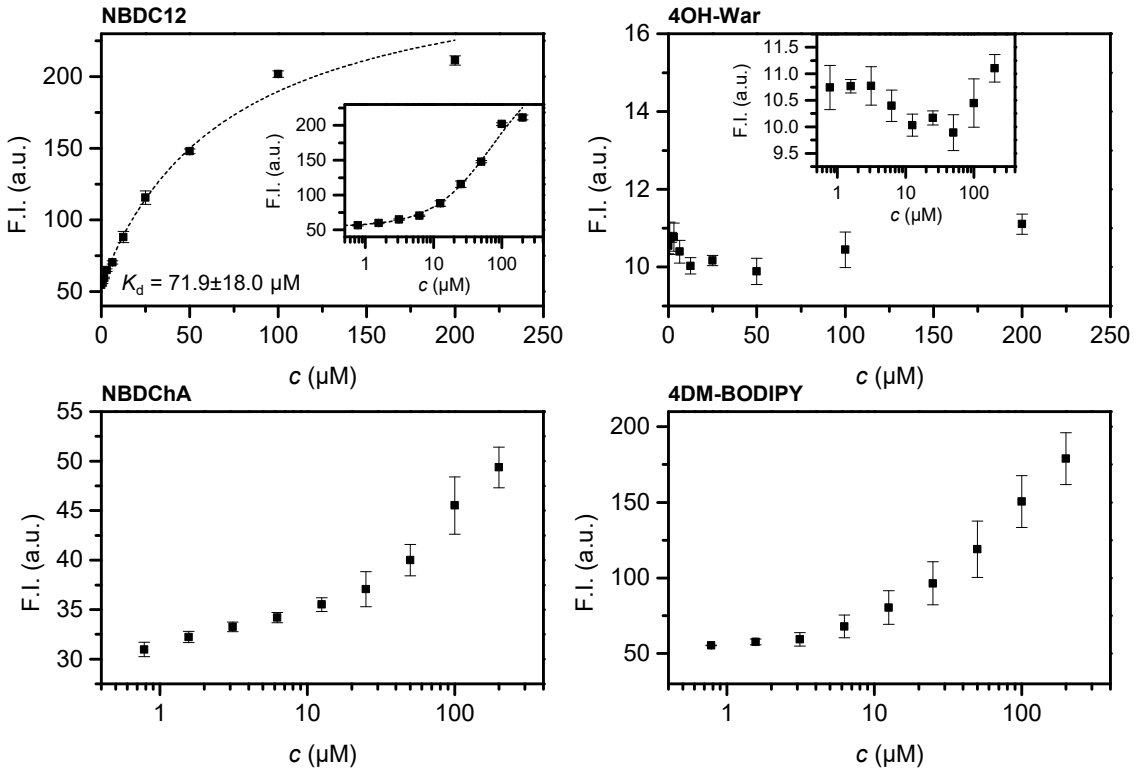


Abbildung 5.16. Kompetitionsexperimente von **P2** gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **4OH-War**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY** an HSA.

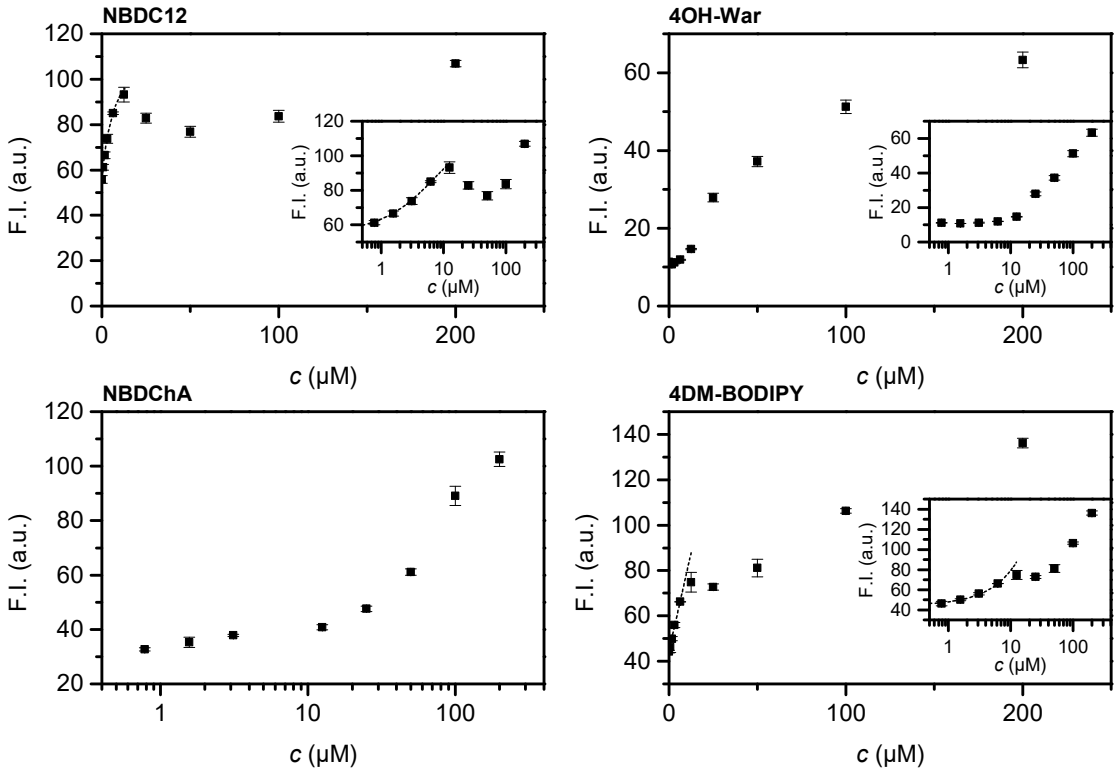


Abbildung 5.17. Kompetitionsexperimente von **P3** gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **4OH-War**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY** an HSA.

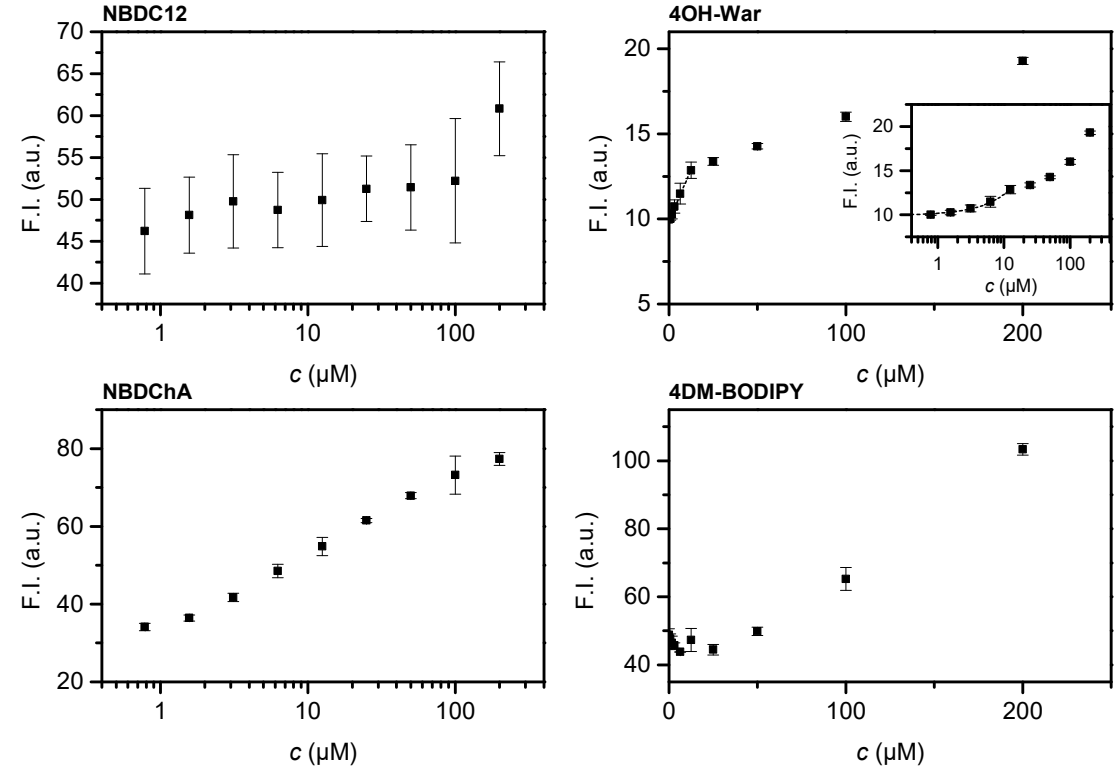


Abbildung 5.18. Kompetitionsexperimente von **P4** gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **4OH-War**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY** an HSA.

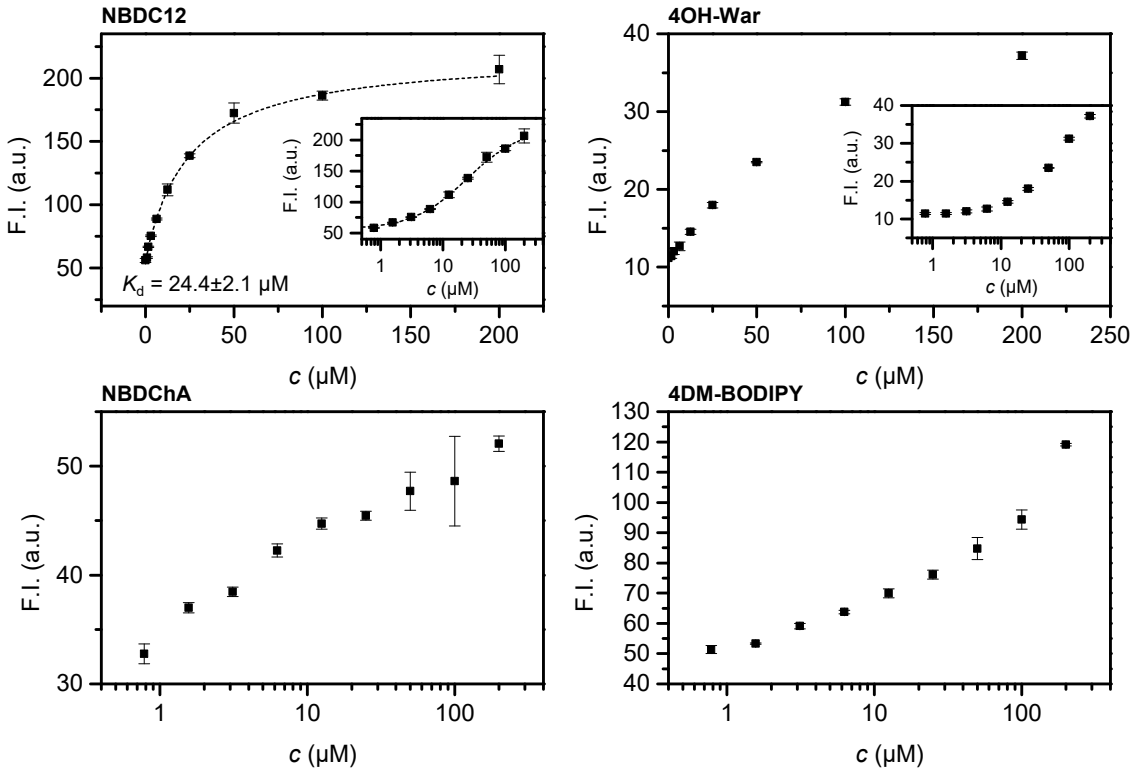
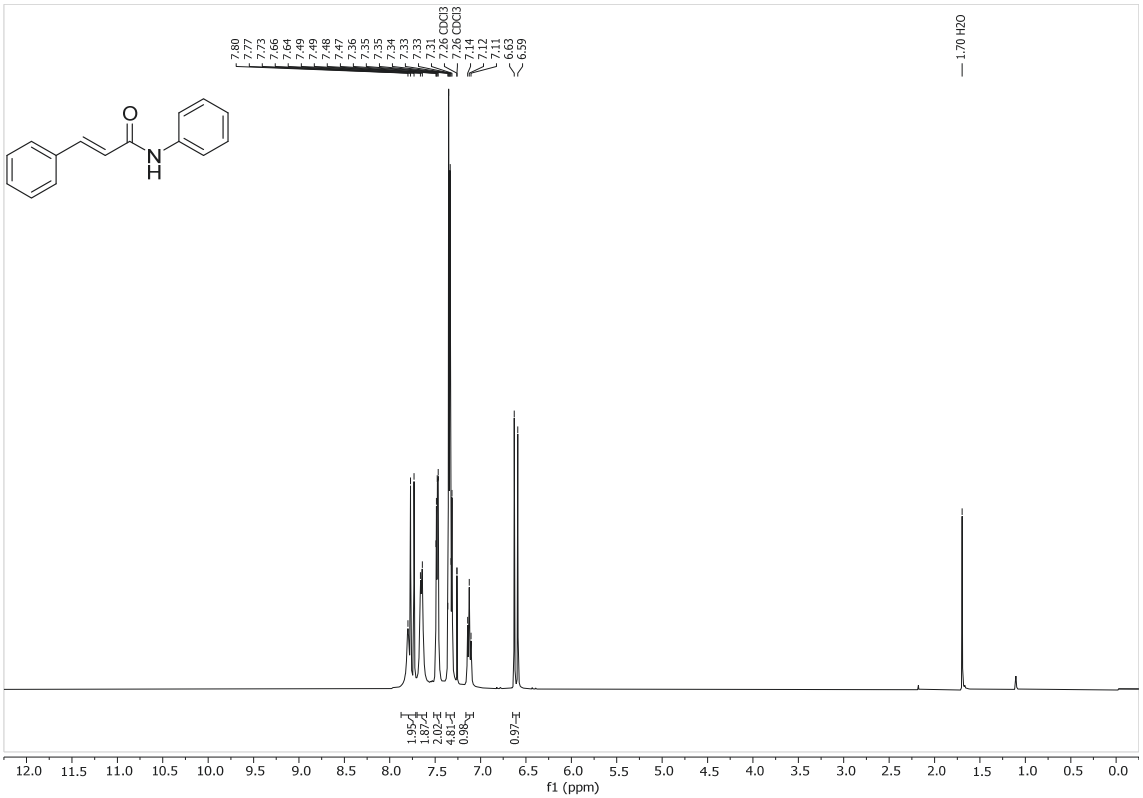


Abbildung 5.19. Kompetitionsexperimente von **P5** gegen die Farbstoffe **NBDC12**, **4OH-War**, **NBDChA** und **4DM-BODIPY** an HSA.

5.5 NMR-Spektren

5.5.1 Polyaza[7]helicene als Photokatalysatoren



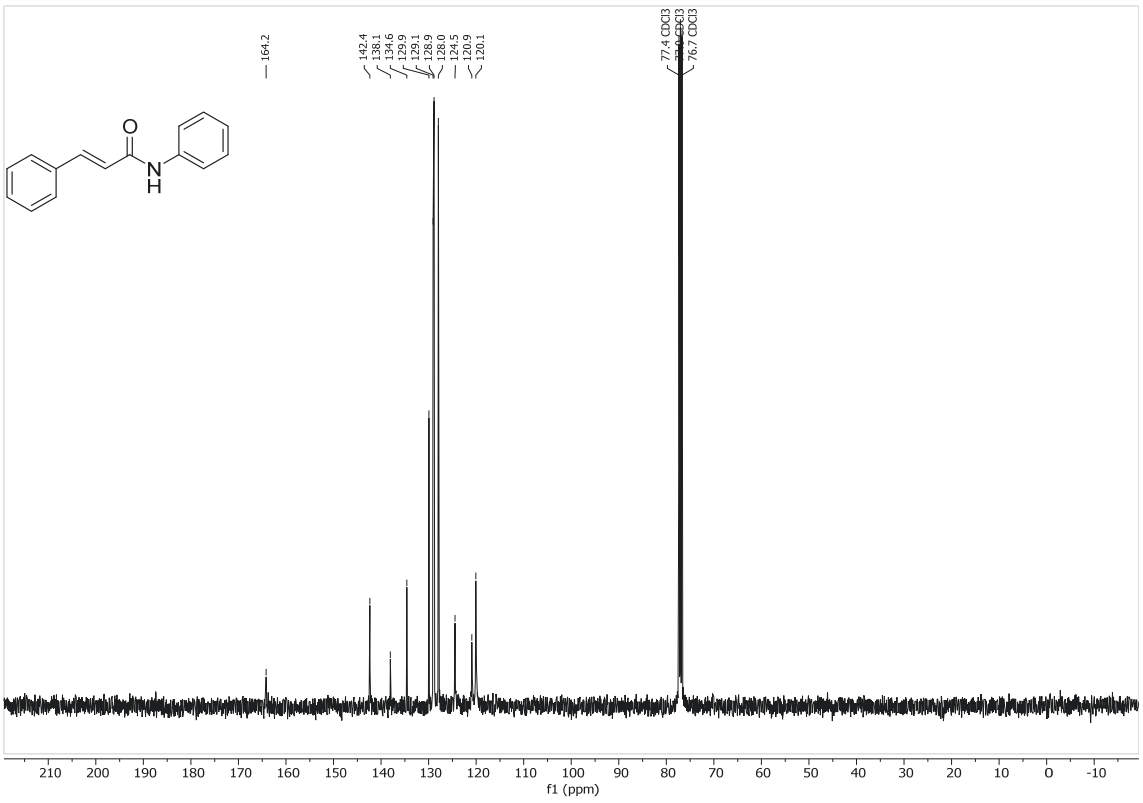
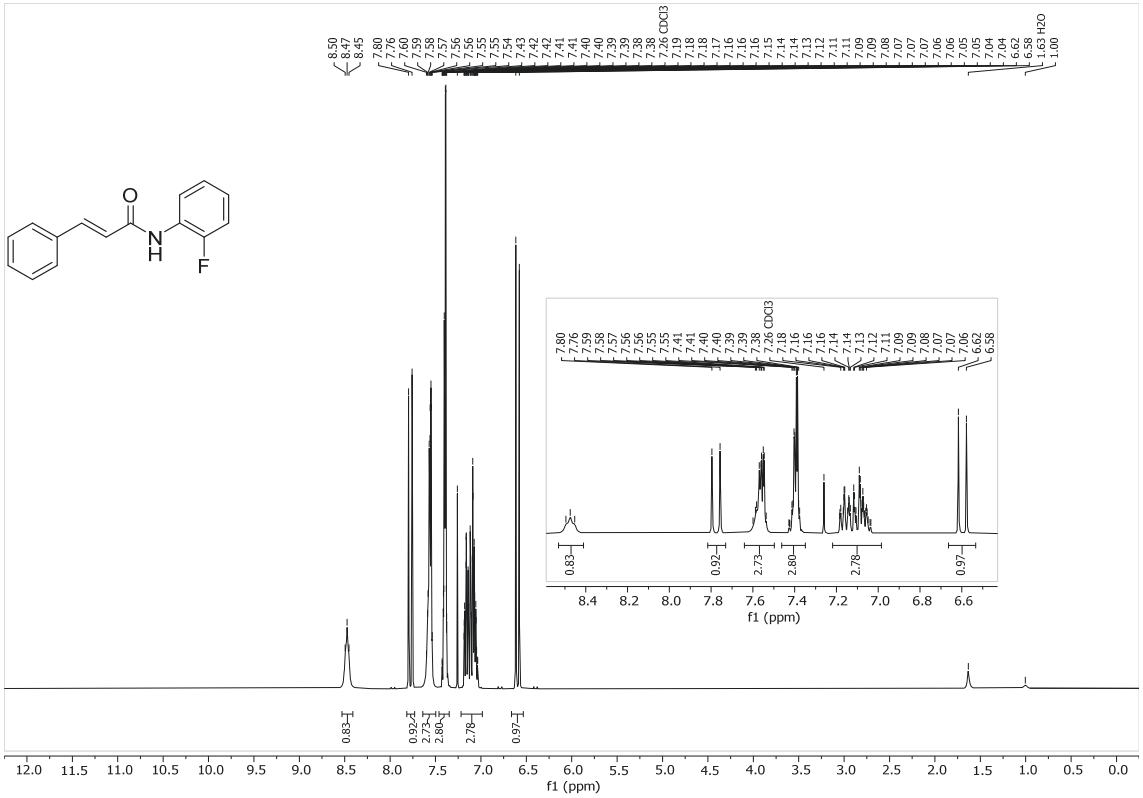
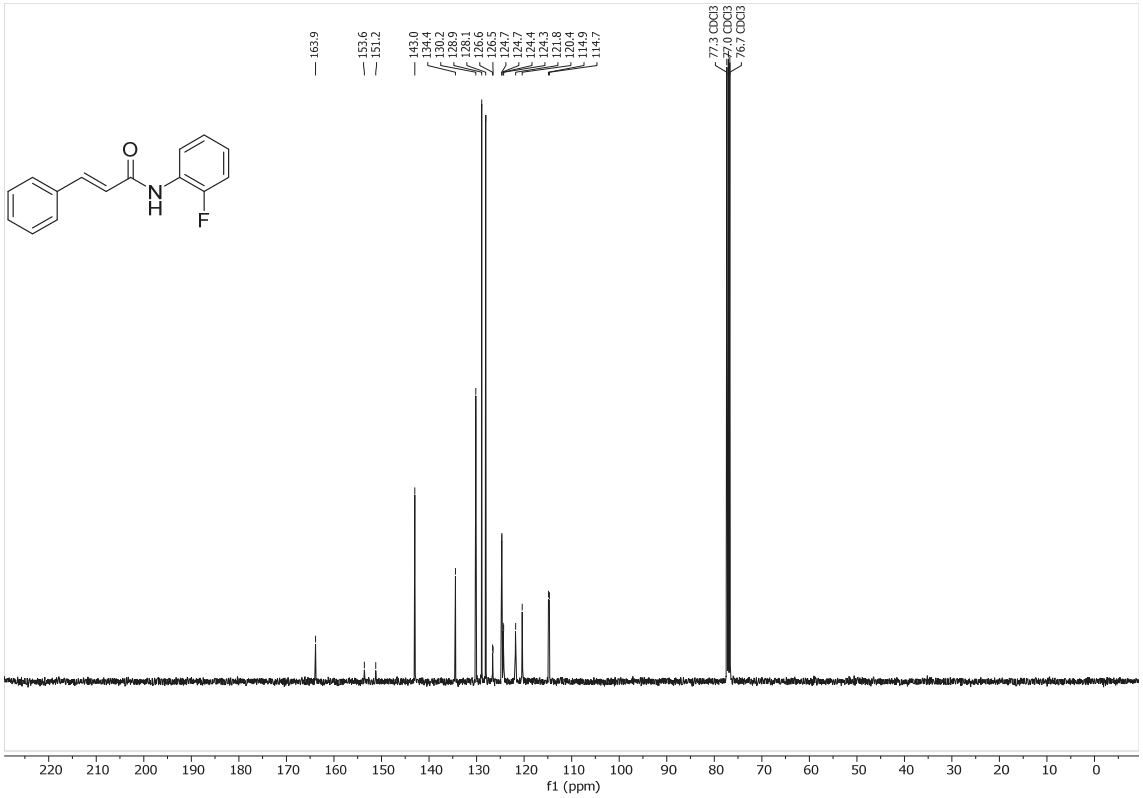


Abbildung 5.20. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **149e**.


8.50
8.47
8.45
7.80
7.76
7.60
7.59
7.58
7.57
7.56
7.56
7.55
7.55
7.54
7.43
7.42
7.42
7.41
7.41
7.40
7.40
7.39
7.39
7.38
7.38
CDCl3
7.26
7.19
7.18
7.18
7.17
7.16
7.16
7.16
7.15
7.14
7.14
7.13
7.12
7.11
7.11
7.09
7.09
7.08
7.07
7.07
7.07
7.06
7.06
7.05
7.05
7.04
6.62
6.58
H2O
1.63
1.00
O
N
H
F
0.83
0.92
2.73
2.80
2.78
0.97
f1 (ppm)


163.9
153.6
151.2
143.0
134.4
130.2
128.9
128.1
126.6
126.5
124.7
124.7
124.4
124.3
121.8
120.4
114.9
114.7
77.3 CDCl3
77.0 CDCl3
76.7 CDCl3
O
N
H
F
f1 (ppm)

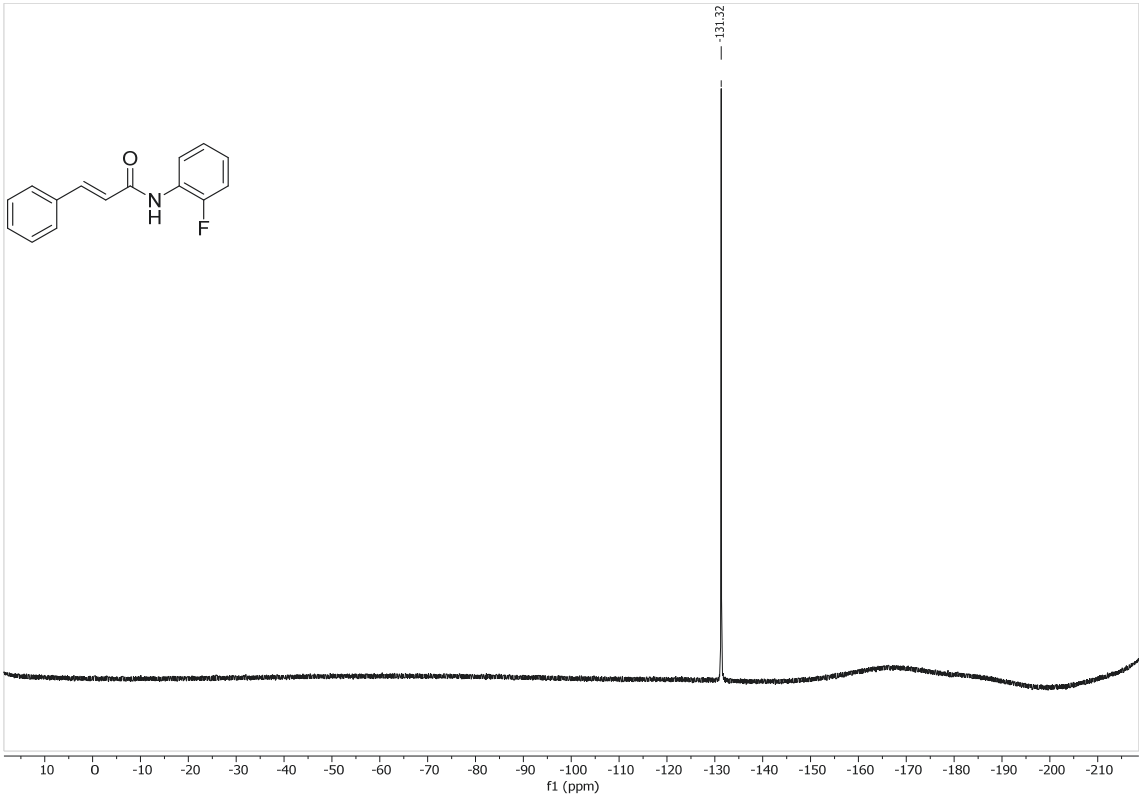
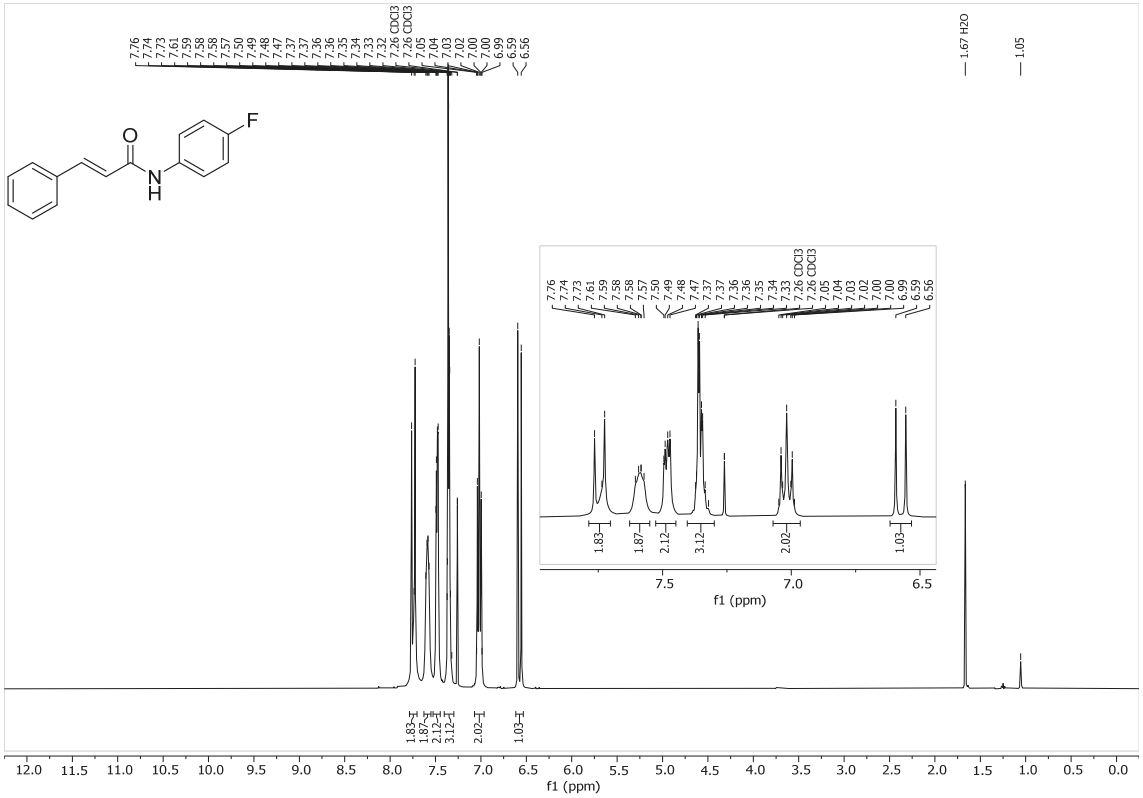
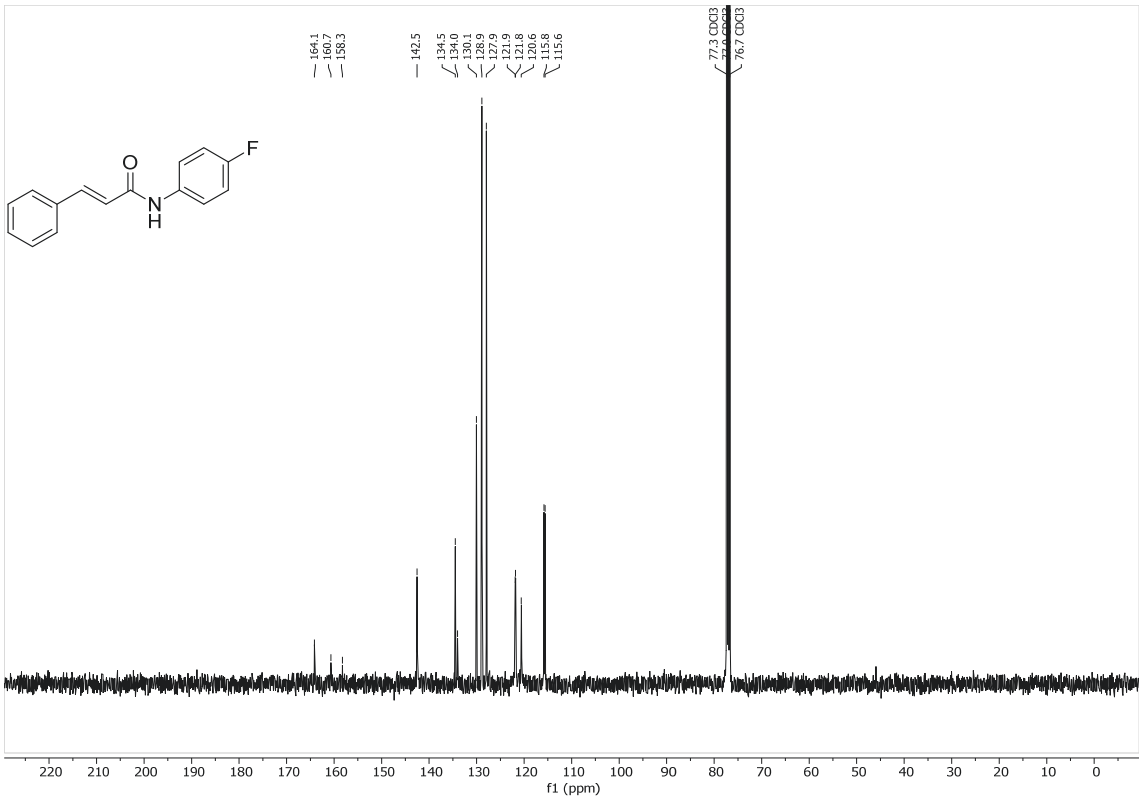


Abbildung 5.21. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **149a**.


7.76
7.74
7.73
7.61
7.59
7.58
7.58
7.57
7.50
7.49
7.48
7.47
7.37
7.37
7.36
7.36
7.35
7.34
7.33
7.32
7.26 CDCl3
7.26 CDCl3
7.05
7.04
7.03
7.02
7.00
7.00
6.99
6.59
6.56
1.67 H2O
1.05
O
N
H
F
1.83
1.87
2.12
3.12
2.02
1.03
f1 (ppm)


164.1
160.7
158.3
142.5
134.5
134.0
130.1
128.9
127.9
121.9
121.8
120.6
115.8
115.6
77.3 CDCl3
76.7 CDCl3
O
N
H
F
f1 (ppm)

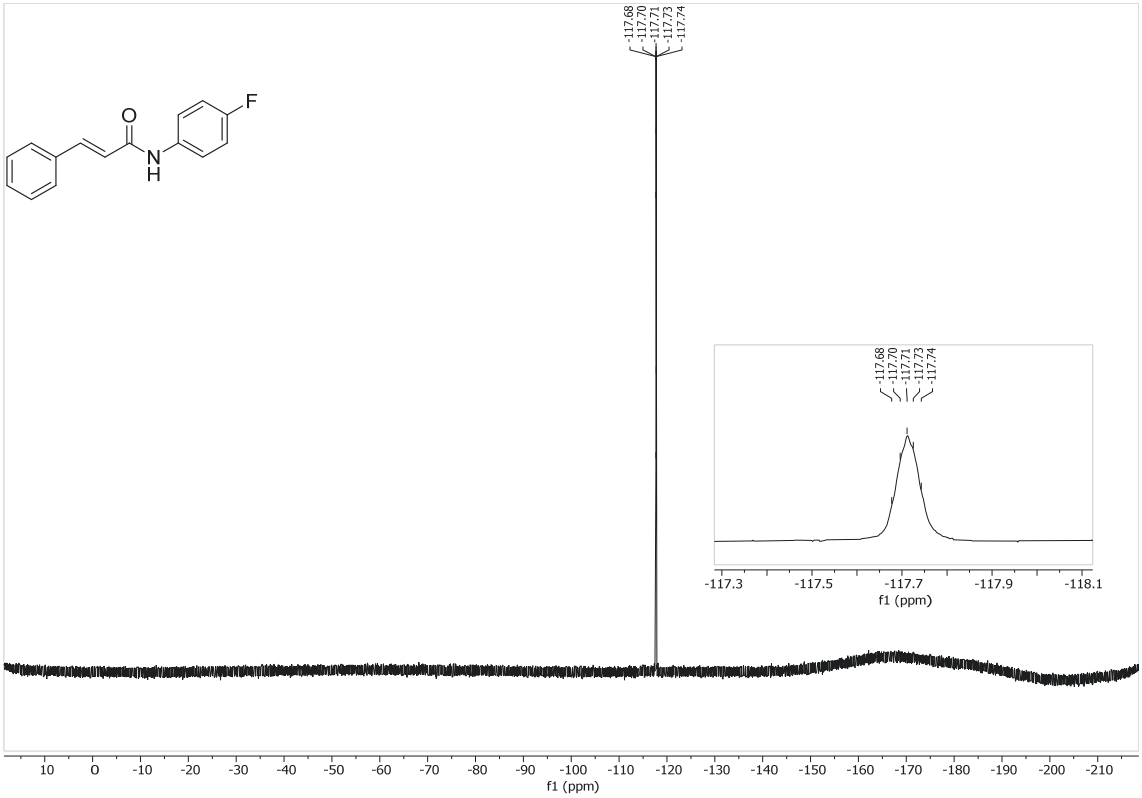
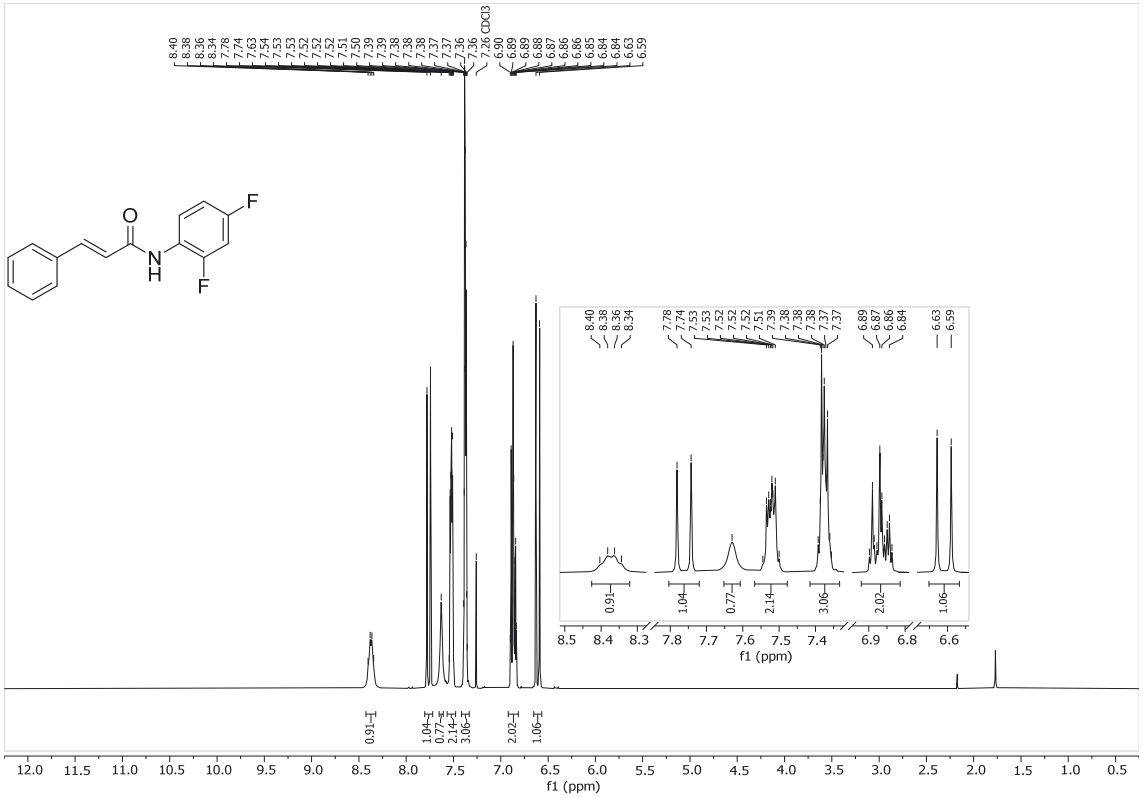
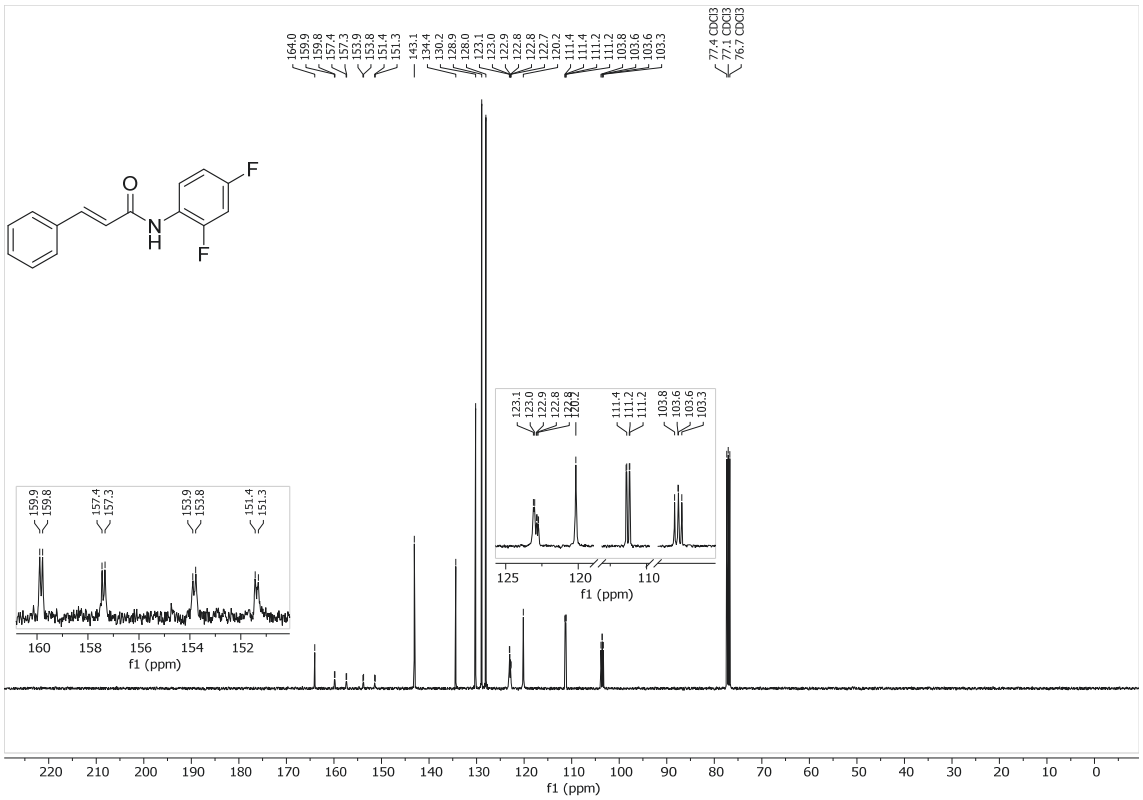


Abbildung 5.22. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **149b**.


8.40
8.38
8.36
8.34
7.78
7.74
7.63
7.54
7.53
7.53
7.52
7.52
7.51
7.50
7.39
7.38
7.38
7.37
7.37
7.36
7.26 CDCl3
6.90
6.89
6.89
6.88
6.87
6.86
6.86
6.85
6.84
6.84
6.63
6.59
O
N
H
F
F
0.91
1.04
0.77
2.14
3.06
2.02
1.06
f1 (ppm)


164.0
159.9
159.8
157.4
157.3
153.9
153.8
151.4
151.3
143.1
134.4
130.2
128.9
128.0
123.1
123.0
122.9
122.8
122.8
122.7
120.2
111.4
111.4
111.2
111.2
103.8
103.6
103.6
103.3
77.4 CDCl3
77.1 CDCl3
76.7 CDCl3
O
N
H
F
F
f1 (ppm)

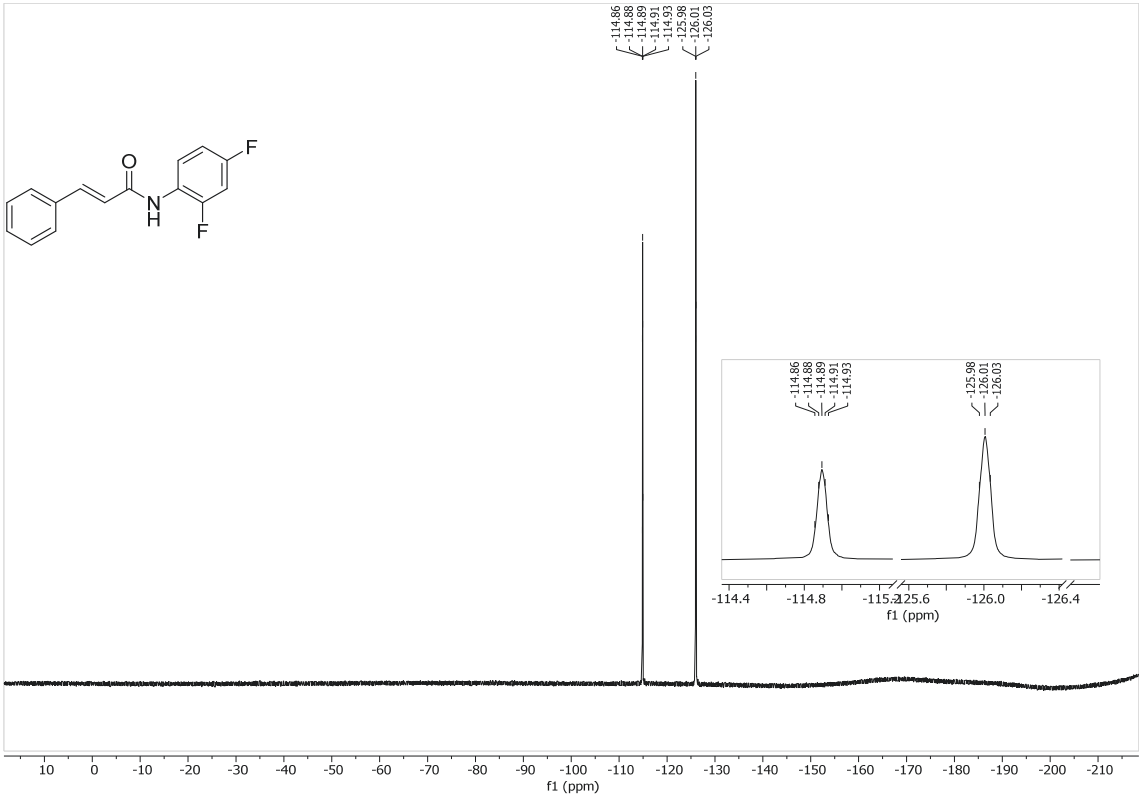


Abbildung 5.23. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **149c**.

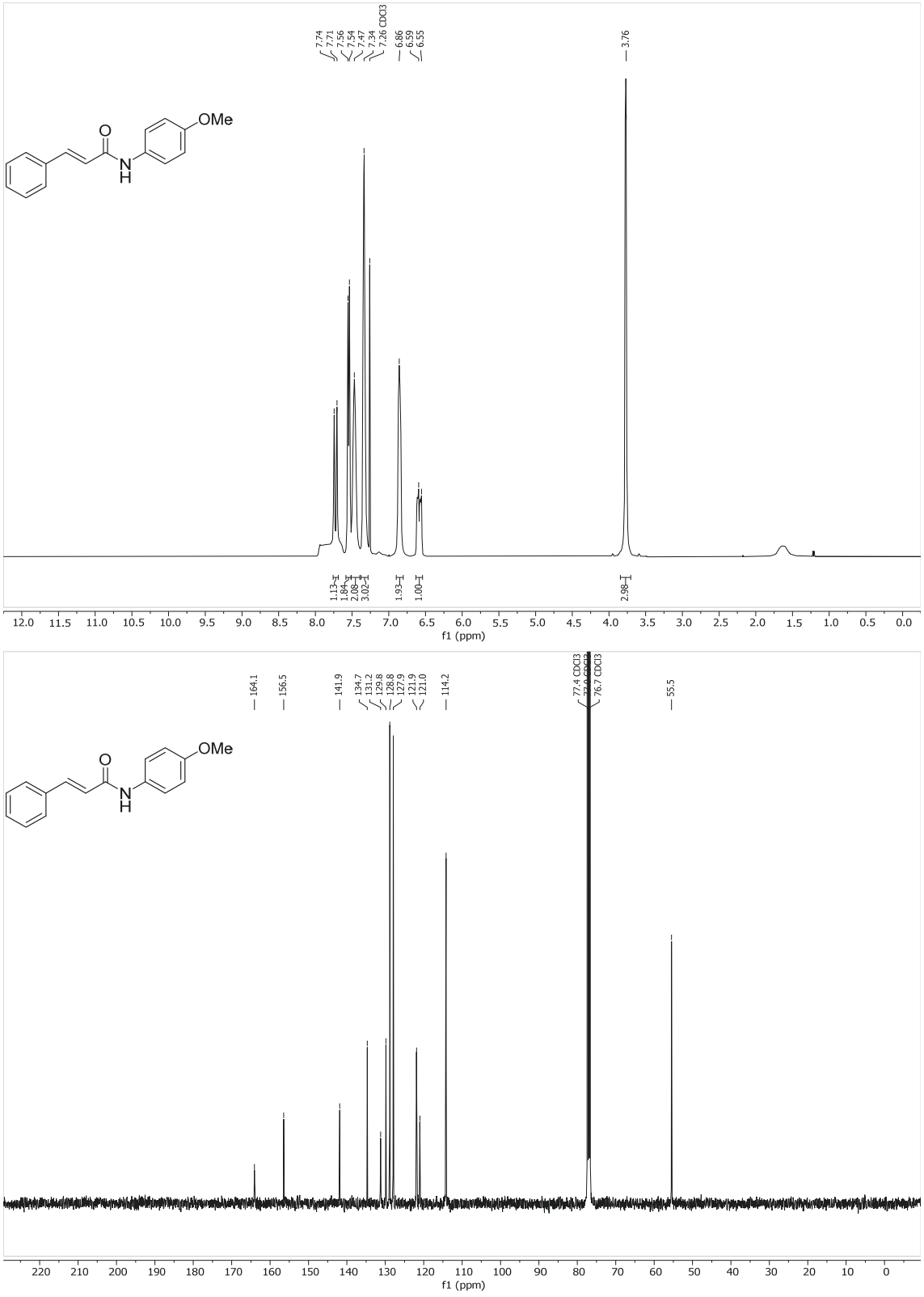


Abbildung 5.24. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **149d**.

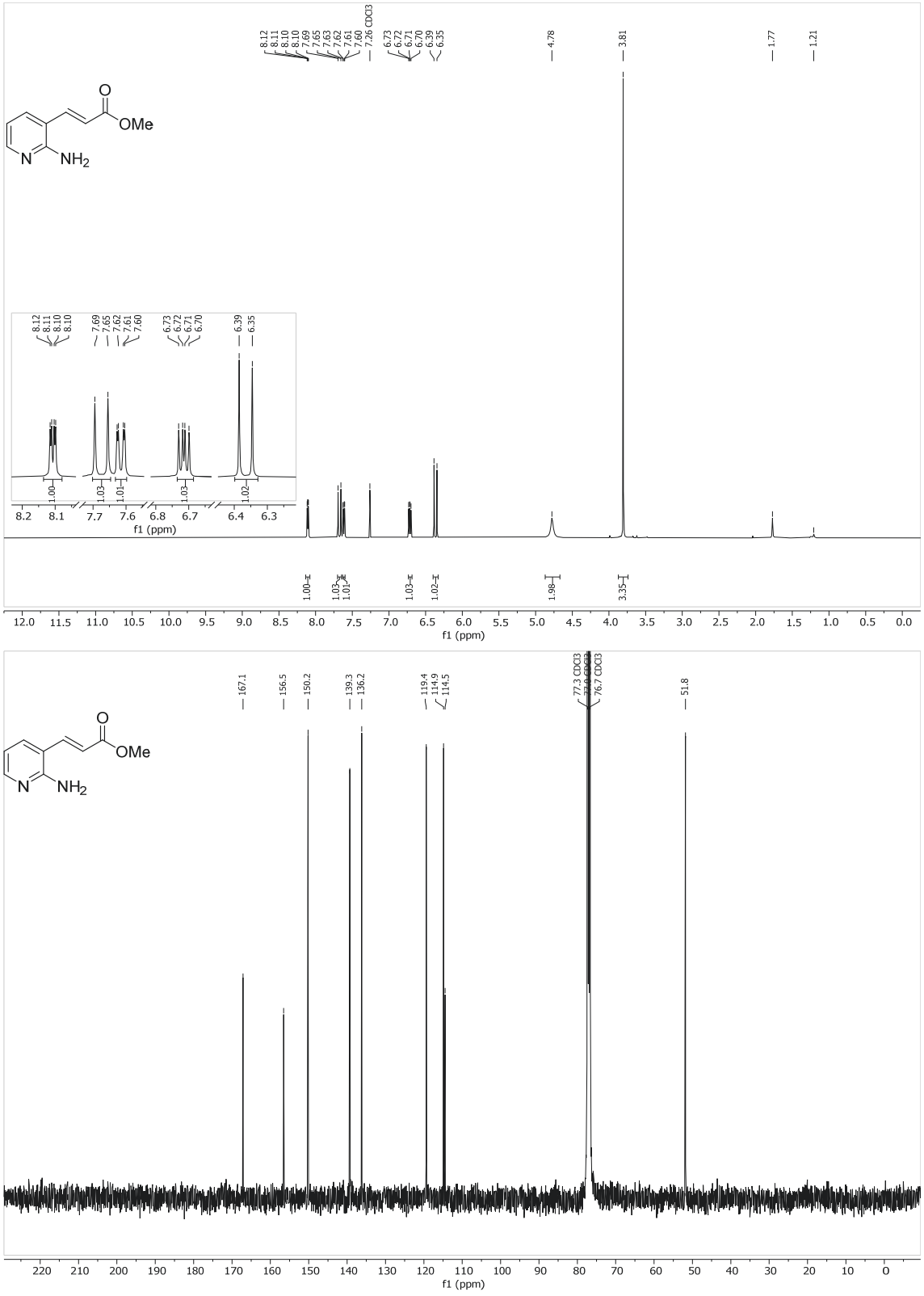


Abbildung 5.25. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **155**.

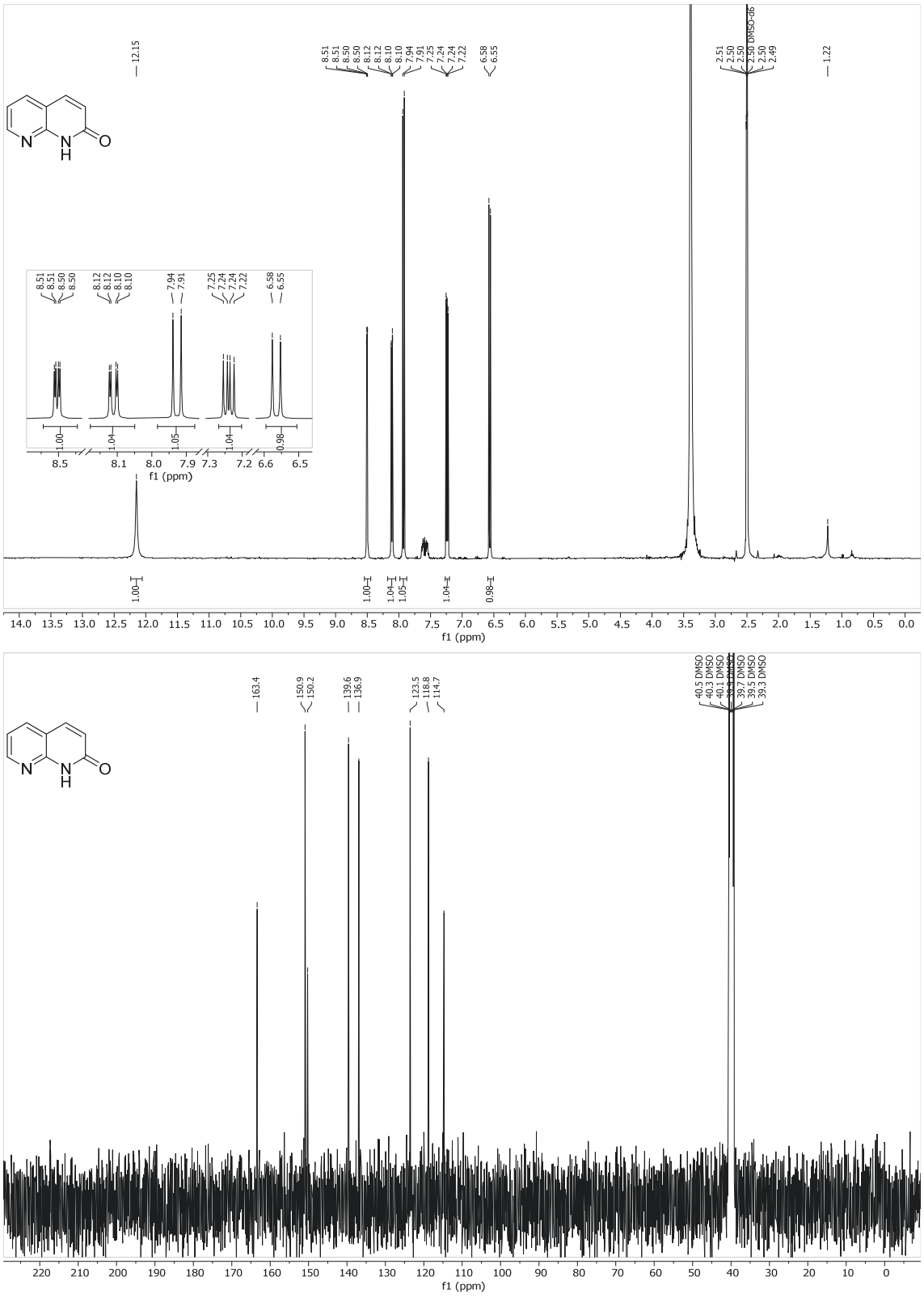


Abbildung 5.26. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **150g**.

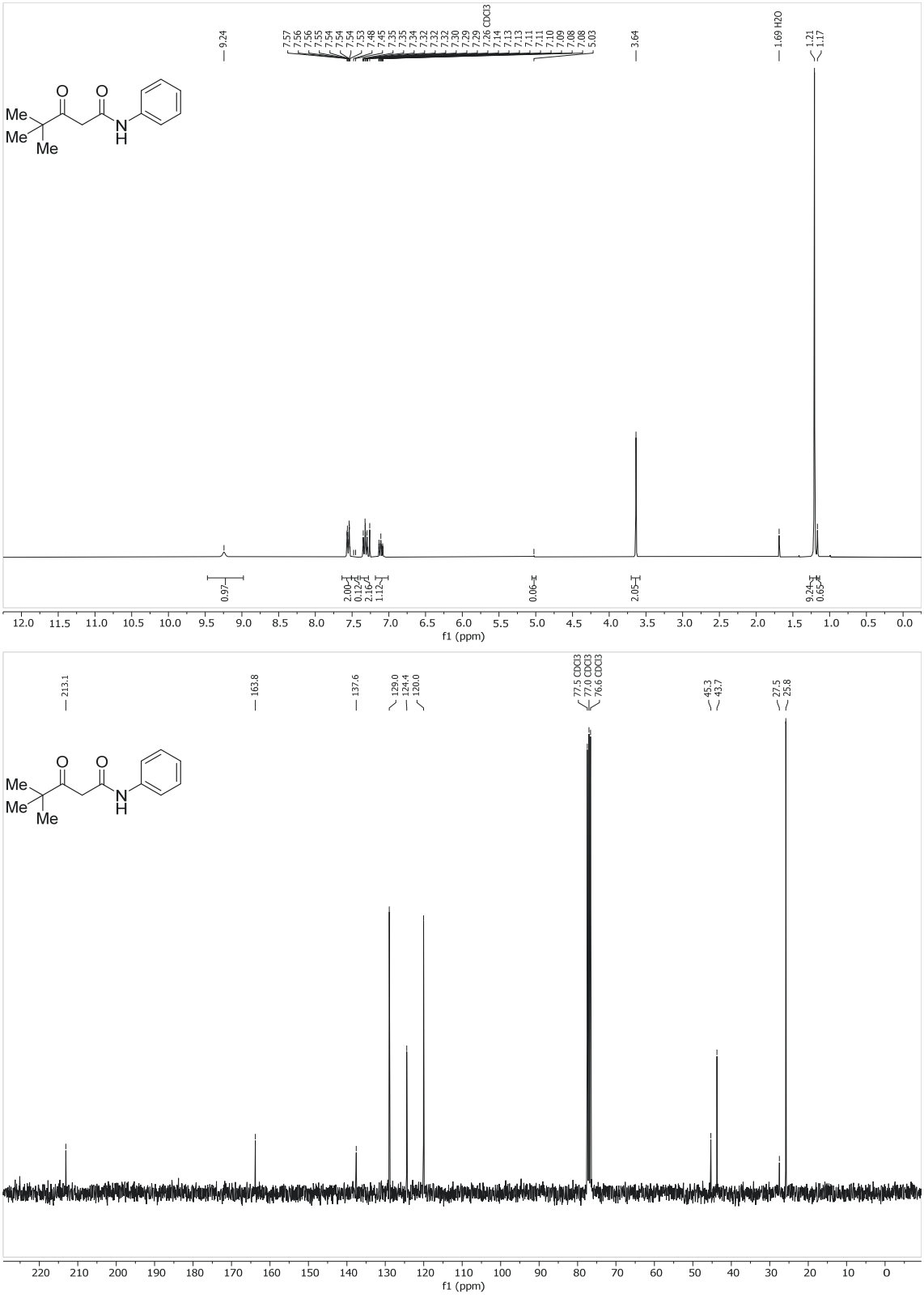


Abbildung 5.27. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **152b**.

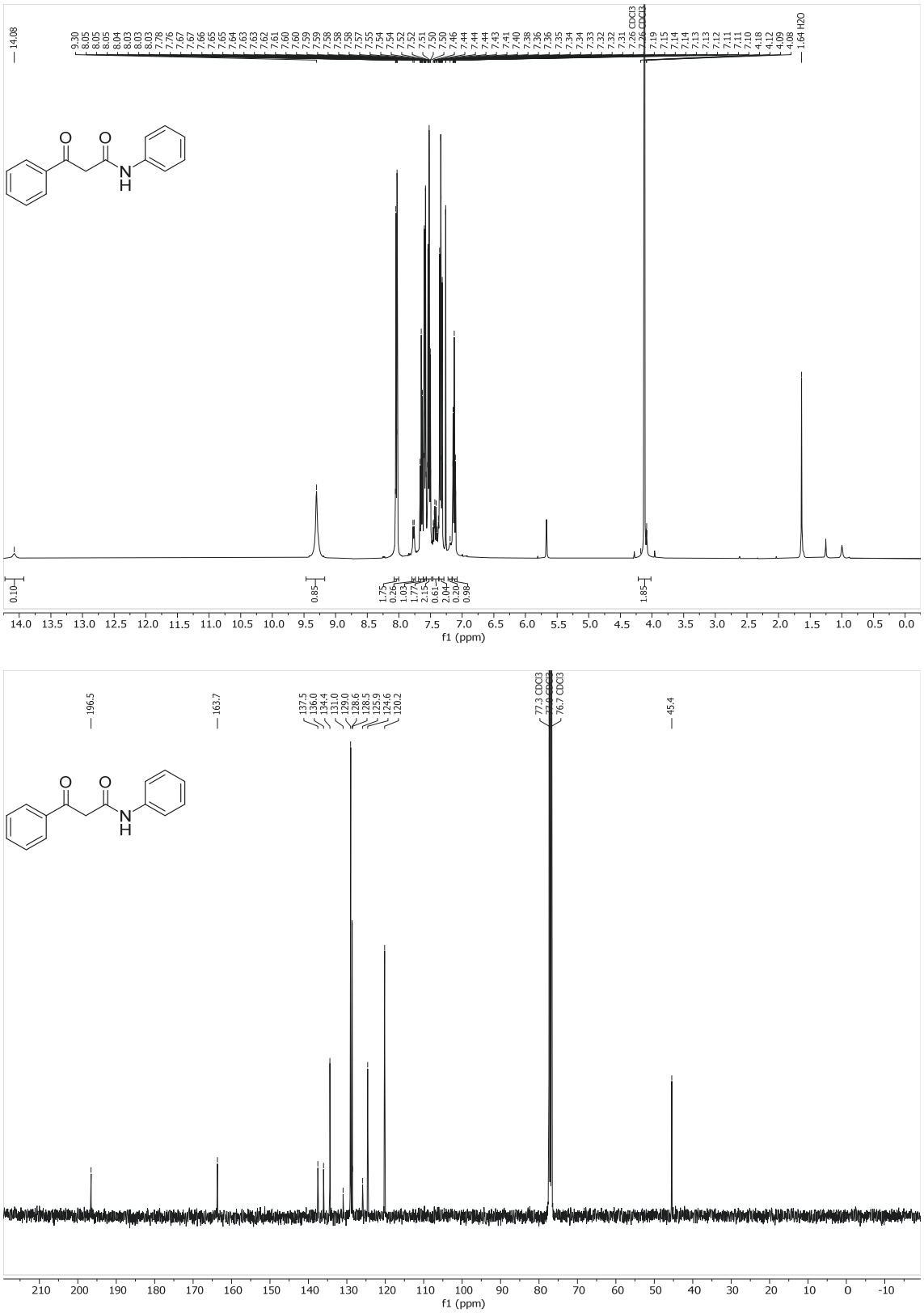


Abbildung 5.28. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **152a**.

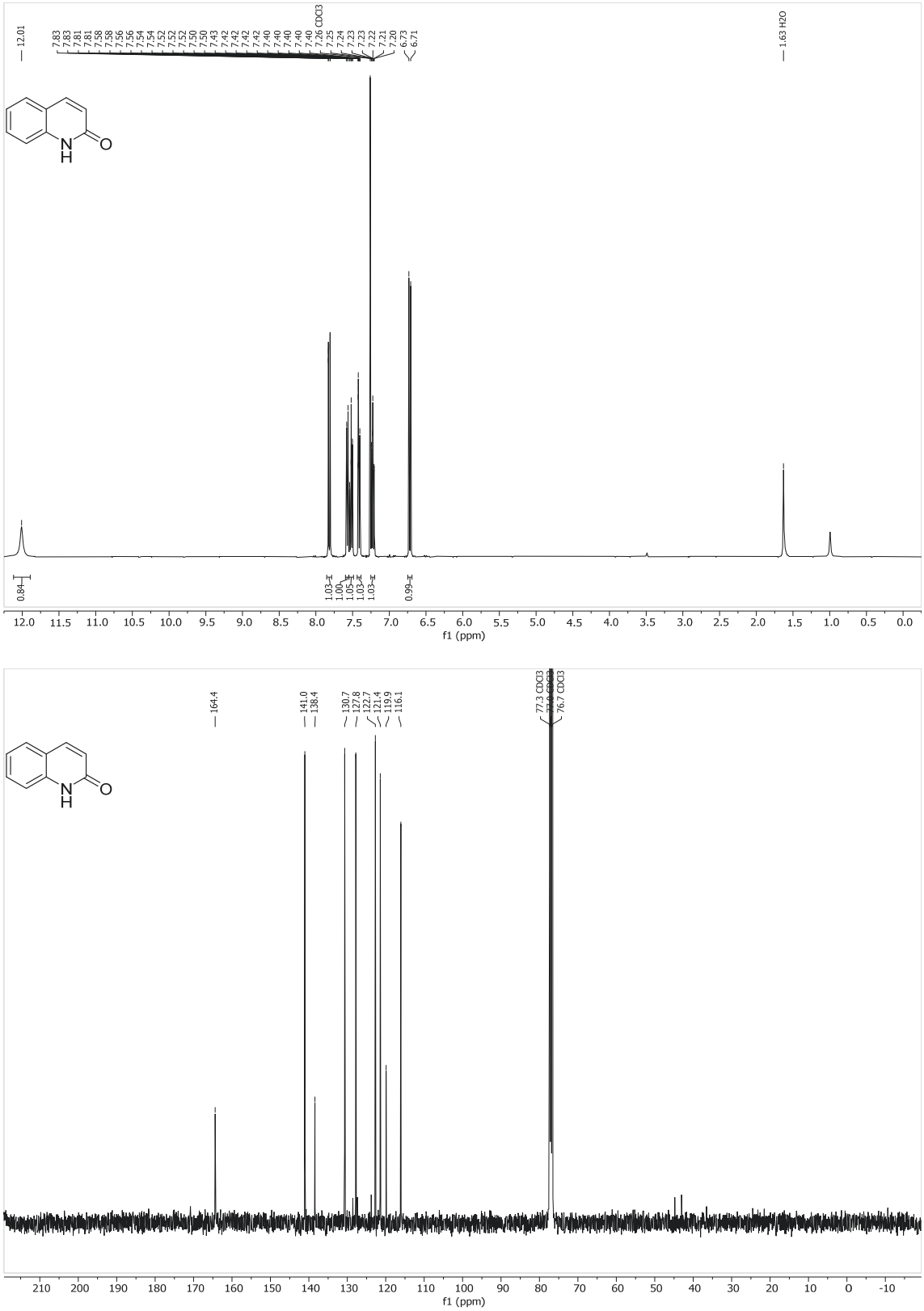


Abbildung 5.29. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **150h**.

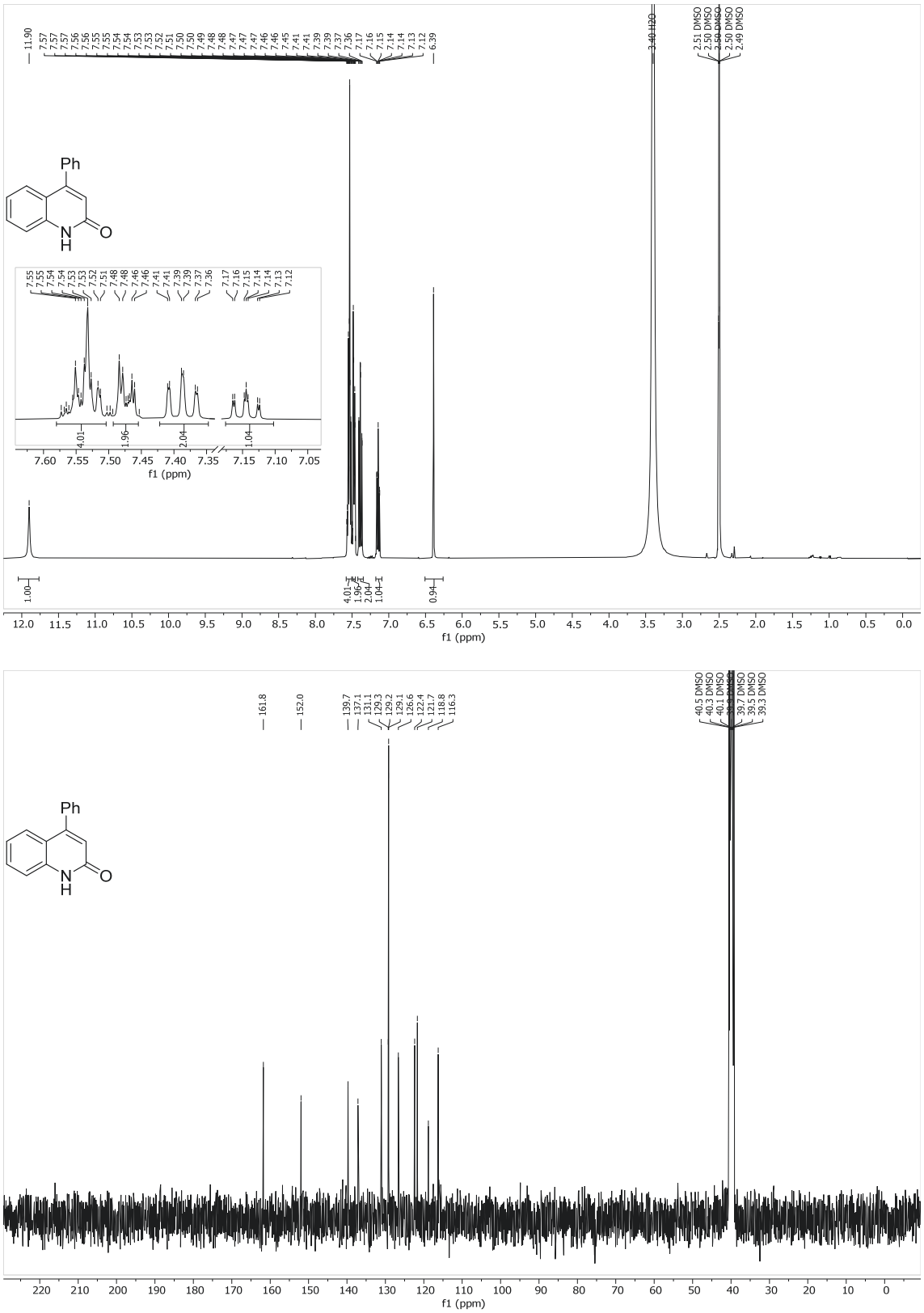
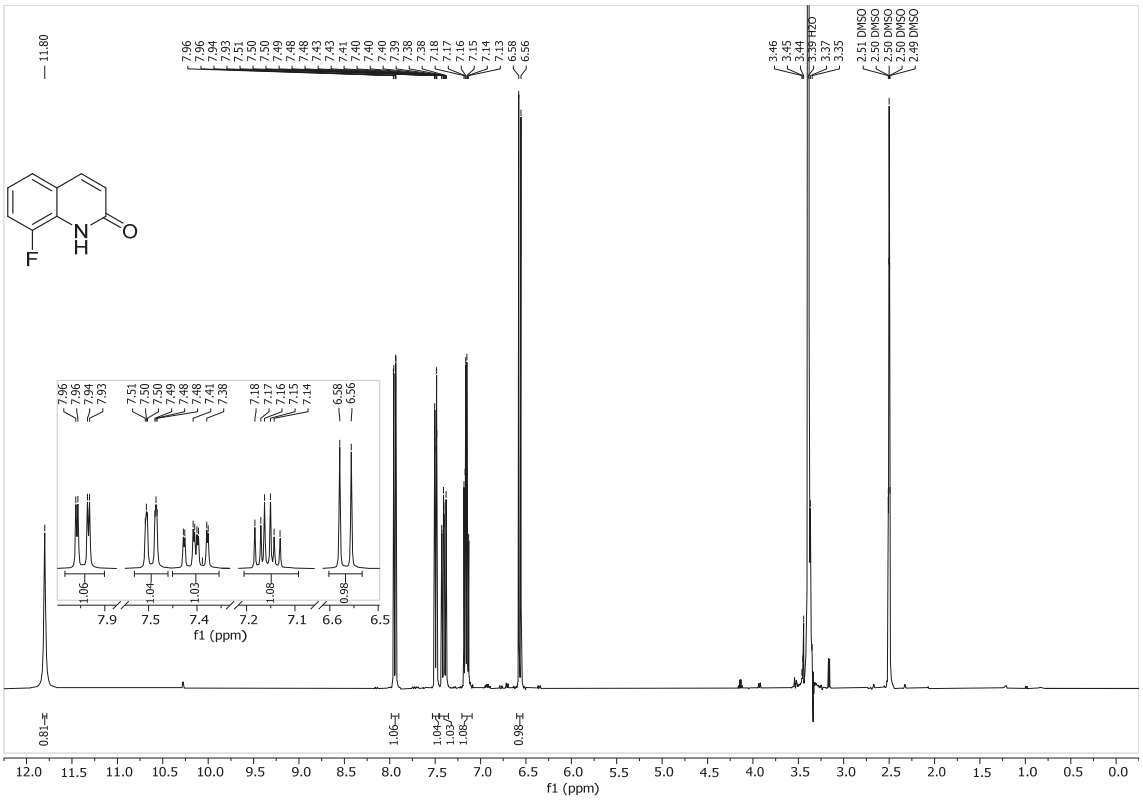
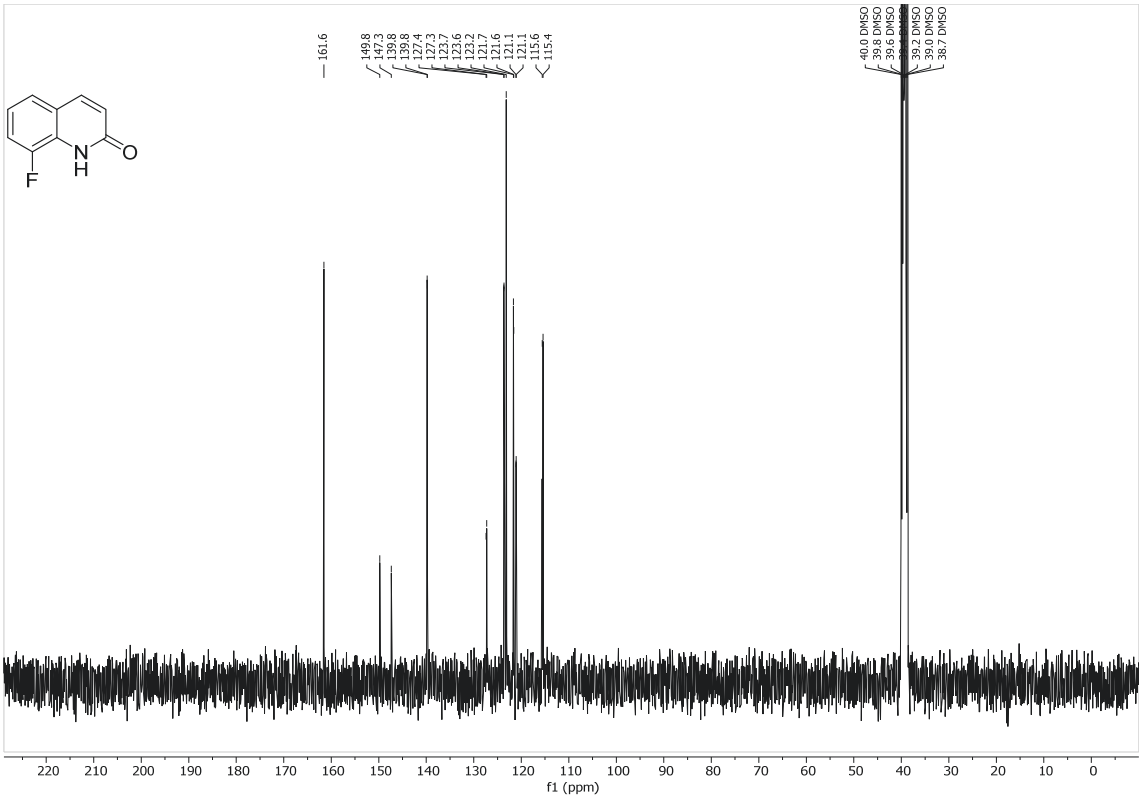


Abbildung 5.30. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **150e**.


11.80
7.96
7.96
7.94
7.93
7.51
7.50
7.50
7.49
7.48
7.48
7.43
7.41
7.40
7.40
7.39
7.38
7.38
7.18
7.17
7.16
7.15
7.14
7.13
6.58
6.56
3.46
3.45
3.44
3.39 H2O
3.37
3.35
2.51 DMSO
2.50 DMSO
2.50 DMSO
2.50 DMSO
2.49 DMSO
N
H
O
F
1.06
1.04
1.03
1.08
0.98
7.9
7.5
7.4
7.2
7.1
6.6
6.5
f1 (ppm)
0.81
1.06
1.04
1.03
1.08
0.98
12.0
11.5
11.0
10.5
10.0
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)


161.6
149.8
147.3
139.8
139.8
127.4
127.3
123.7
123.6
123.2
121.7
121.6
121.1
121.1
115.6
115.4
40.0 DMSO
39.8 DMSO
39.6 DMSO
39.4 DMSO
39.2 DMSO
39.0 DMSO
38.8 DMSO
38.7 DMSO
N
H
O
F
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

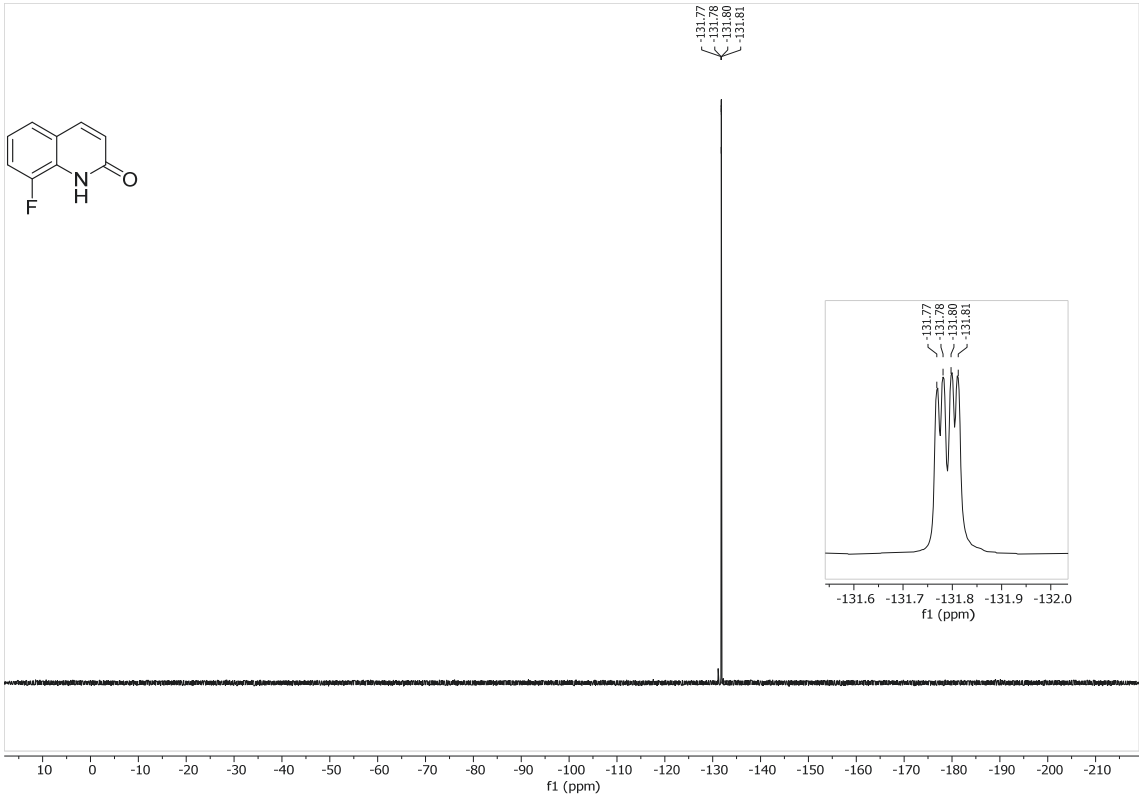
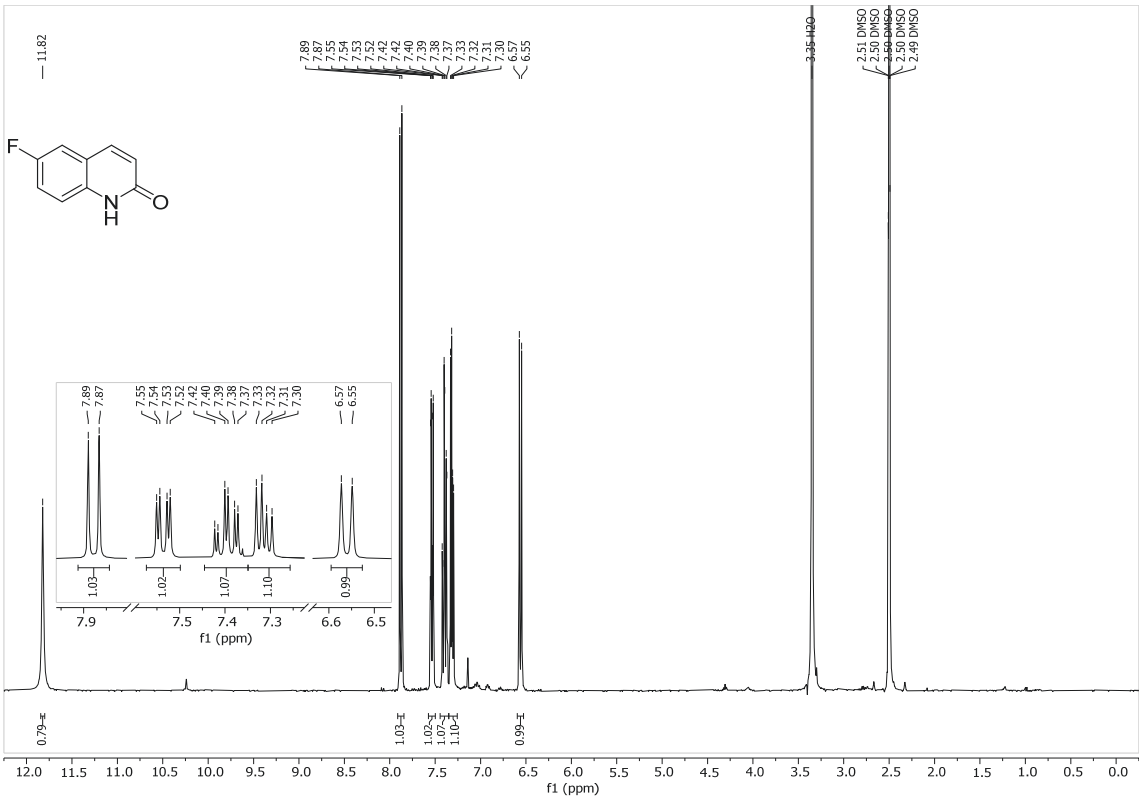
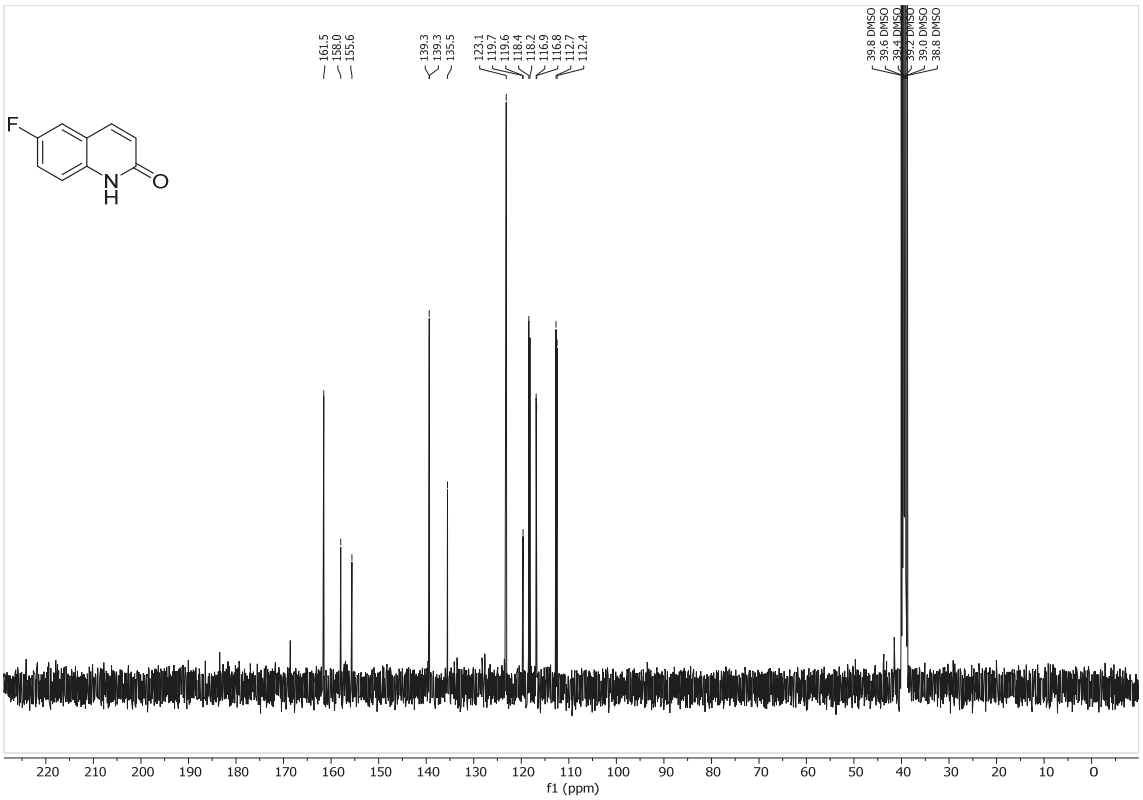


Abbildung 5.31. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **150a**.


11.82
7.89
7.87
7.55
7.54
7.53
7.52
7.42
7.40
7.39
7.38
7.37
7.33
7.32
7.31
7.30
6.57
6.55
3.35 H2O
2.51 DMSO
2.50 DMSO
2.49 DMSO
F
N
H
O
1.03
1.02
1.07
1.10
0.99
0.79
f1 (ppm)


161.5
158.0
155.6
139.3
139.3
135.5
123.1
119.7
119.6
118.4
118.2
116.9
116.8
112.7
112.4
39.8 DMSO
39.6 DMSO
39.4 DMSO
39.2 DMSO
39.0 DMSO
38.8 DMSO
F
N
H
O
f1 (ppm)

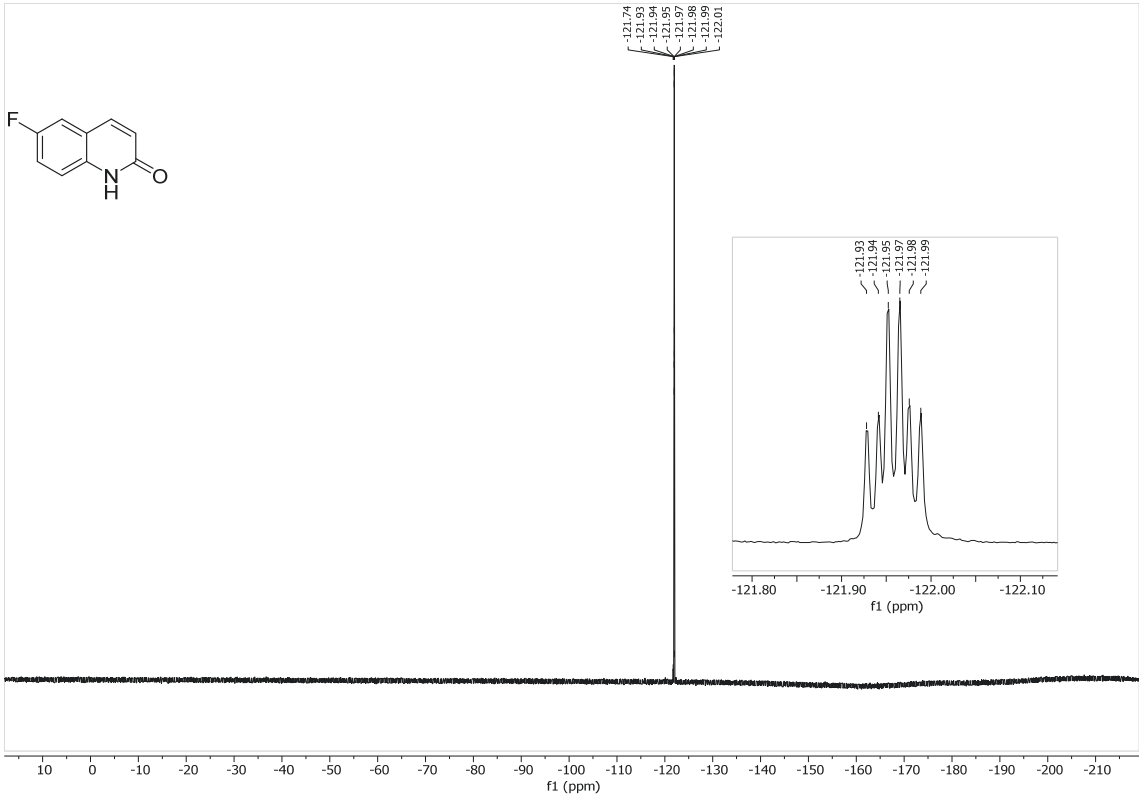
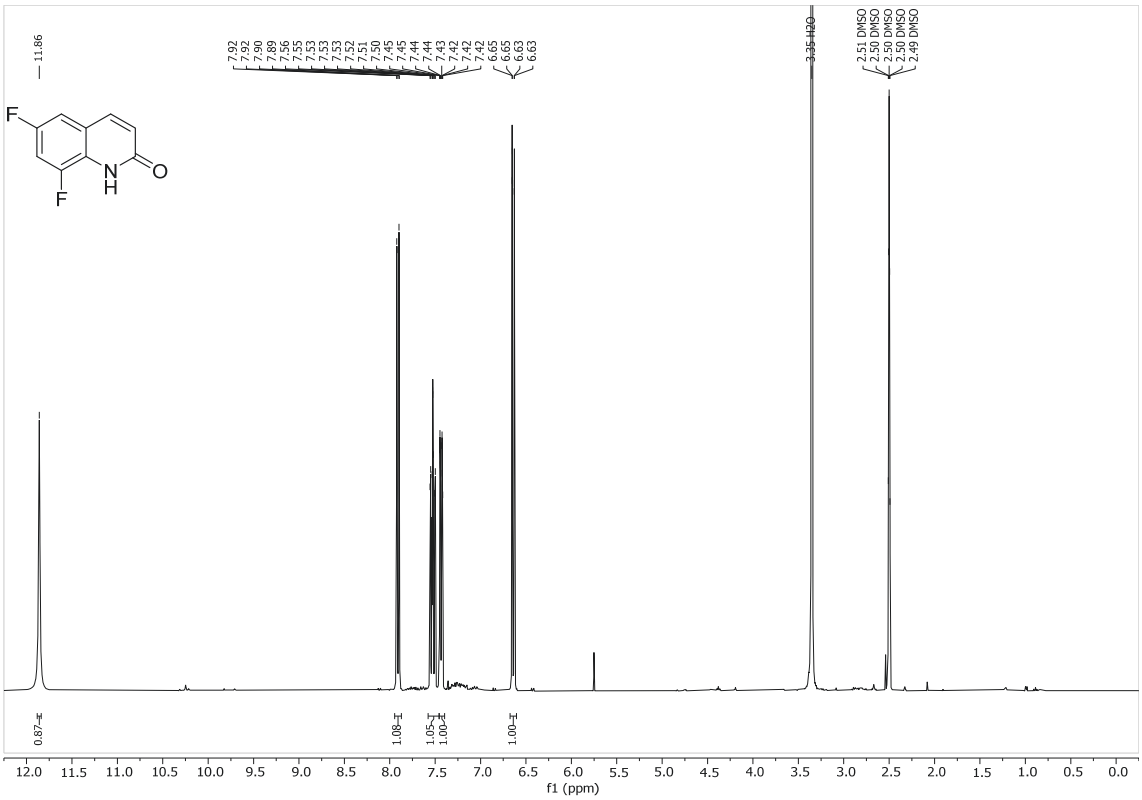
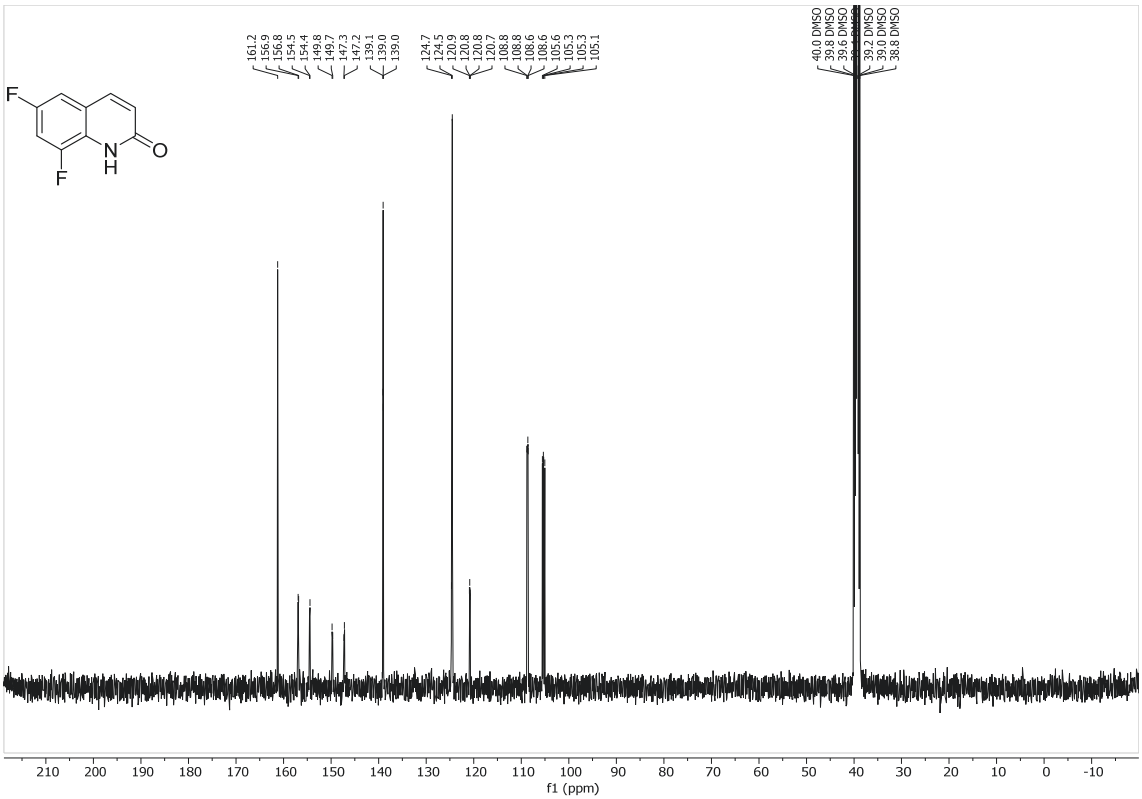


Abbildung 5.32. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **150b**.


11.86
7.92
7.92
7.90
7.89
7.56
7.55
7.53
7.53
7.52
7.51
7.50
7.45
7.45
7.44
7.43
7.42
7.42
6.65
6.63
6.63
3.35 H2O
2.51 DMSO
2.50 DMSO
2.50 DMSO
2.50 DMSO
2.49 DMSO
F
N
H
O
F
0.87
1.08
1.05
1.00
1.00
12.0 11.5 11.0 10.5 10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


161.2
156.9
156.8
154.5
154.4
149.8
149.7
147.3
147.2
139.1
139.0
139.0
124.7
124.5
120.9
120.8
120.8
120.7
108.8
108.8
108.6
108.6
105.6
105.3
105.3
105.1
40.0 DMSO
39.8 DMSO
39.6 DMSO
39.2 DMSO
39.0 DMSO
38.8 DMSO
F
N
H
O
F
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

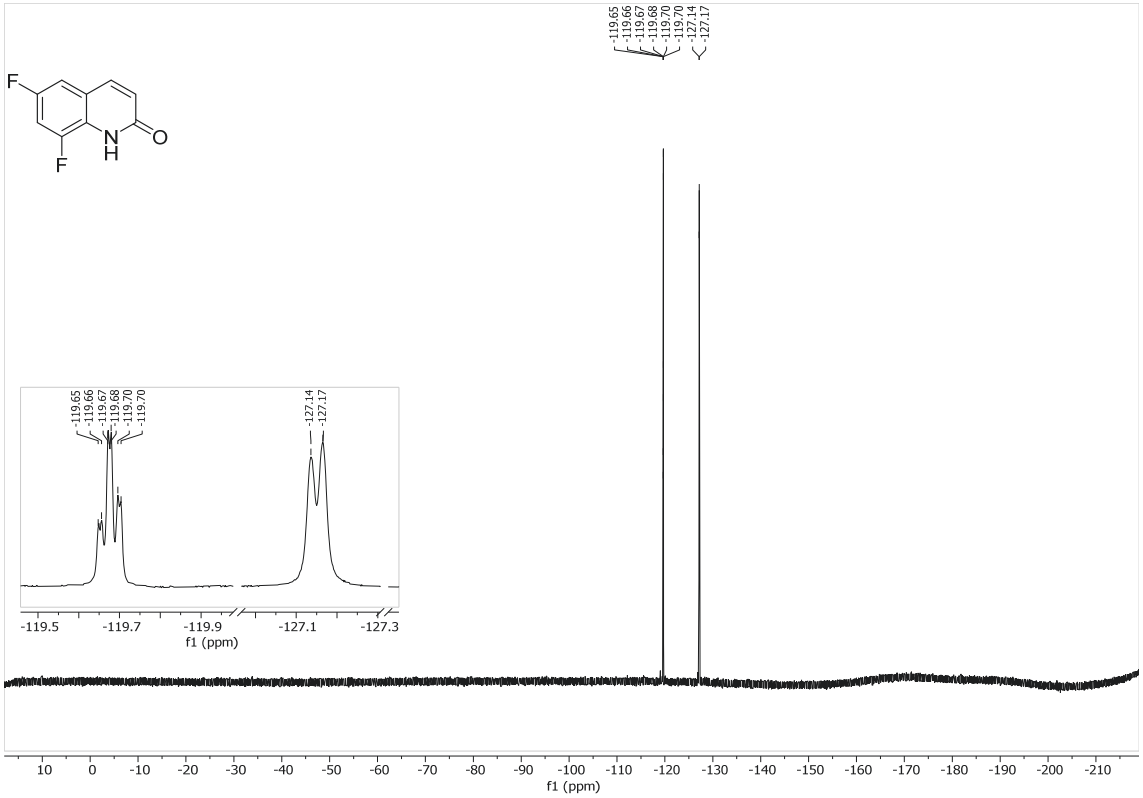


Abbildung 5.33. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **150c**.

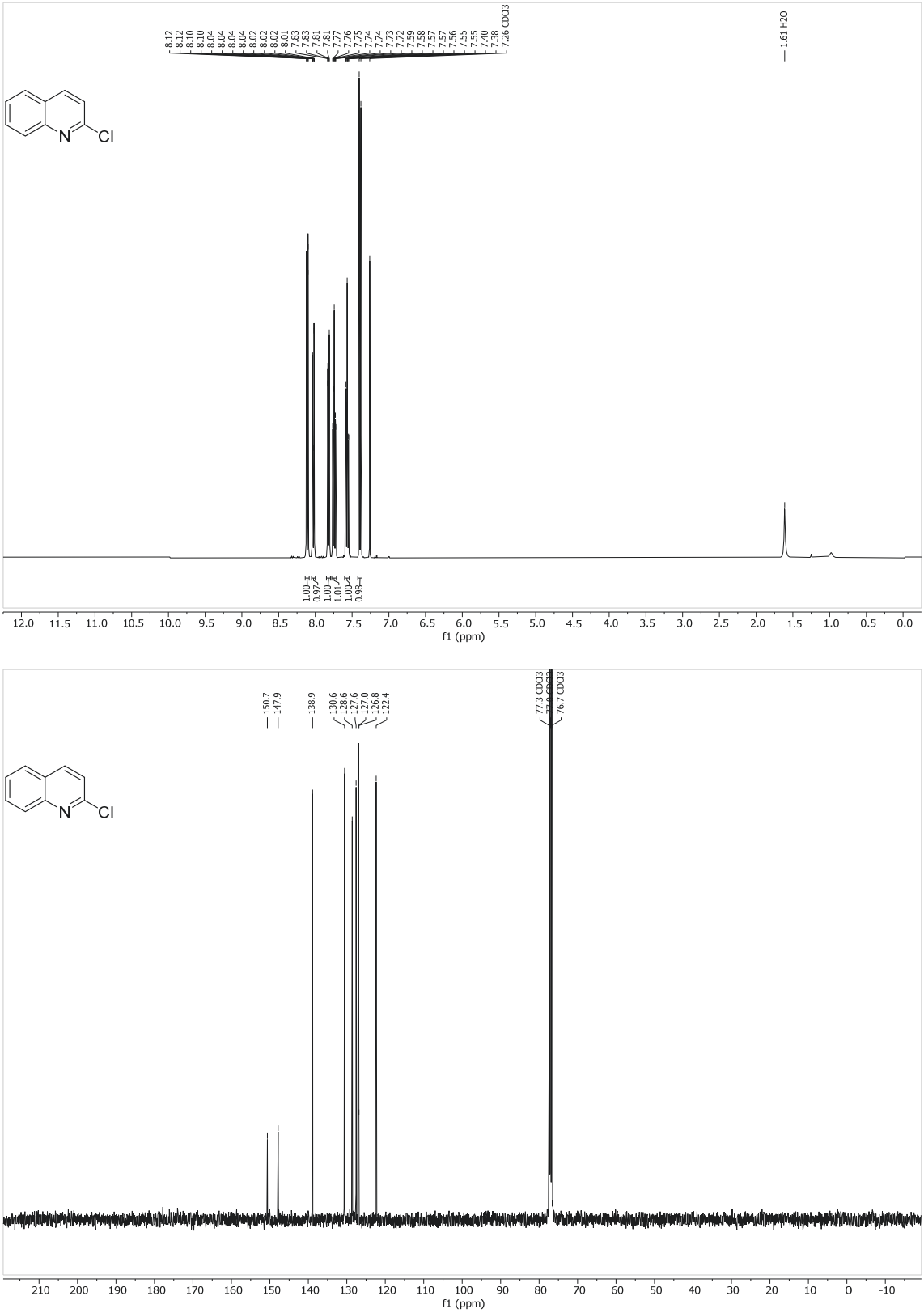
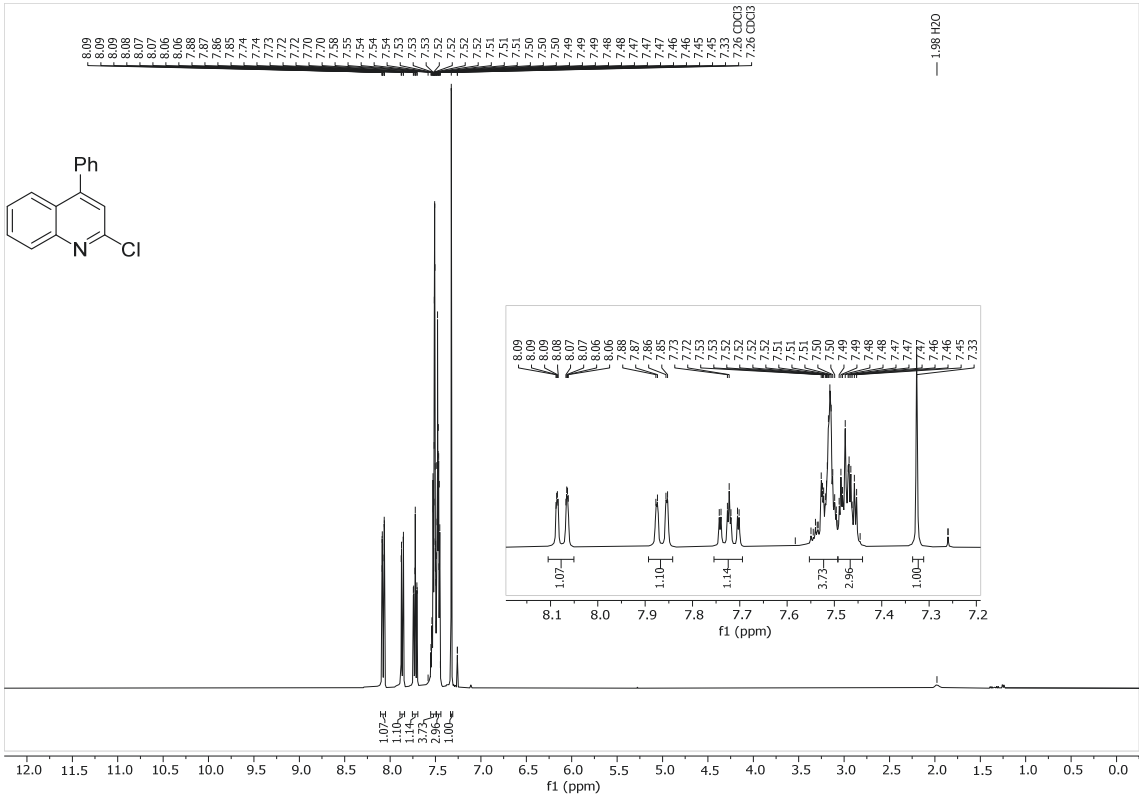


Abbildung 5.34: ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **55**.



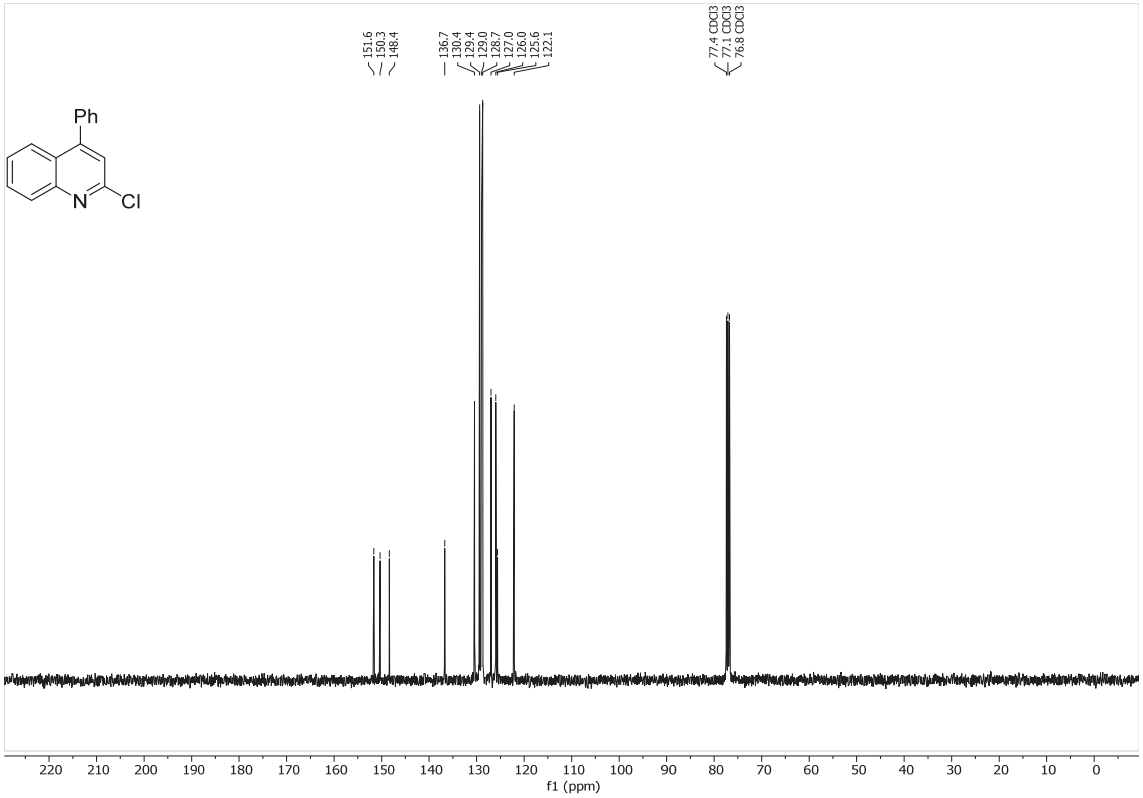
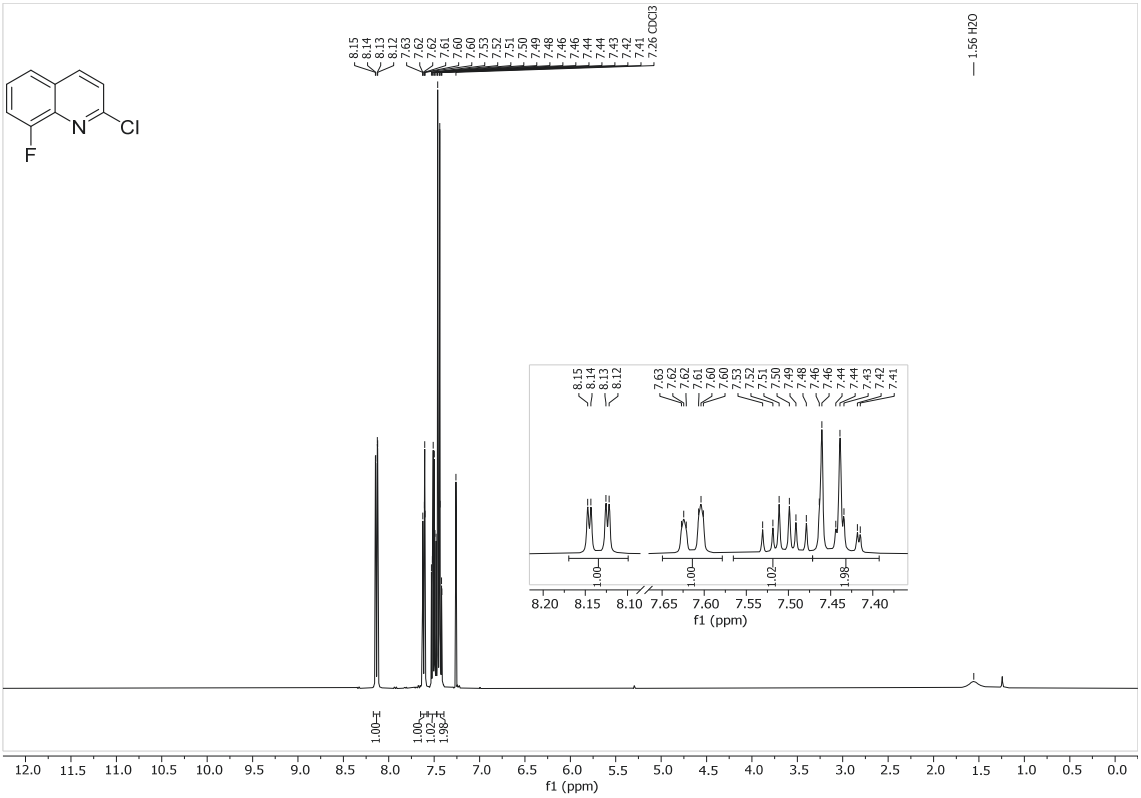
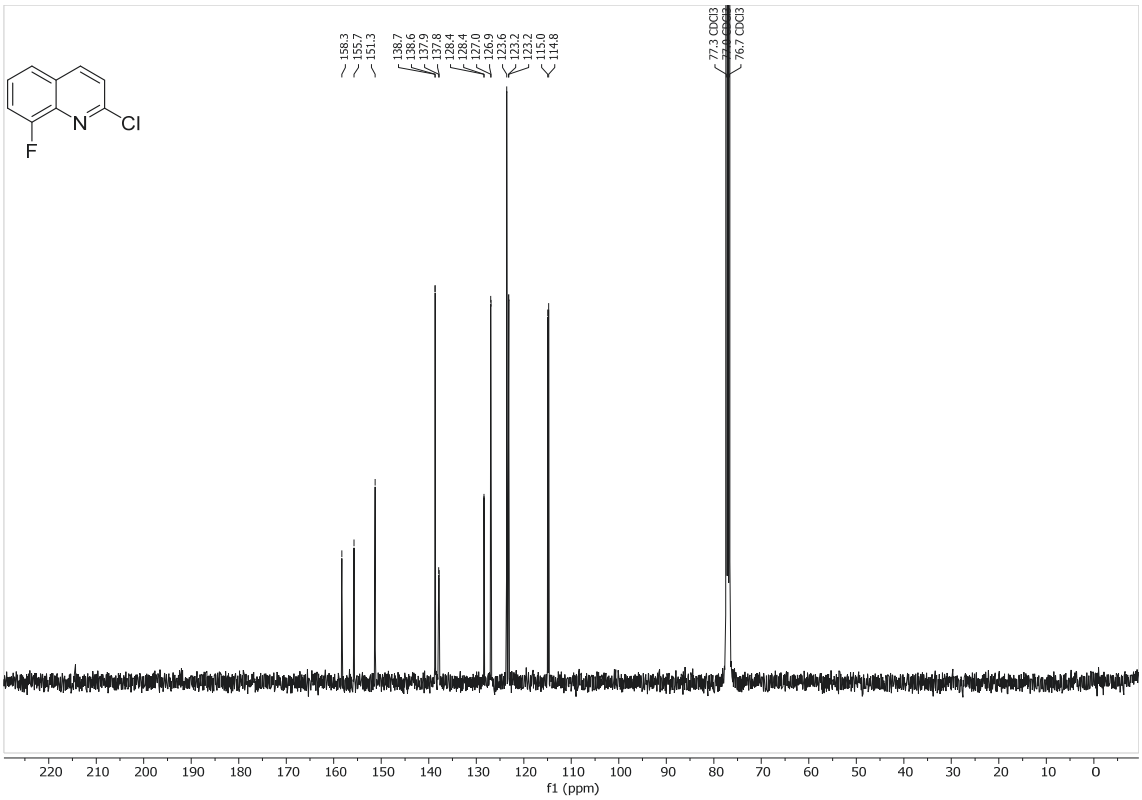


Abbildung 5.35. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **156c**.


8.15
8.14
8.13
8.12
7.63
7.62
7.62
7.61
7.60
7.60
7.53
7.52
7.51
7.50
7.49
7.48
7.46
7.46
7.44
7.44
7.43
7.42
7.41
7.26 CDCl3
1.56 H2O
N
Cl
F
1.00
1.00
1.02
1.98
f1 (ppm)


158.3
155.7
151.3
138.7
138.6
137.9
137.8
128.4
128.4
127.0
126.9
123.6
123.2
115.0
114.8
77.3 CDCl3
76.7 CDCl3
N
Cl
F
f1 (ppm)

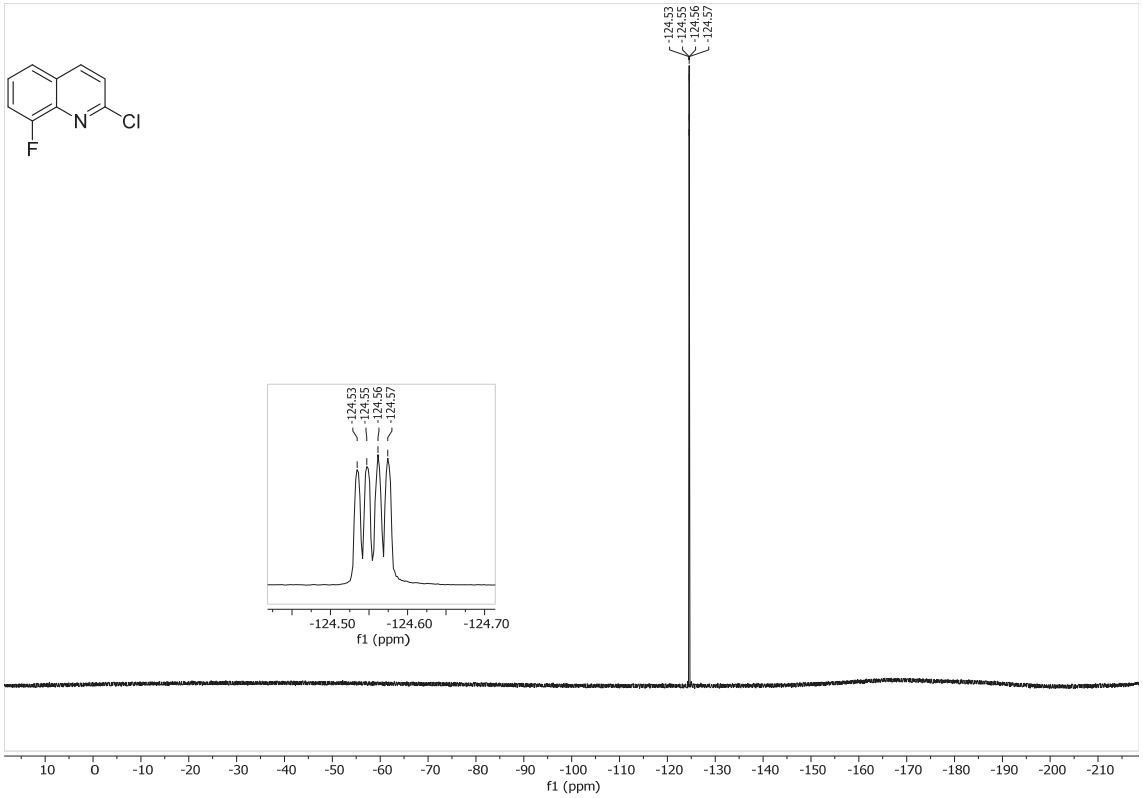
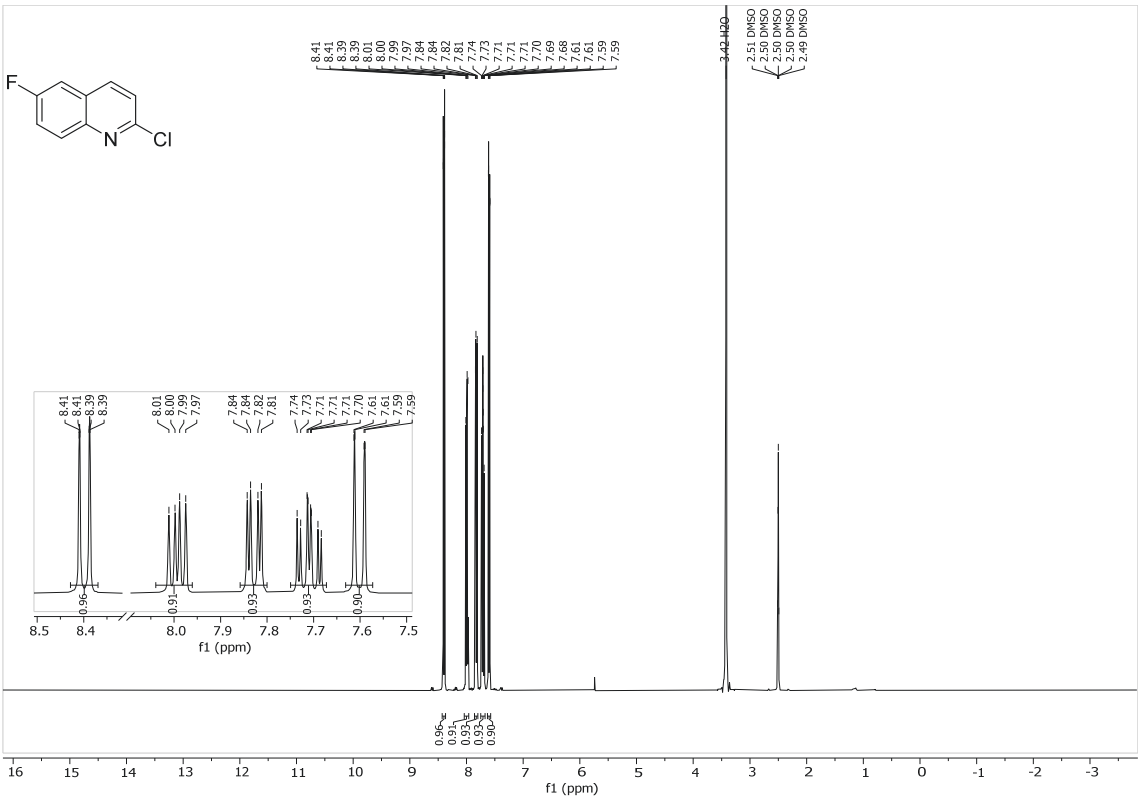
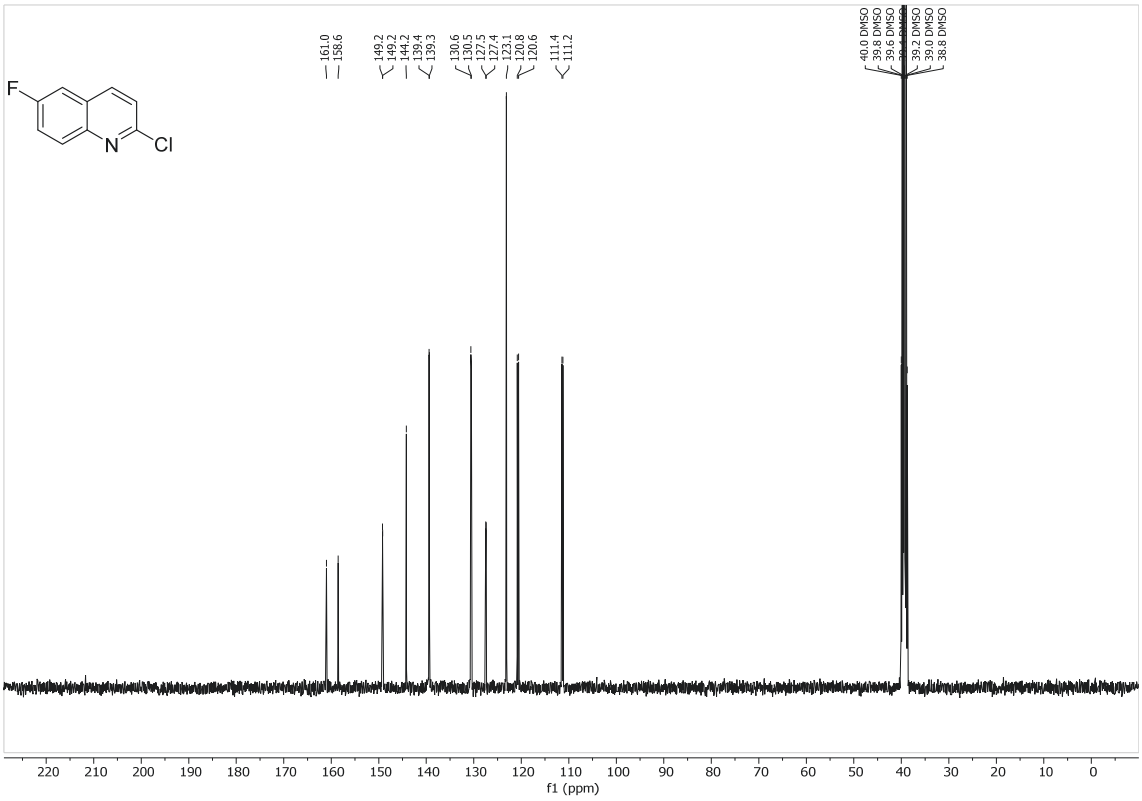


Abbildung 5.36. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **156d**.


F
N
Cl
8.41
8.41
8.39
8.39
8.01
8.00
7.99
7.97
7.84
7.84
7.82
7.81
7.74
7.73
7.71
7.71
7.71
7.70
7.69
7.68
7.61
7.61
7.59
7.59
3.42 H2O
2.51 DMSO
2.50 DMSO
2.50 DMSO
2.50 DMSO
2.49 DMSO
0.96
0.91
0.93
0.93
0.90
f1 (ppm)


F
N
Cl
161.0
158.6
149.2
149.2
144.2
139.4
139.3
130.6
130.5
127.5
127.4
123.1
120.8
120.6
111.4
111.2
40.0 DMSO
39.8 DMSO
39.6 DMSO
39.4 DMSO
39.2 DMSO
39.0 DMSO
38.8 DMSO
f1 (ppm)

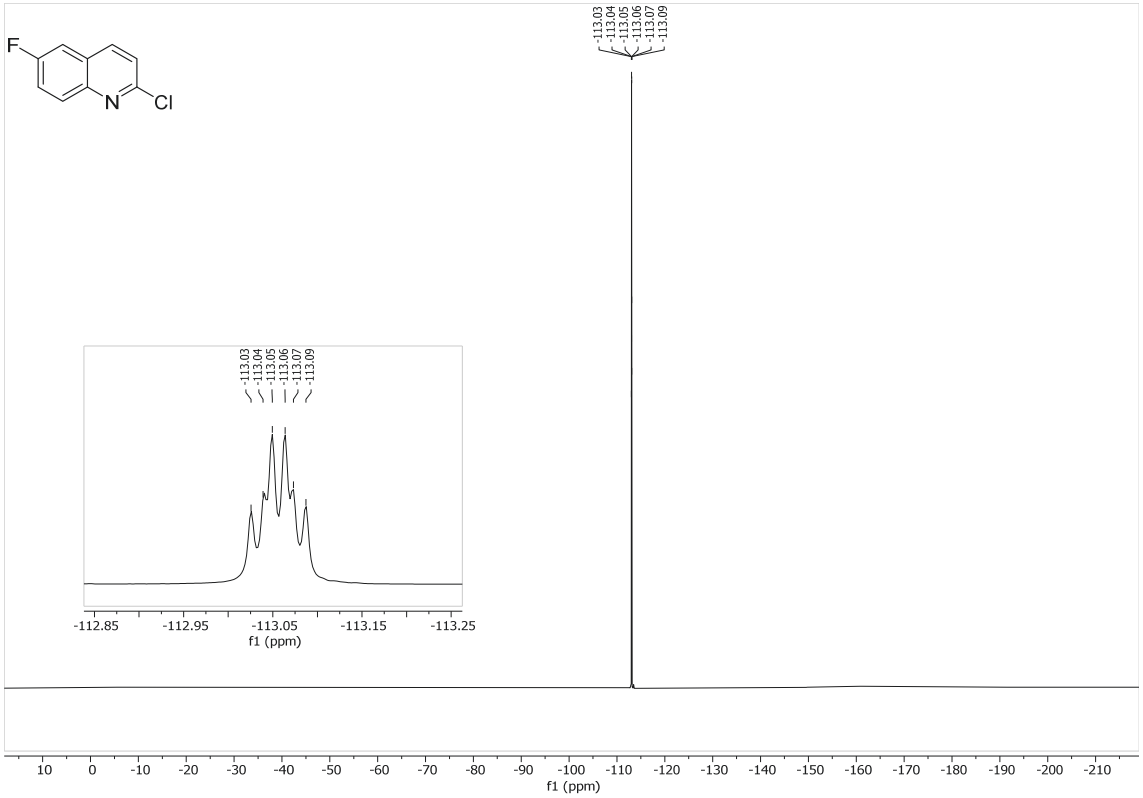
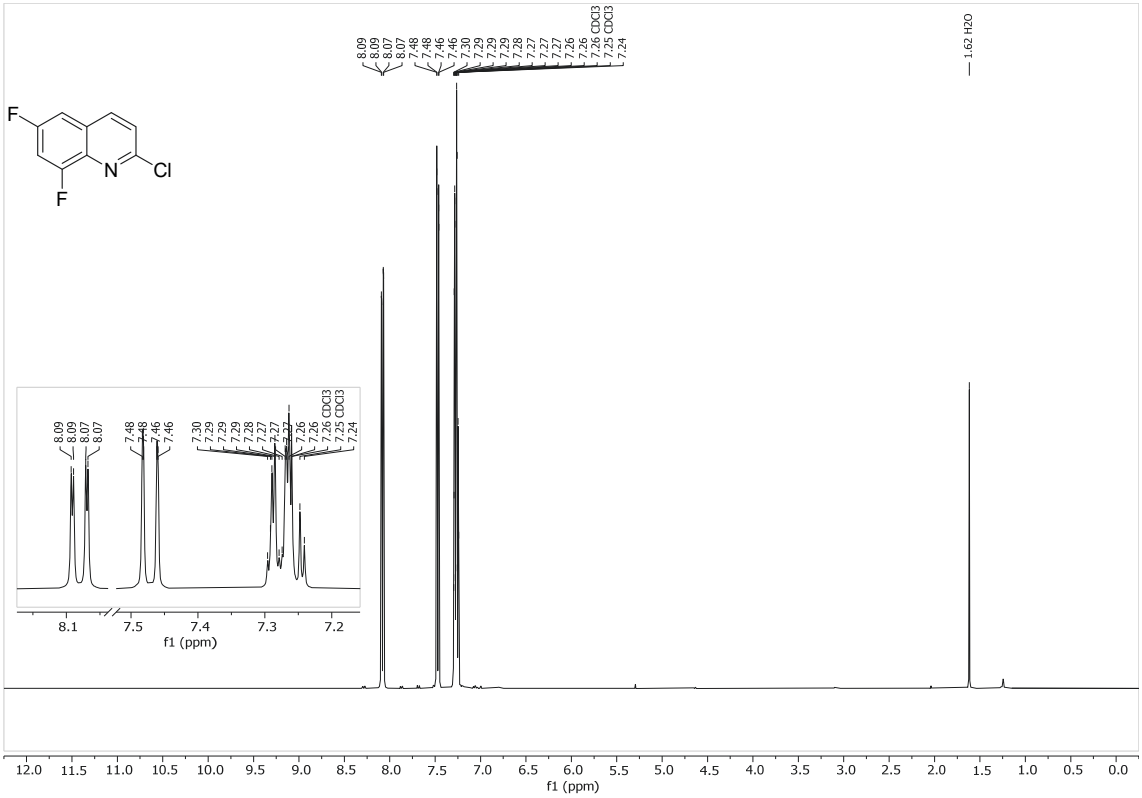
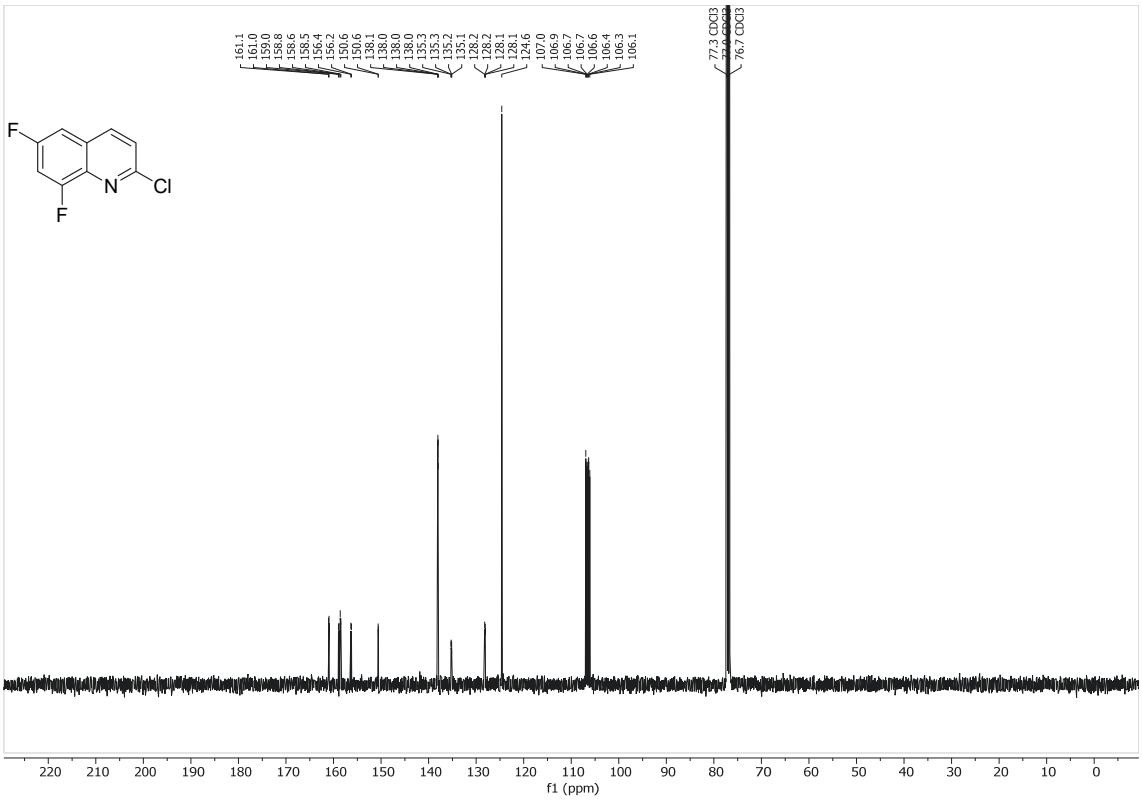


Abbildung 5.37. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **156e**.


F
N
Cl
F
8.09
8.09
8.07
8.07
7.48
7.48
7.46
7.46
7.30
7.29
7.29
7.29
7.28
7.27
7.27
7.27
7.26
7.26 CDCl3
7.25 CDCl3
7.24
1.62 H2O
f1 (ppm)


F
N
Cl
F
161.1
161.0
159.0
158.8
158.6
158.5
156.4
156.2
150.6
150.6
138.1
138.0
138.0
138.0
135.3
135.3
135.2
135.1
128.2
128.2
128.1
128.1
124.6
107.0
106.9
106.7
106.7
106.6
106.4
106.3
106.1
77.3 CDCl3
77.0 CDCl3
76.7 CDCl3
f1 (ppm)

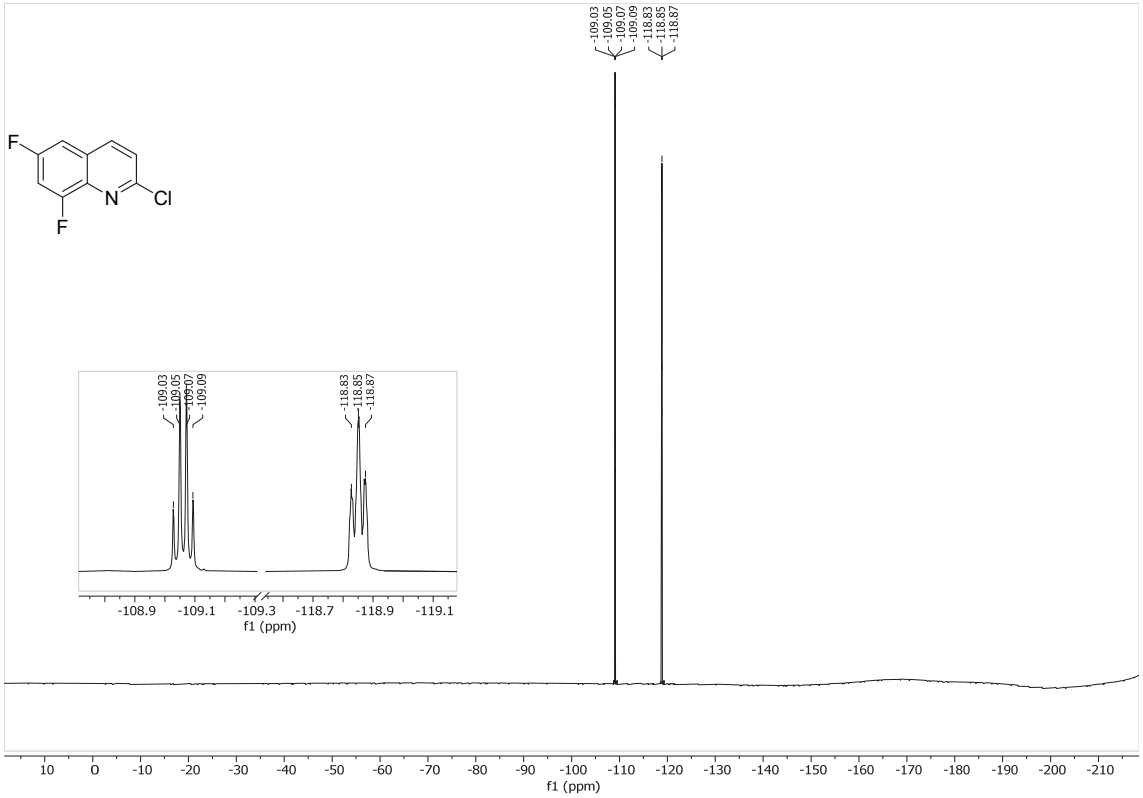


Abbildung 5.38. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **156f**.

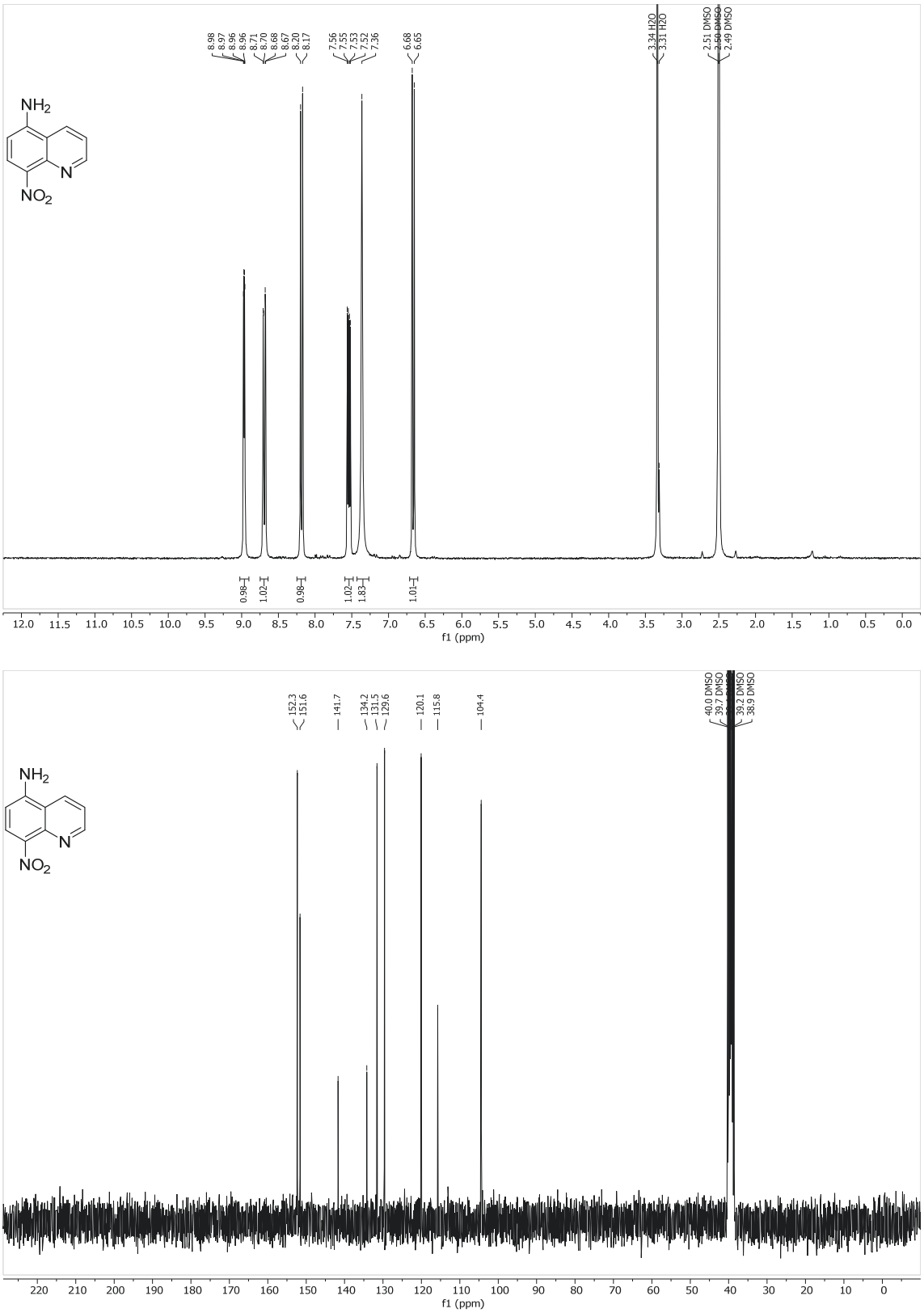


Abbildung 5.39. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **160**.

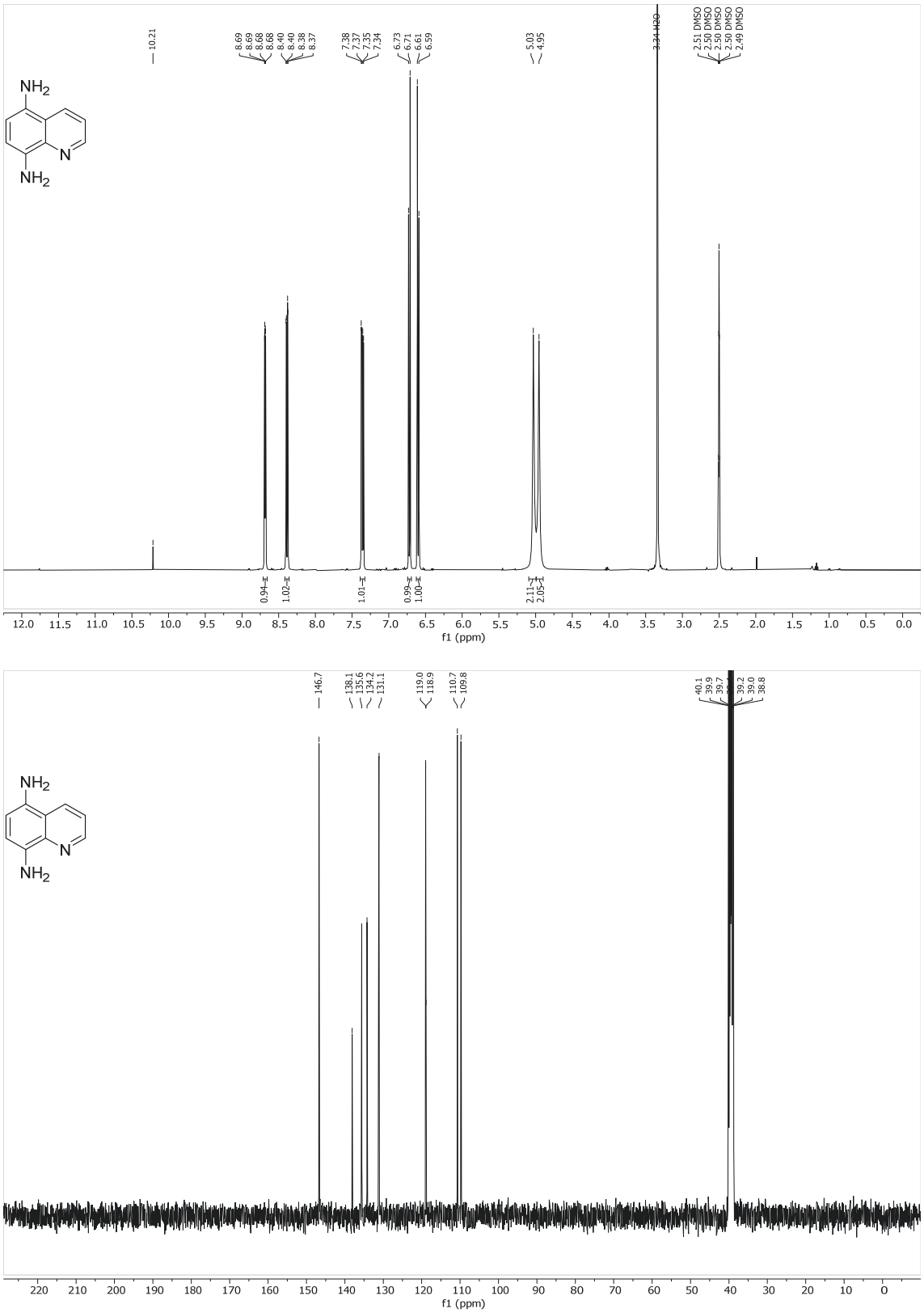
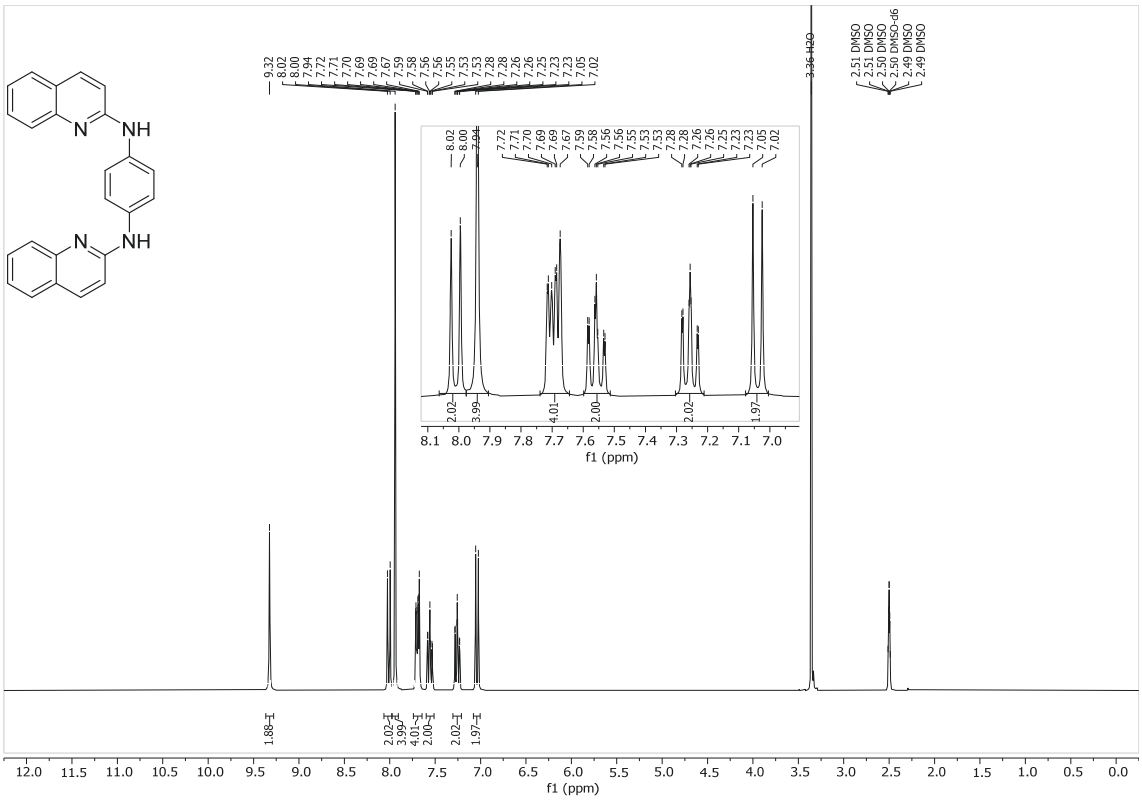


Abbildung 5.40. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **161**.



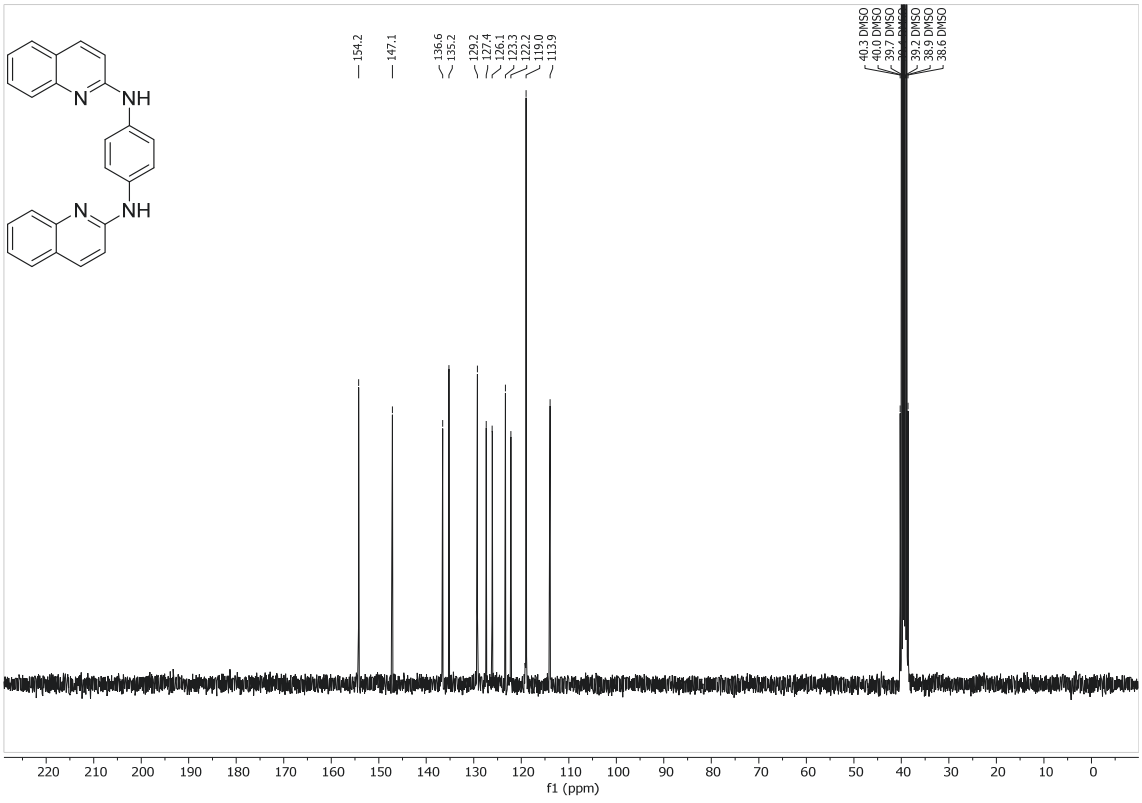


Abbildung 5.41. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **57**.

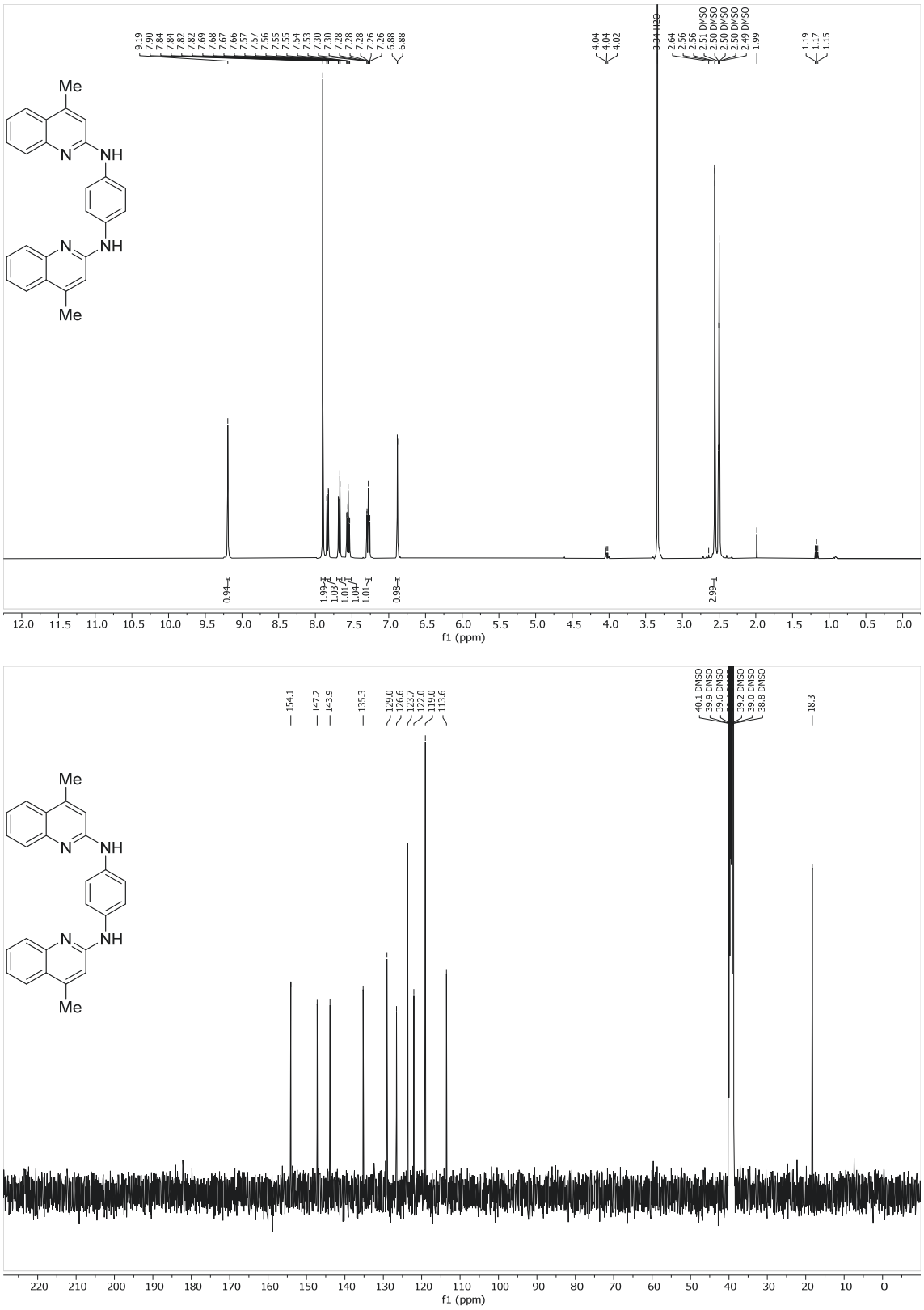


Abbildung 5.42. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **157b**.

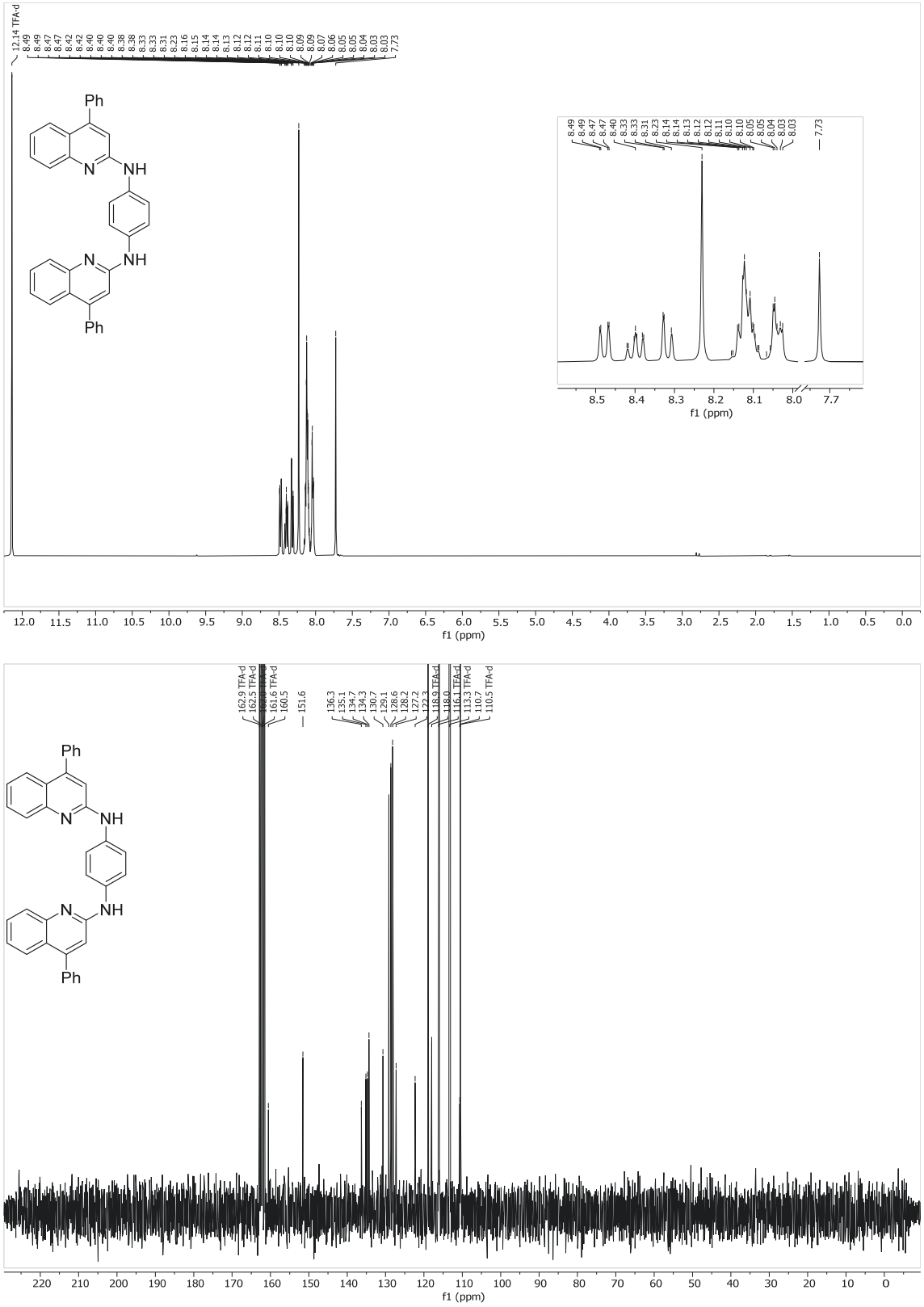
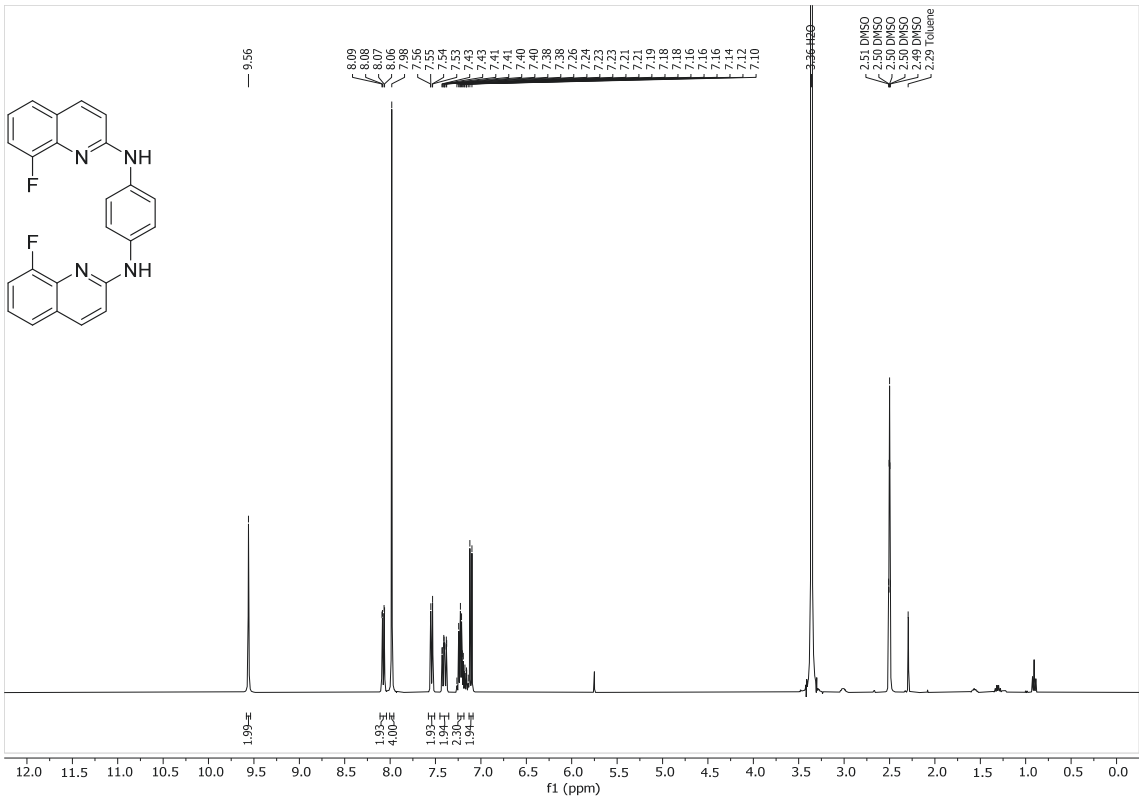
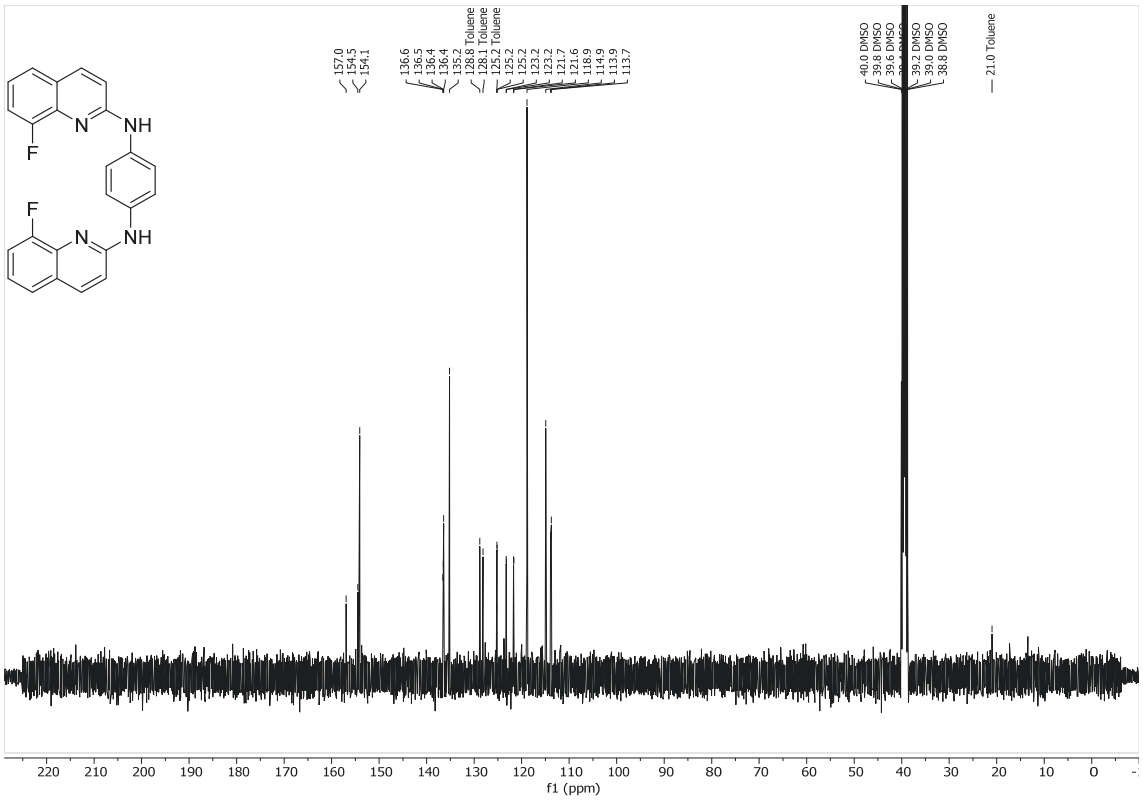


Abbildung 5.43. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **157c**.


9.56
8.09
8.08
8.07
8.06
7.98
7.98
7.56
7.55
7.54
7.53
7.43
7.43
7.41
7.41
7.40
7.40
7.38
7.38
7.26
7.24
7.23
7.23
7.21
7.21
7.19
7.18
7.18
7.16
7.16
7.16
7.14
7.12
7.10
3.36 H2O
2.51 DMSO
2.50 DMSO
2.50 DMSO
2.50 DMSO
2.49 DMSO
2.29 Toluene
1.99
1.93
4.00
1.93
1.94
2.30
1.94
f1 (ppm)


157.0
154.5
154.1
136.6
136.5
136.4
136.4
135.2
128.8 Toluene
128.1 Toluene
125.2 Toluene
125.2
125.2
123.2
123.2
121.7
121.6
118.9
114.9
113.9
113.7
40.0 DMSO
39.8 DMSO
39.6 DMSO
39.2 DMSO
39.0 DMSO
38.8 DMSO
21.0 Toluene
f1 (ppm)

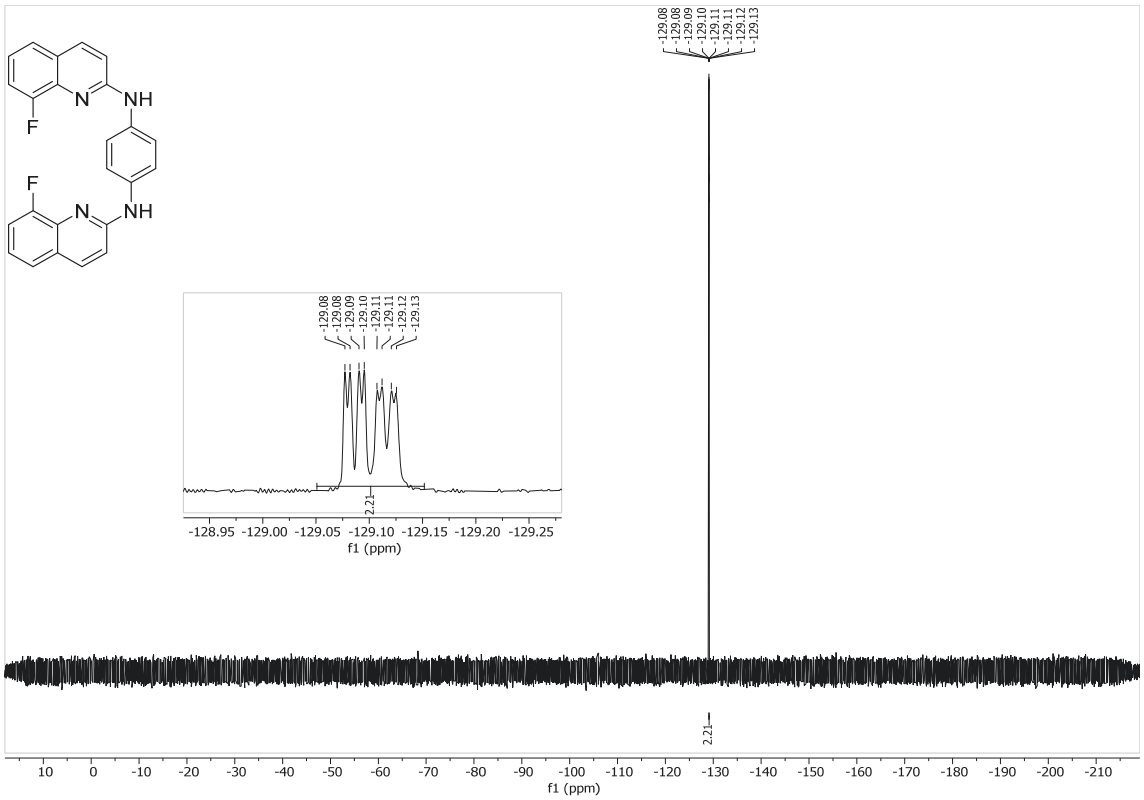
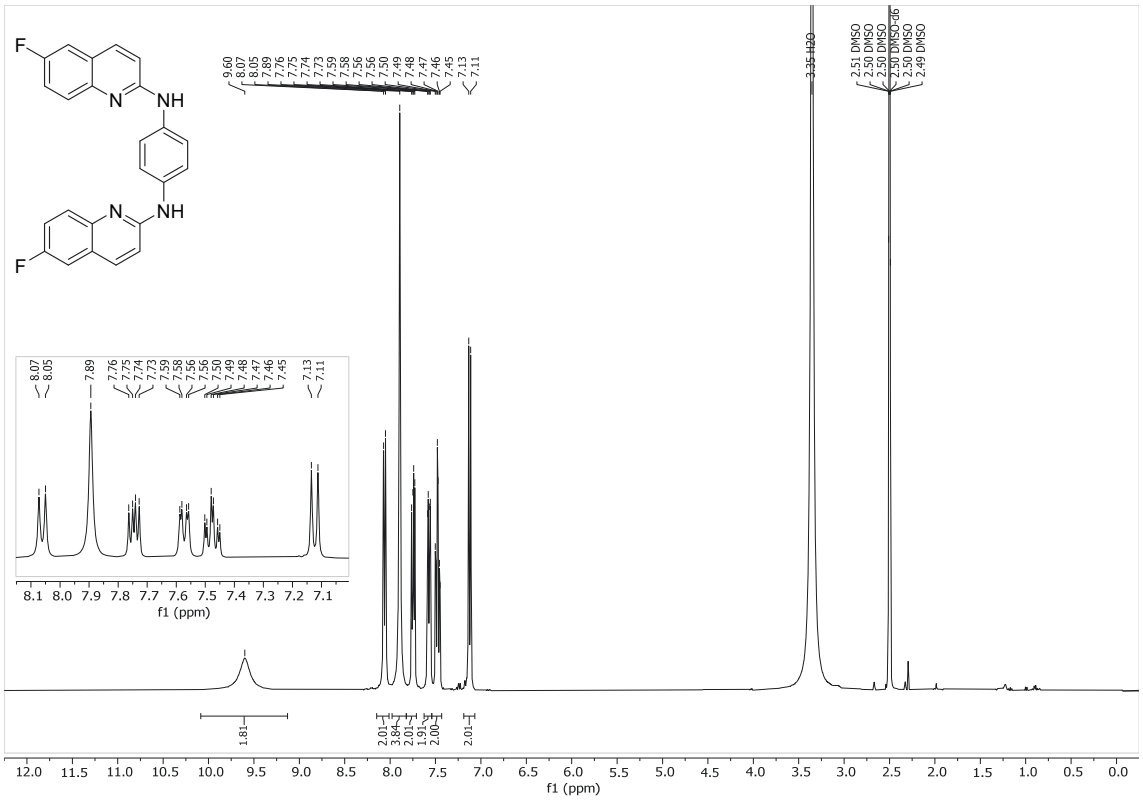
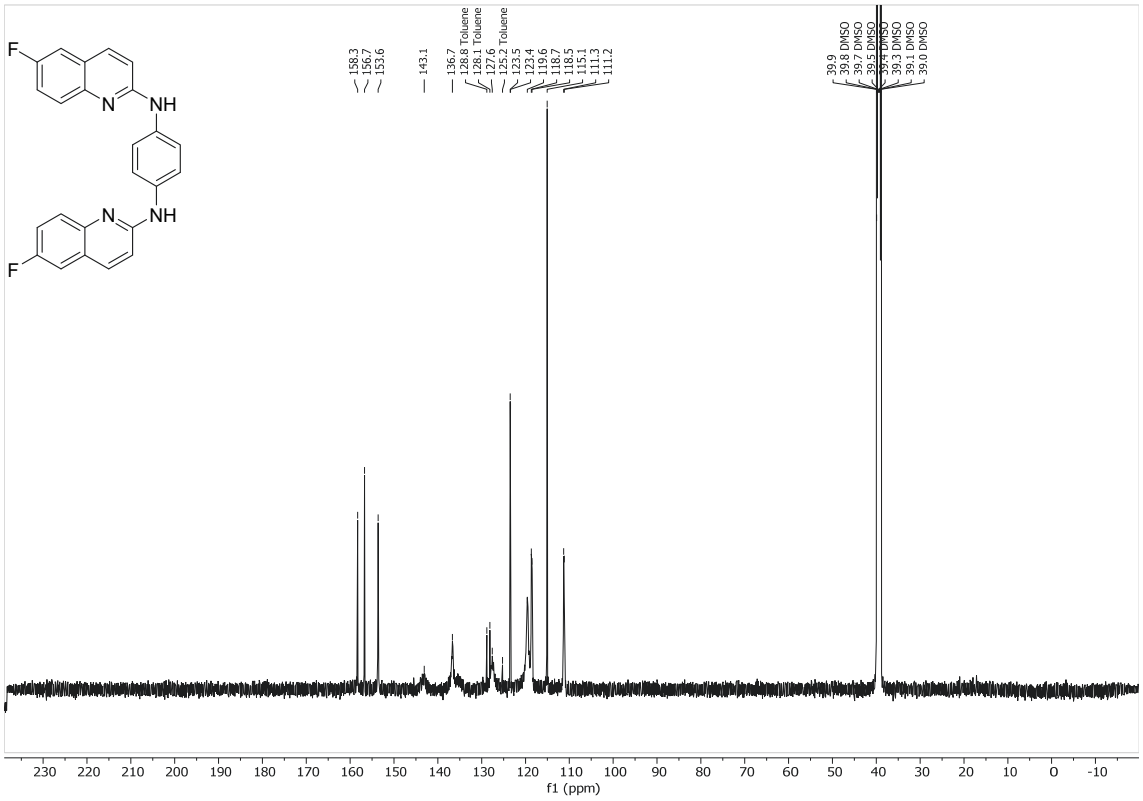


Abbildung 5.44. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **157d**.


F
N
NH
NH
N
F
9.60
8.07
8.05
7.89
7.76
7.75
7.74
7.73
7.59
7.58
7.56
7.56
7.50
7.49
7.48
7.47
7.46
7.45
7.13
7.11
3.35 H2O
2.51 DMSO
2.50 DMSO
2.50 DMSO
2.50 DMSO-d6
2.50 DMSO
2.49 DMSO
f1 (ppm)
1.81
2.01
3.84
2.01
1.91
2.00
2.01


F
N
NH
NH
N
F
158.3
156.7
153.6
143.1
136.7
128.8 Toluene
128.1 Toluene
127.6
125.2 Toluene
123.5
123.4
119.6
118.7
118.5
115.1
111.3
111.2
39.9
39.8 DMSO
39.7 DMSO
39.5 DMSO
39.4 DMSO
39.3 DMSO
39.1 DMSO
39.0 DMSO
f1 (ppm)

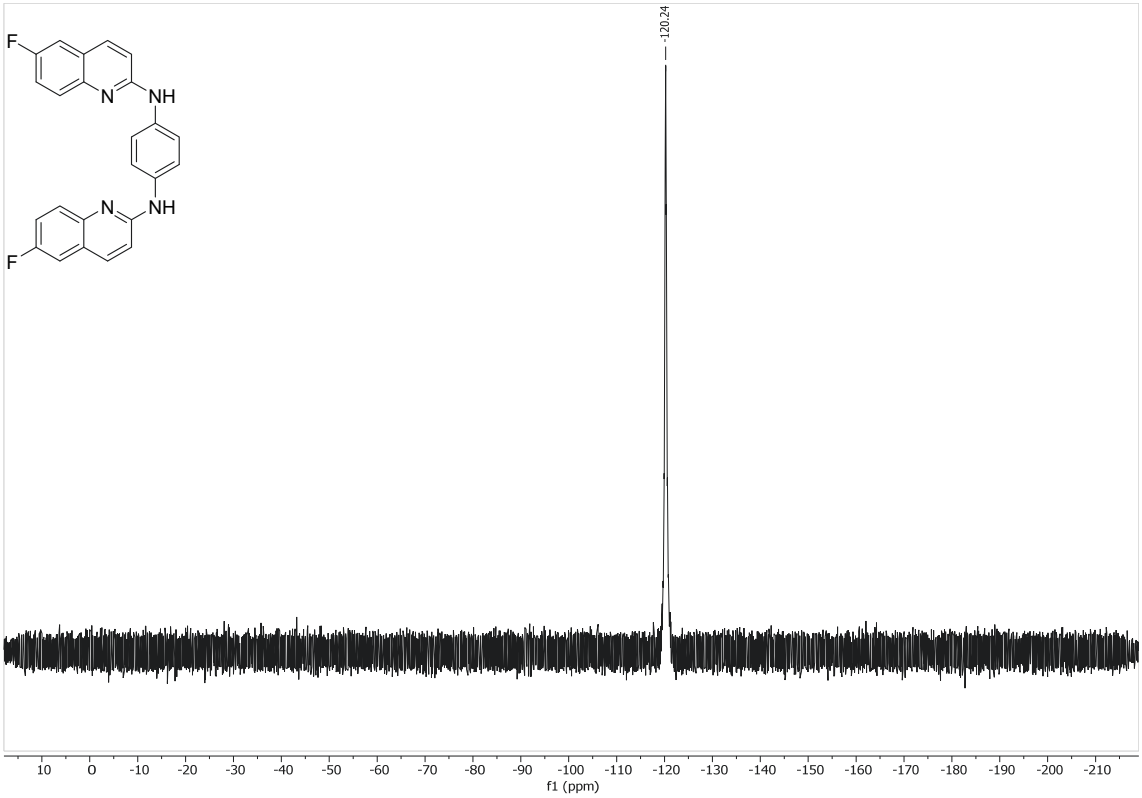
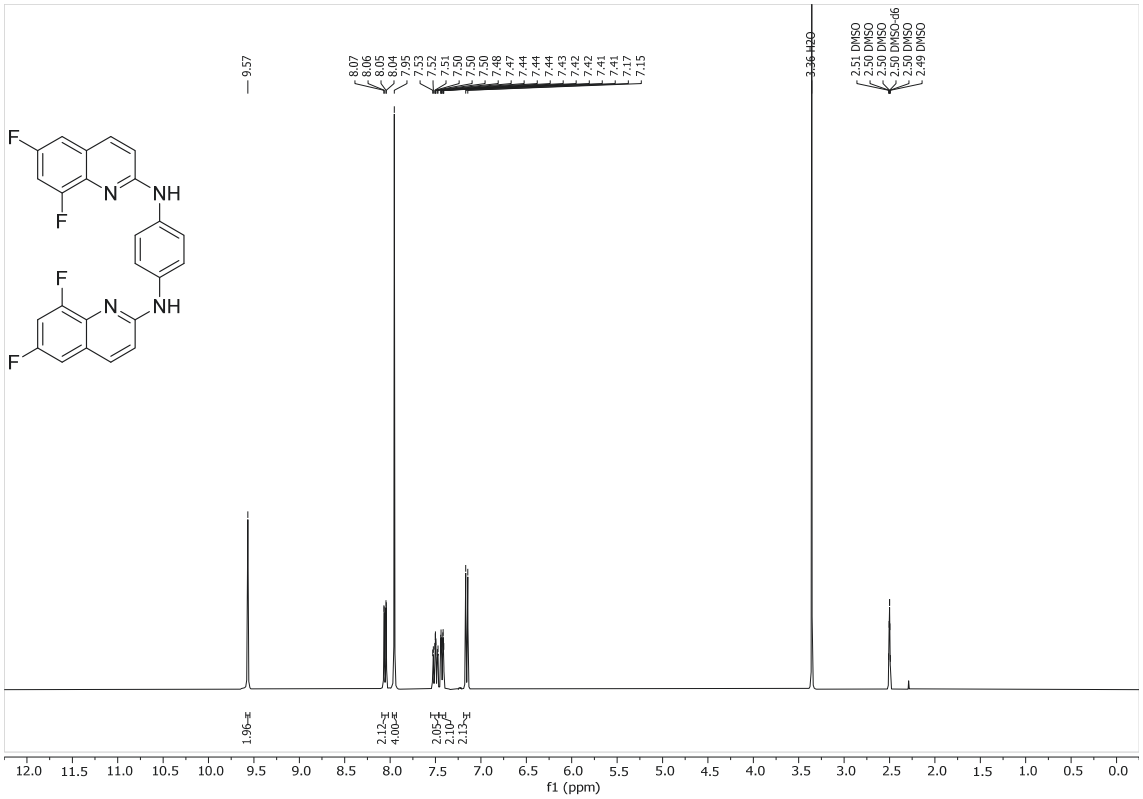
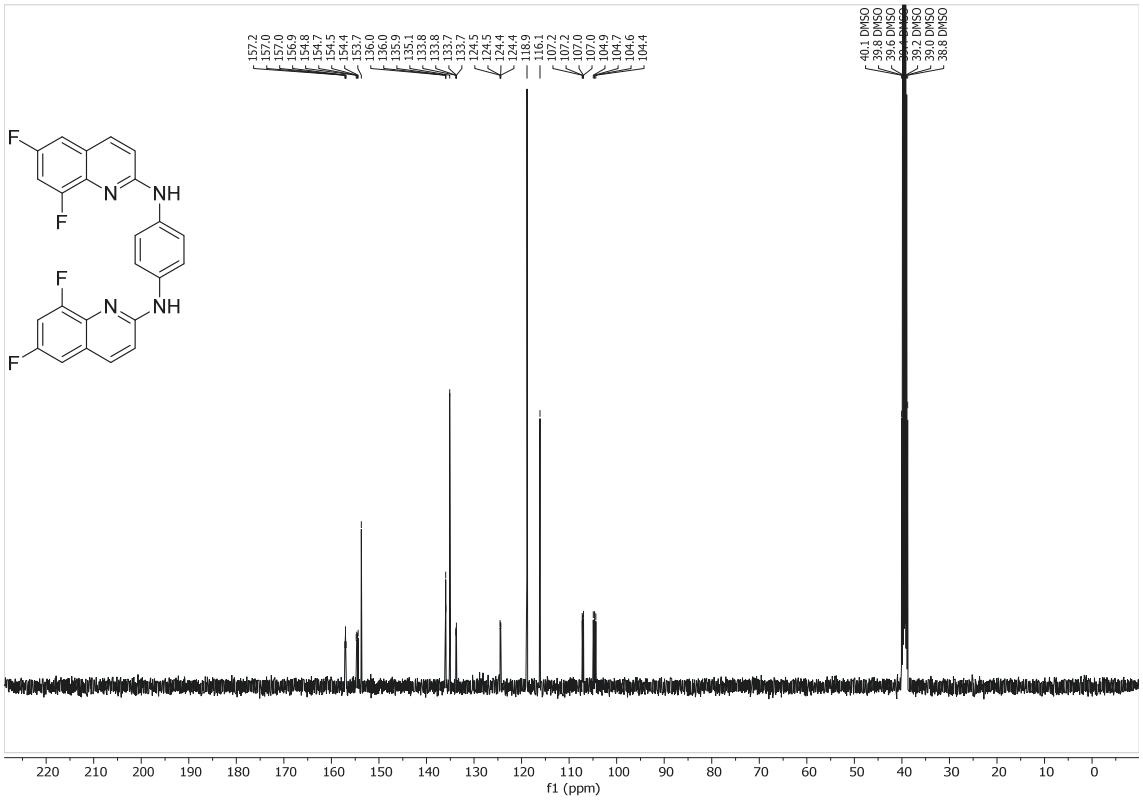


Abbildung 5.45. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **157e**.


9.57
8.07
8.06
8.05
8.04
7.95
7.53
7.52
7.51
7.51
7.50
7.50
7.50
7.48
7.47
7.44
7.44
7.44
7.43
7.42
7.42
7.41
7.41
7.17
7.15
3.36 H2O
2.51 DMSO
2.50 DMSO
2.50 DMSO
2.50 DMSO-d6
2.50 DMSO
2.49 DMSO
1.96
2.12
4.00
2.05
2.10
2.13
F
N
NH
F
F
N
NH
F
12.0 11.5 11.0 10.5 10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


157.2
157.0
157.0
156.9
154.8
154.7
154.5
154.4
153.7
136.0
136.0
135.9
135.1
133.8
133.8
133.7
133.7
124.5
124.5
124.4
124.4
118.9
116.1
107.2
107.2
107.0
107.0
104.9
104.7
104.6
104.4
40.1 DMSO
39.8 DMSO
39.6 DMSO
39.4 DMSO
39.2 DMSO
39.0 DMSO
38.8 DMSO
F
N
NH
F
F
N
NH
F
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

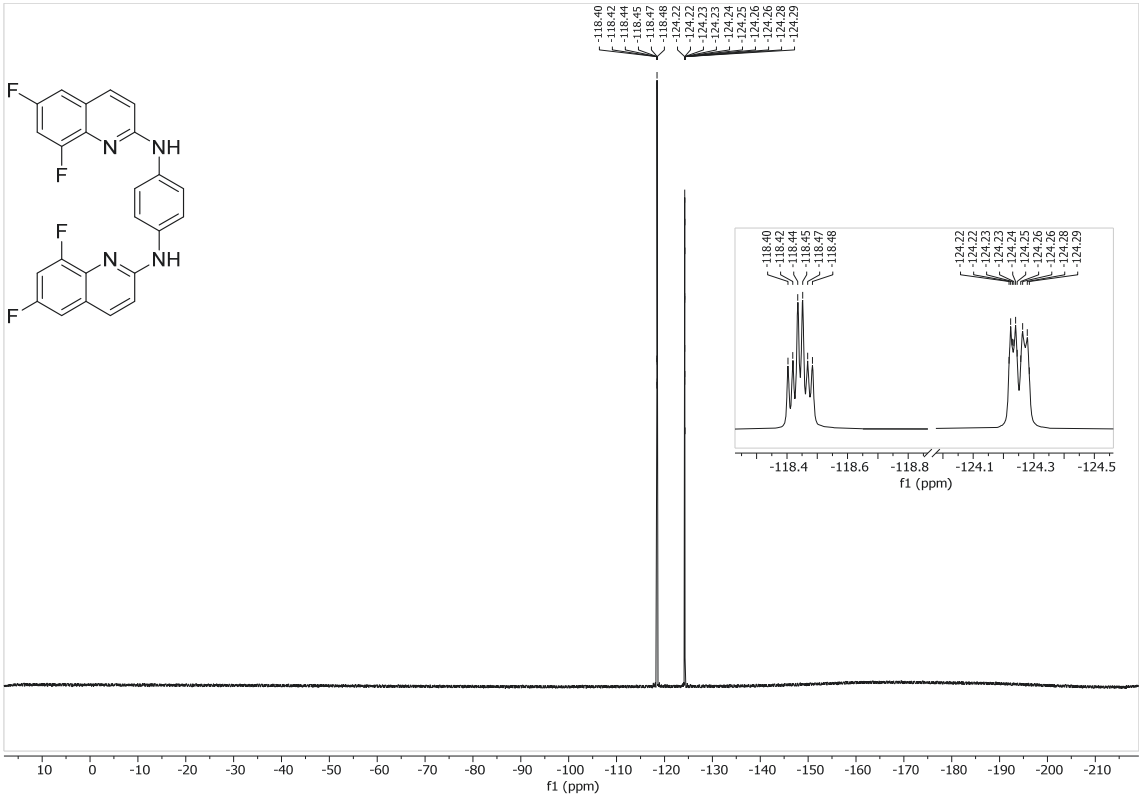


Abbildung 5.46. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **157f**.

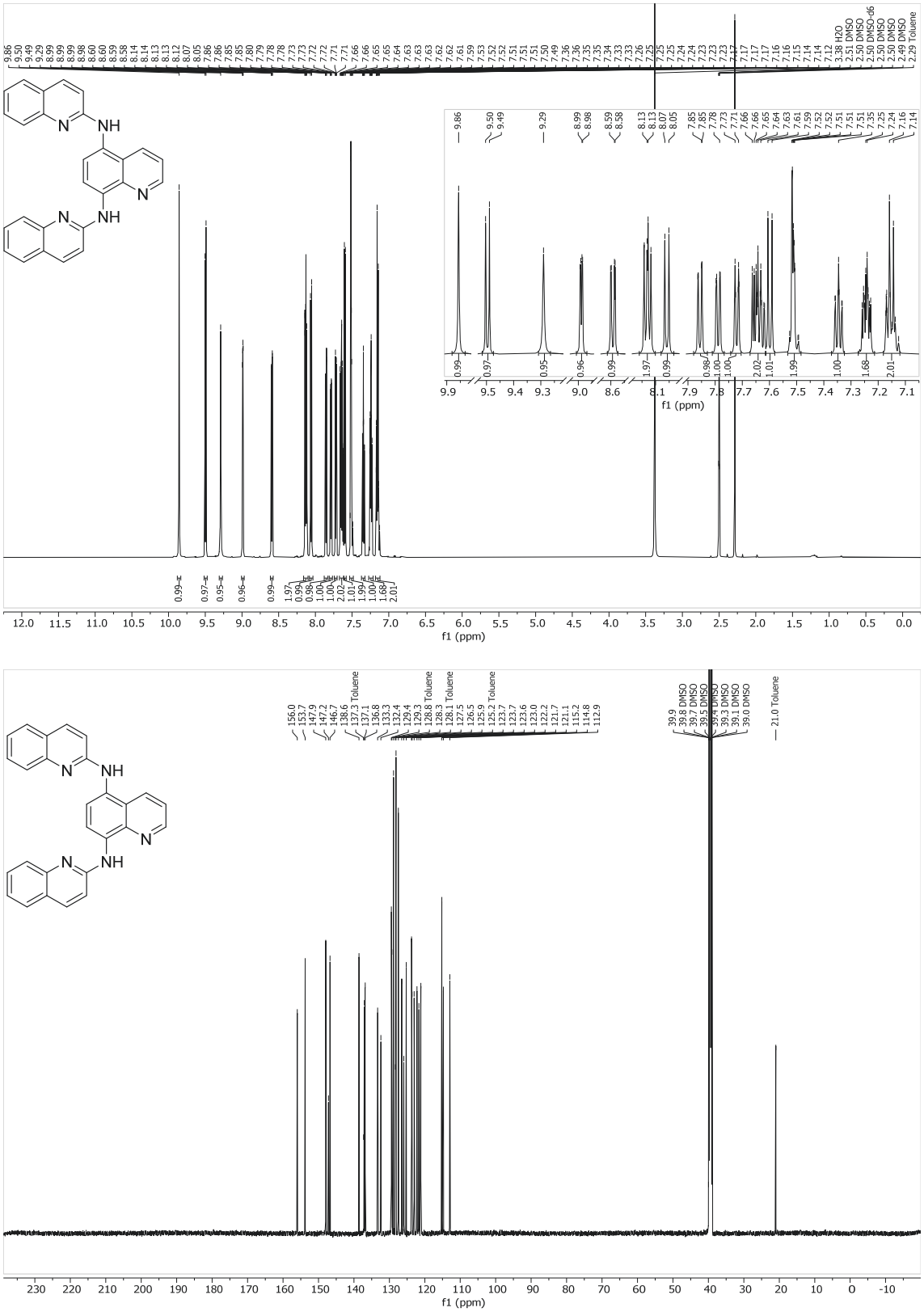


Abbildung 5.47. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **162**.

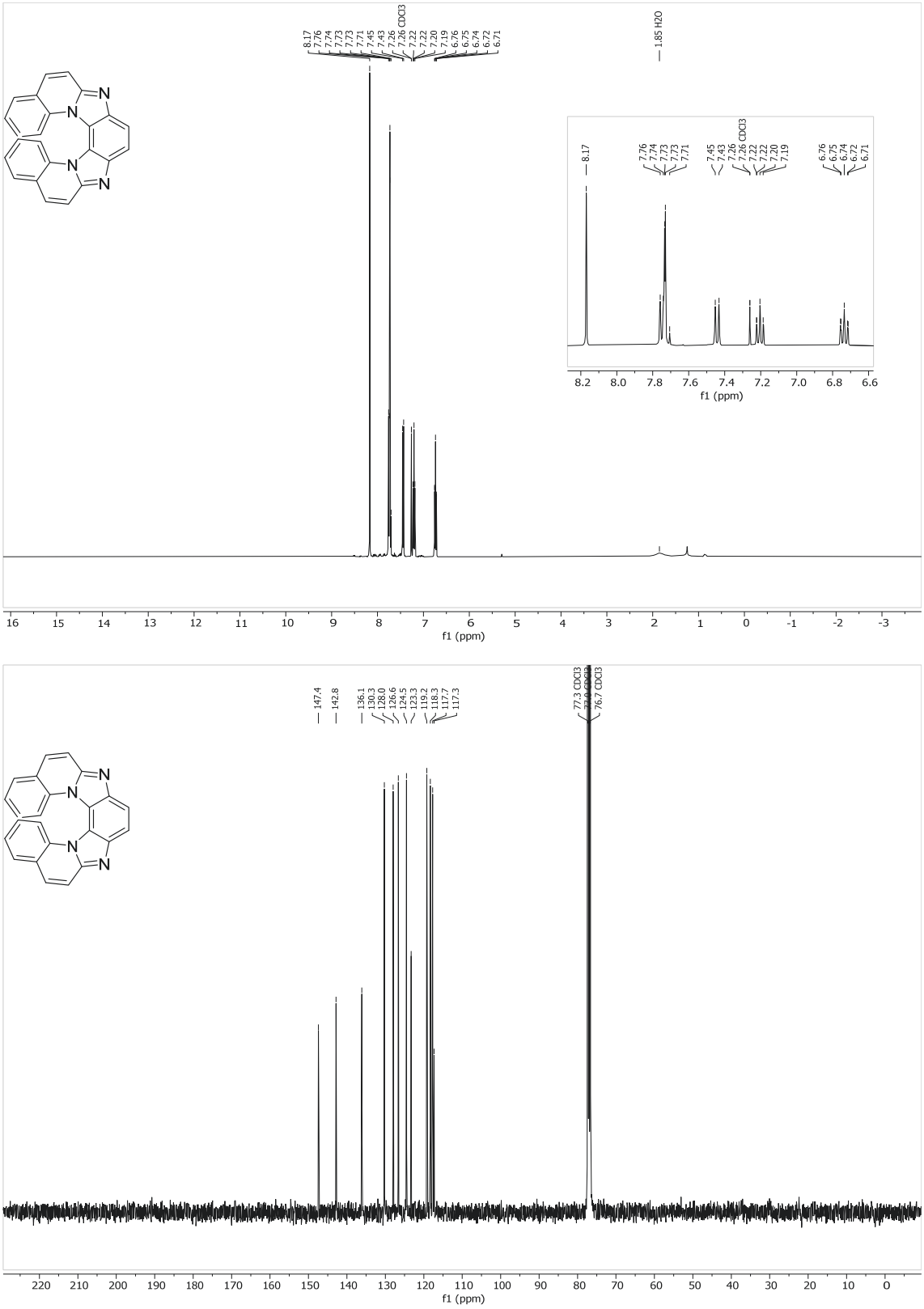


Abbildung 5.48. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **AzaH**.

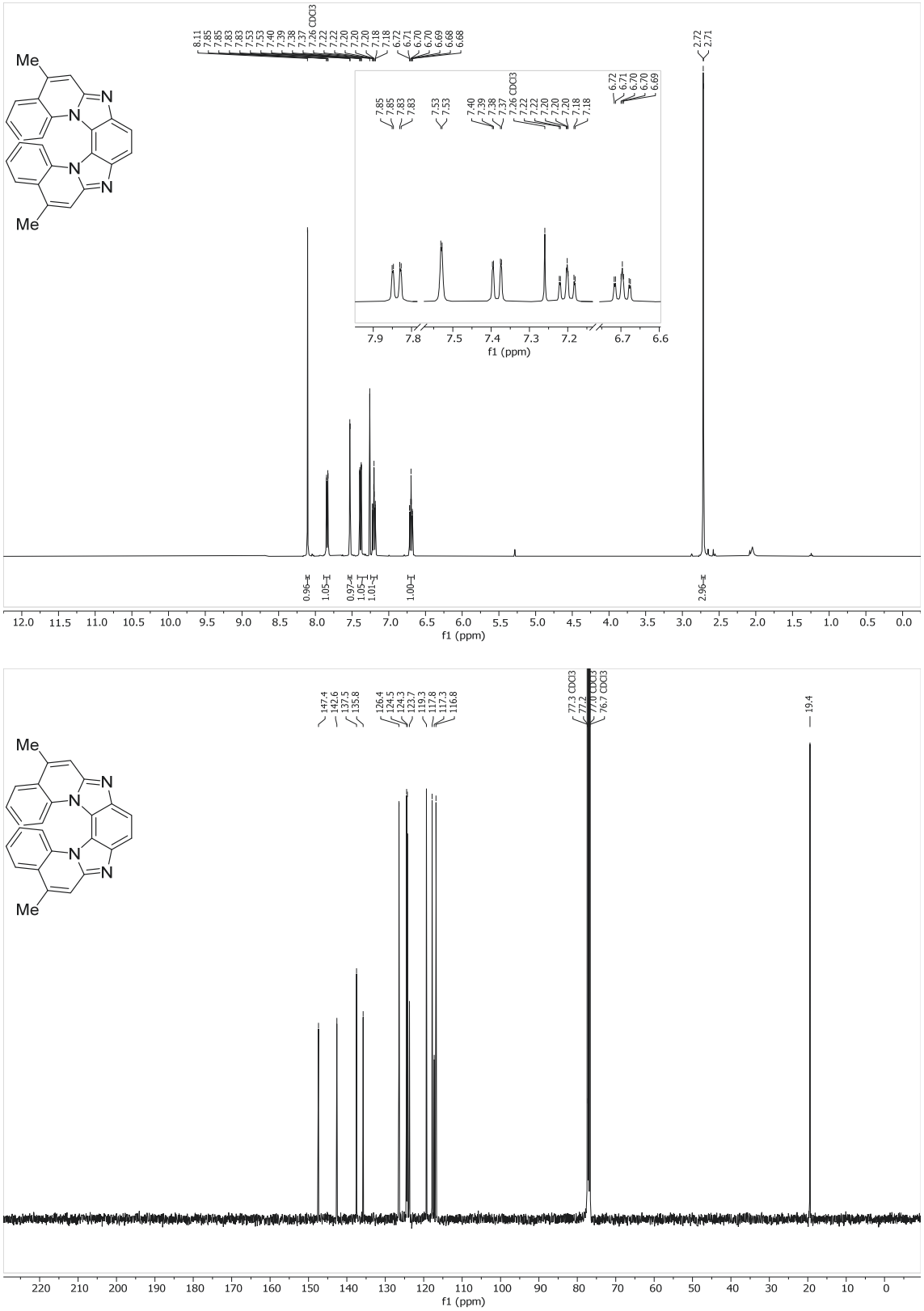


Abbildung 5.49. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **AzaMe**.

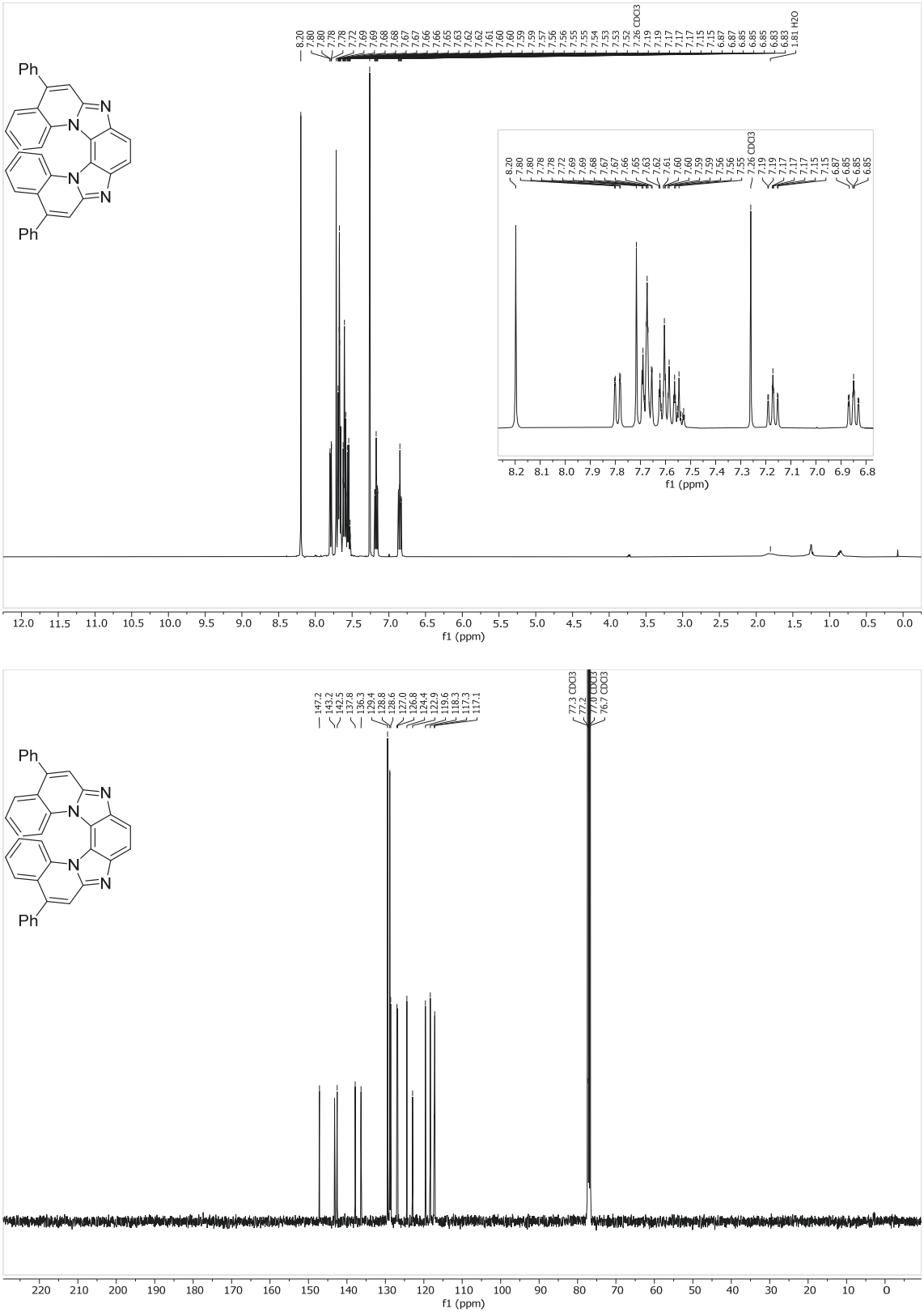
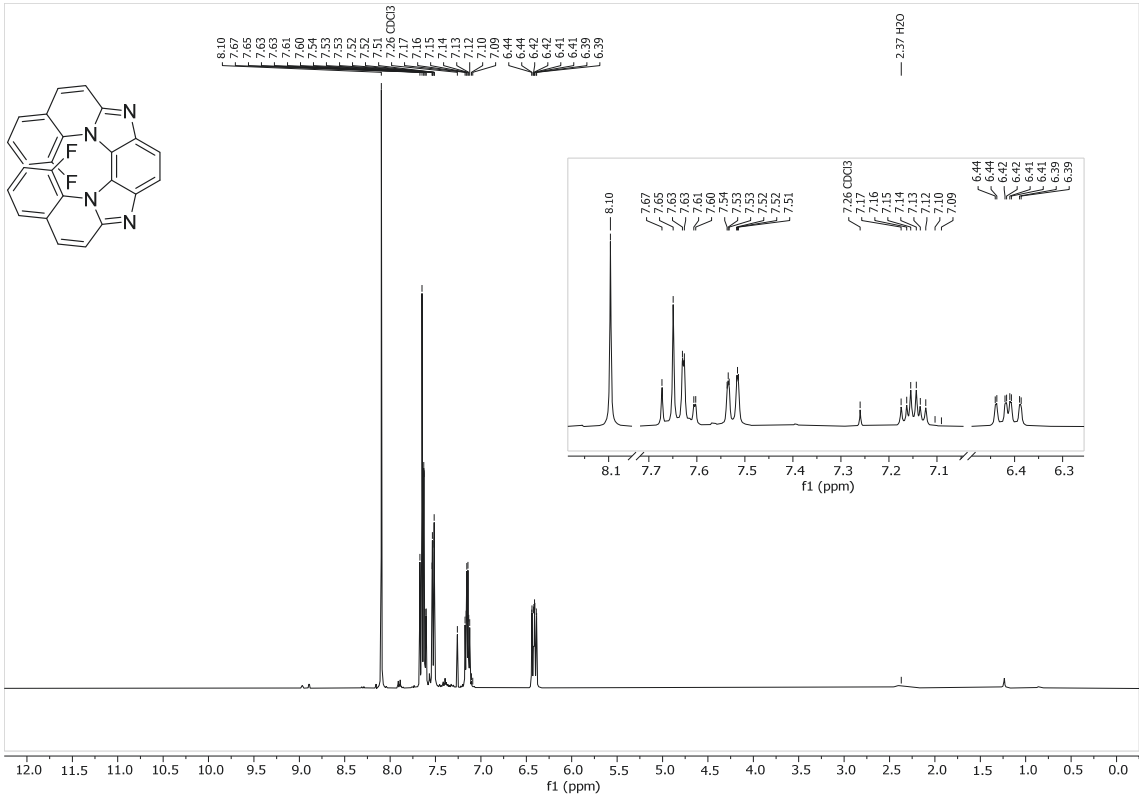
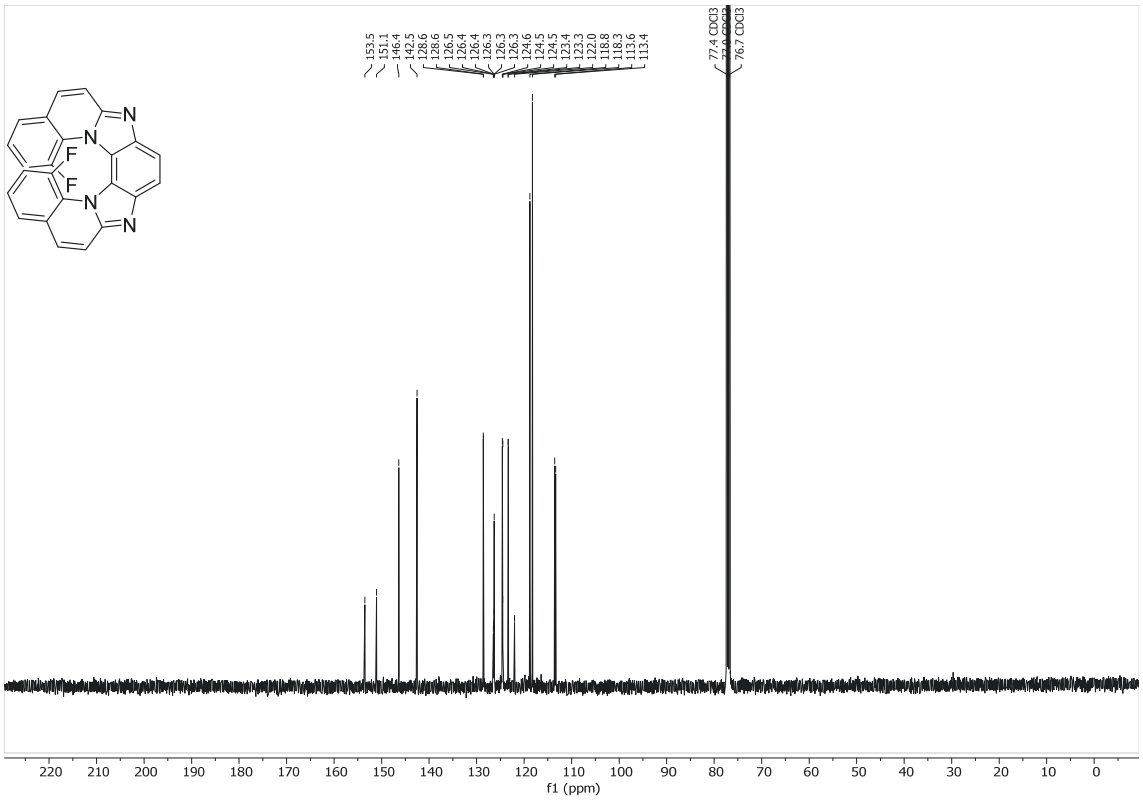


Abbildung 5.50. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **AzaPh**.


8.10
7.67
7.65
7.63
7.63
7.61
7.60
7.54
7.53
7.53
7.52
7.52
7.51
7.26 CDCl3
7.17
7.16
7.15
7.14
7.13
7.12
7.10
7.09
6.44
6.44
6.42
6.42
6.41
6.39
6.39
2.37 H2O
f1 (ppm)


153.5
151.1
146.4
142.5
128.6
128.6
126.5
126.4
126.4
126.3
126.3
124.6
124.5
124.5
123.4
123.3
122.0
118.8
118.3
113.6
113.4
77.4 CDCl3
77.0
76.7 CDCl3
f1 (ppm)

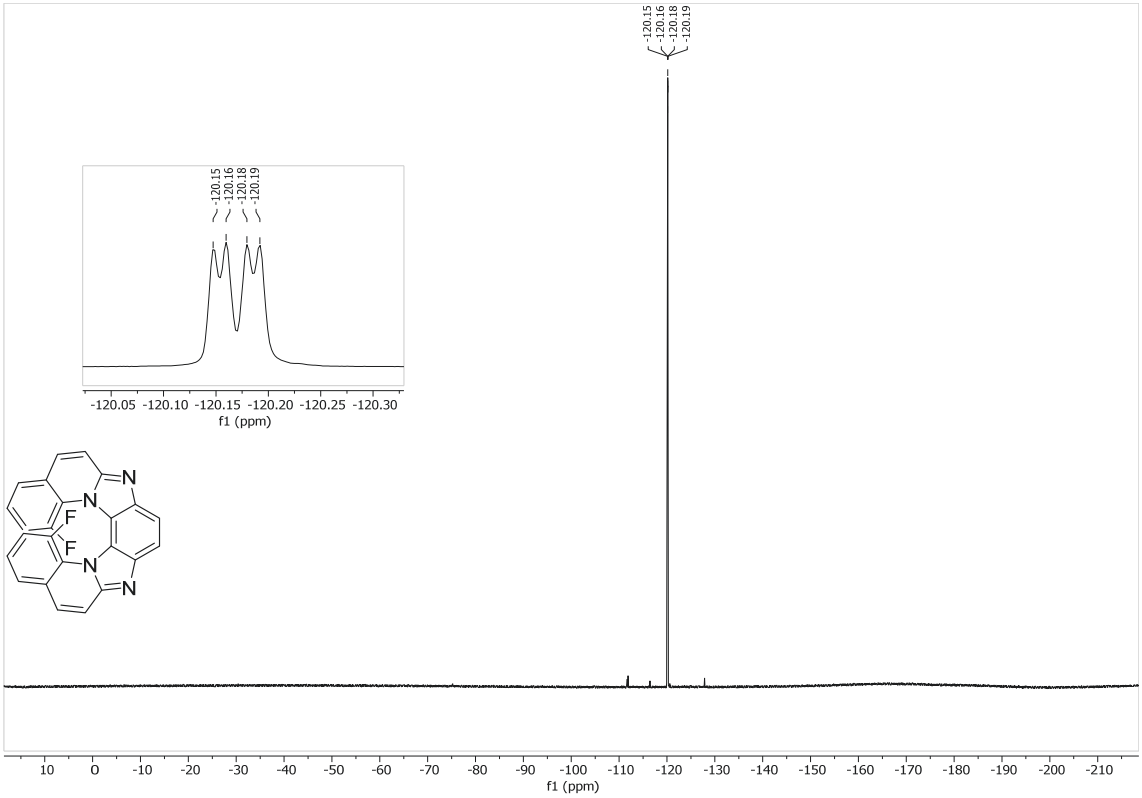
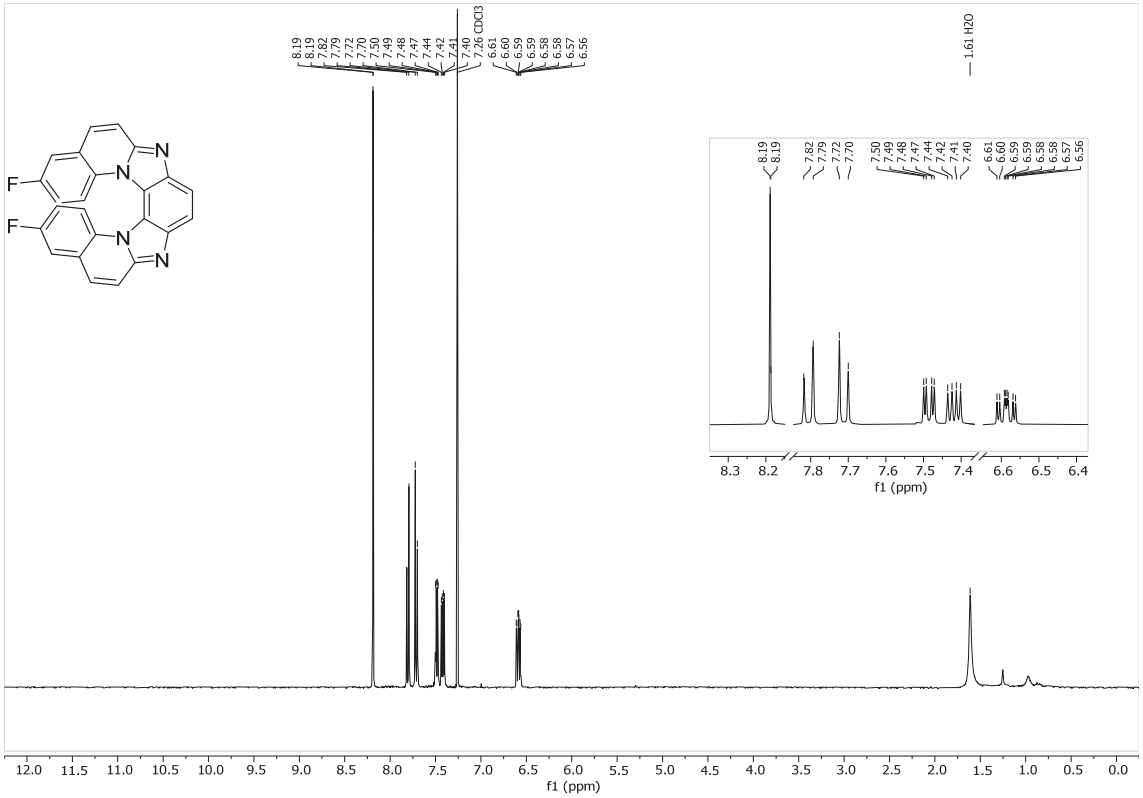
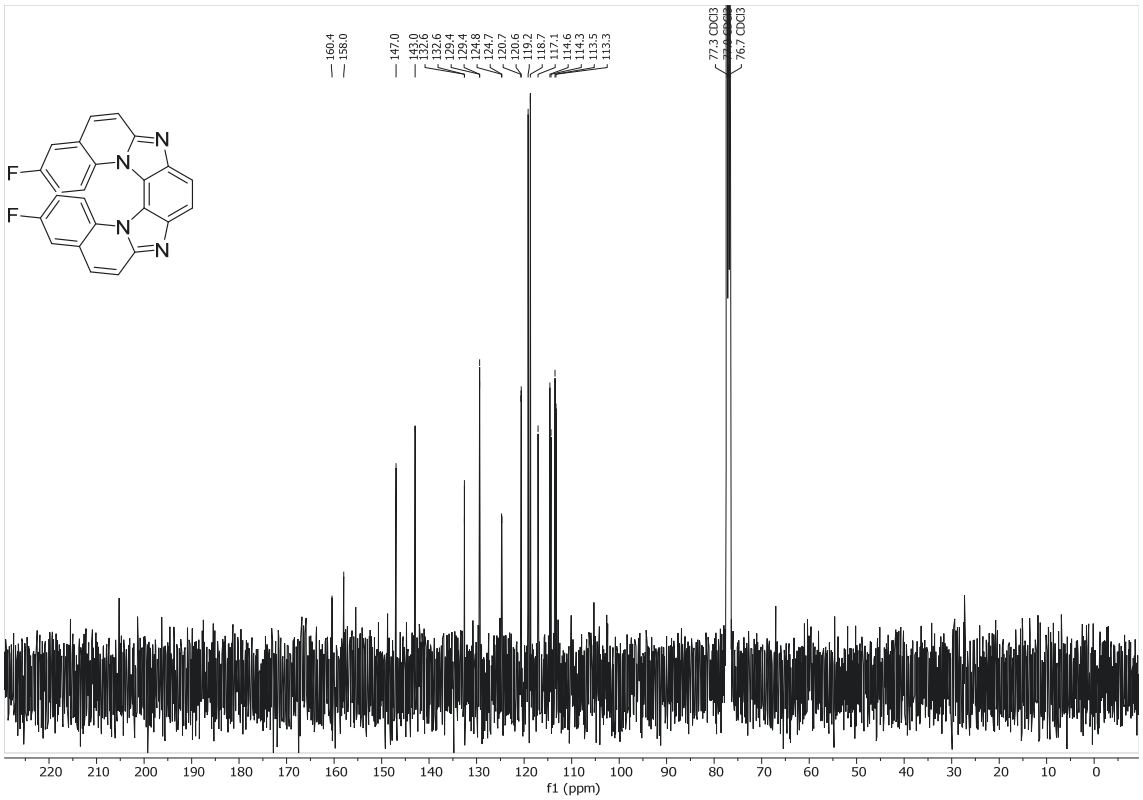


Abbildung 5.51. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **AzaoF**.


8.19
8.19
7.82
7.79
7.72
7.70
7.50
7.49
7.48
7.47
7.44
7.42
7.41
7.40
7.26 CDCl3
6.61
6.60
6.59
6.59
6.58
6.58
6.57
6.56
1.61 H2O
F
F
N
N
N
N
f1 (ppm)


160.4
158.0
147.0
143.0
132.6
132.6
129.4
129.4
124.8
124.7
120.7
120.6
119.2
118.7
117.1
114.6
114.3
113.5
113.3
77.3 CDCl3
76.7 CDCl3
F
F
N
N
N
N
f1 (ppm)

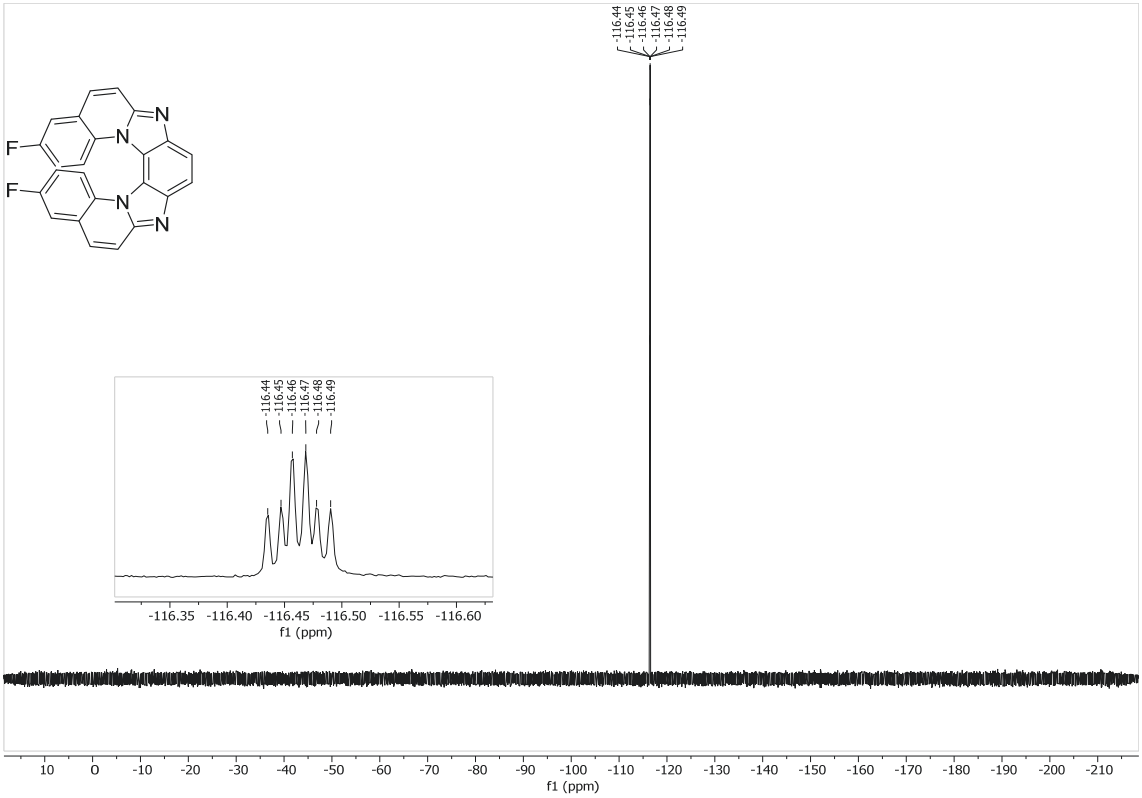
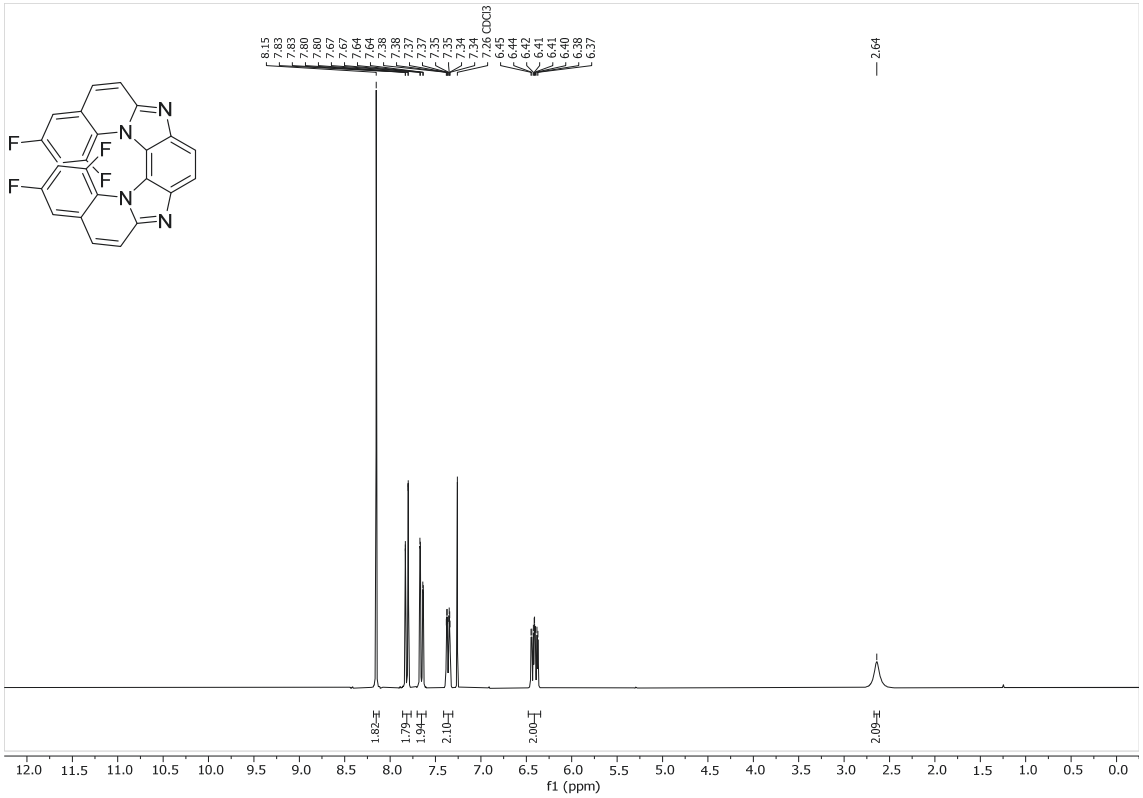
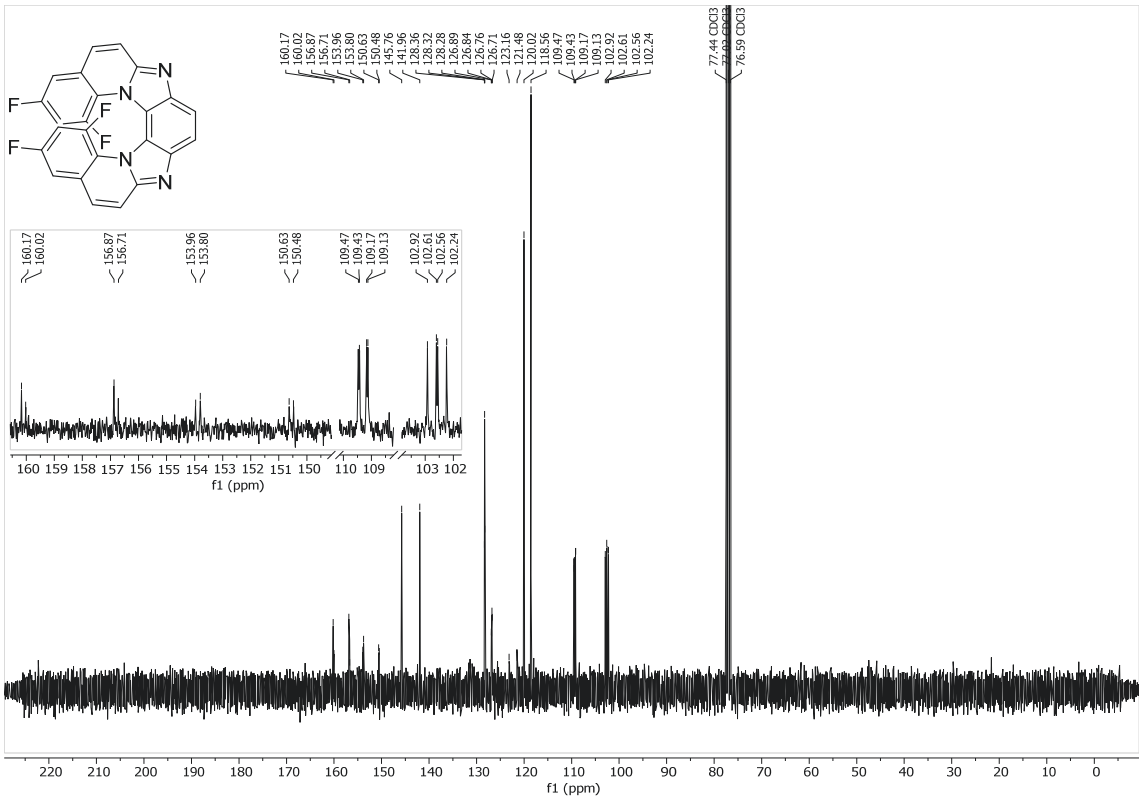


Abbildung 5.52. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **AzapF**.


8.15
7.83
7.83
7.80
7.80
7.67
7.67
7.64
7.64
7.38
7.38
7.37
7.37
7.35
7.35
7.34
7.34
7.26 CDCl3
6.45
6.44
6.42
6.41
6.41
6.40
6.38
6.37
2.64
F
F
F
F
N
N
N
N
1.82
1.79
1.94
2.10
2.00
2.09
12.0 11.5 11.0 10.5 10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


160.17
160.02
156.87
156.71
153.96
153.80
150.63
150.48
145.76
141.96
128.36
128.32
128.28
126.89
126.84
126.76
126.71
123.16
121.48
120.02
118.56
109.47
109.43
109.17
109.13
102.92
102.61
102.56
102.24
77.44 CDCl3
77.00 CDCl3
76.99 CDCl3
F
F
F
F
N
N
N
N
160 159 158 157 156 155 154 153 152 151 150 110 109 103 102
f1 (ppm)
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

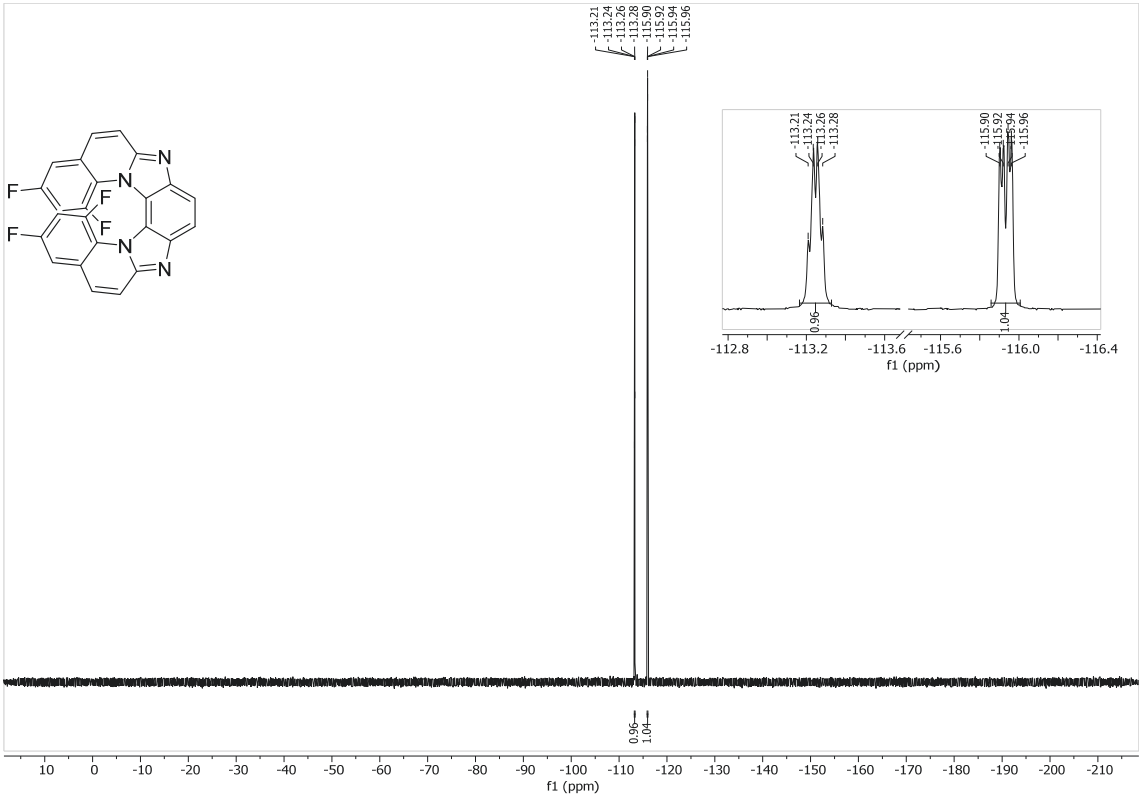


Abbildung 5.53. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **AzadF**.

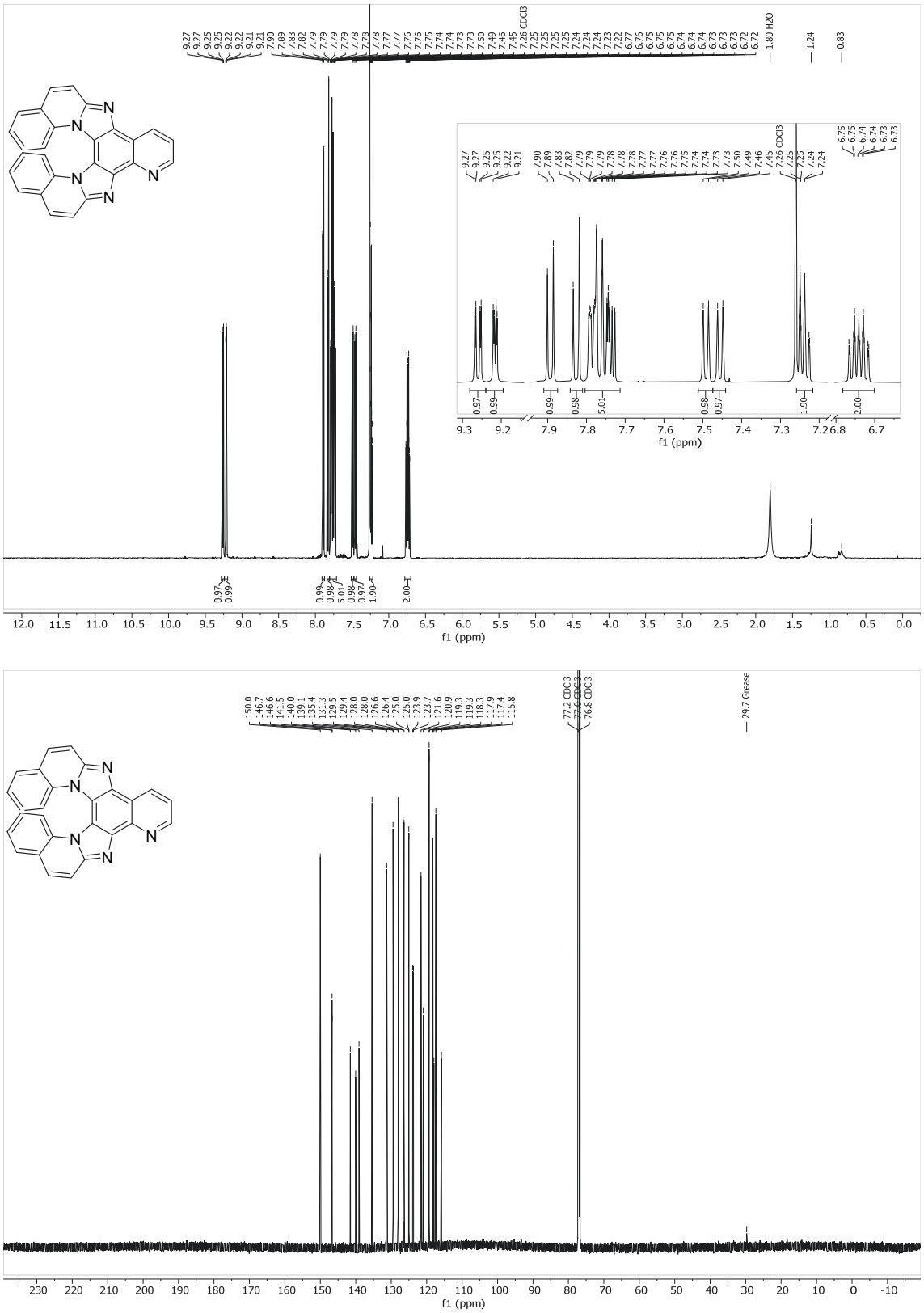


Abbildung 5.54. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **AzaPyr**.

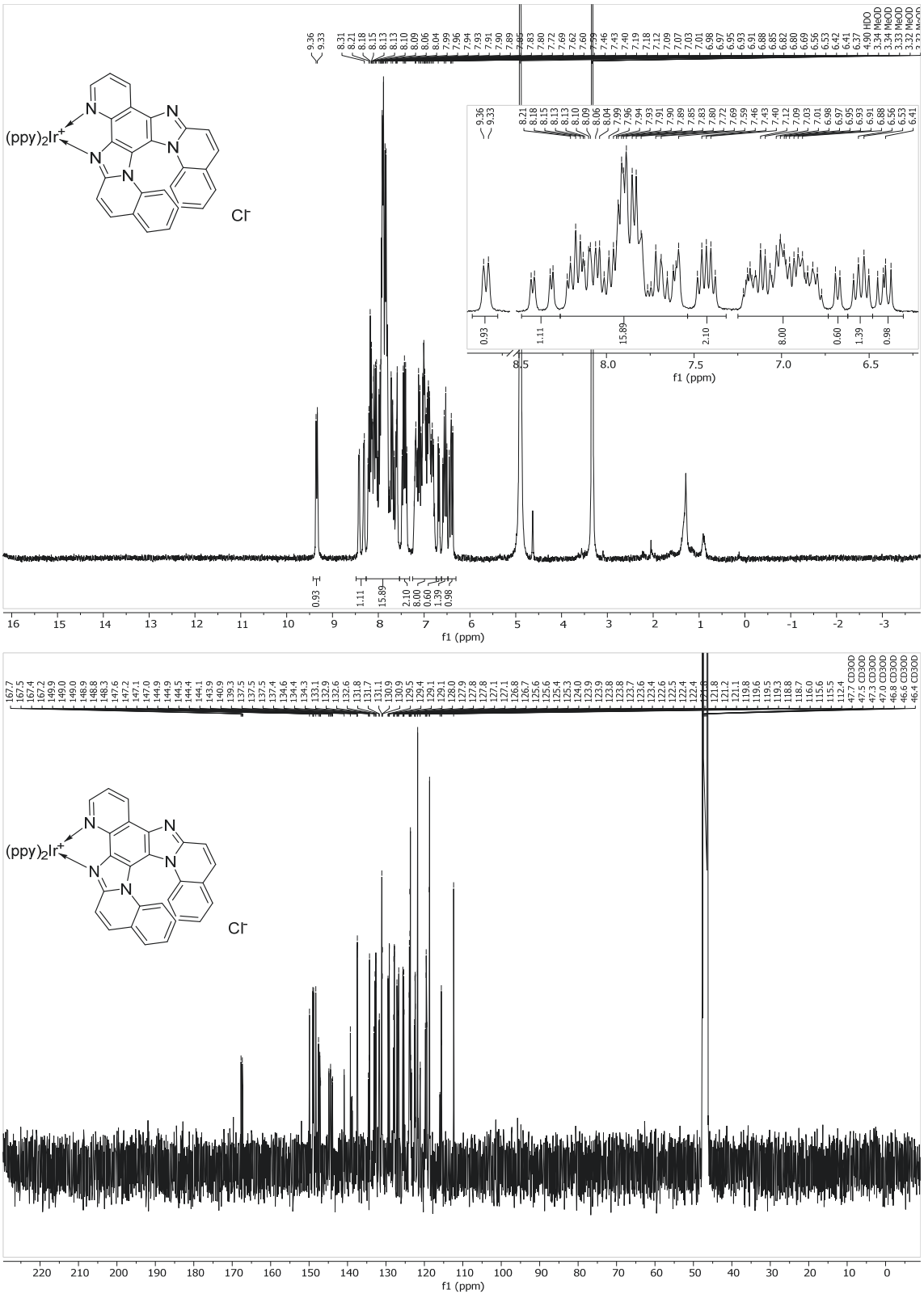


Abbildung 5.55. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **164**.

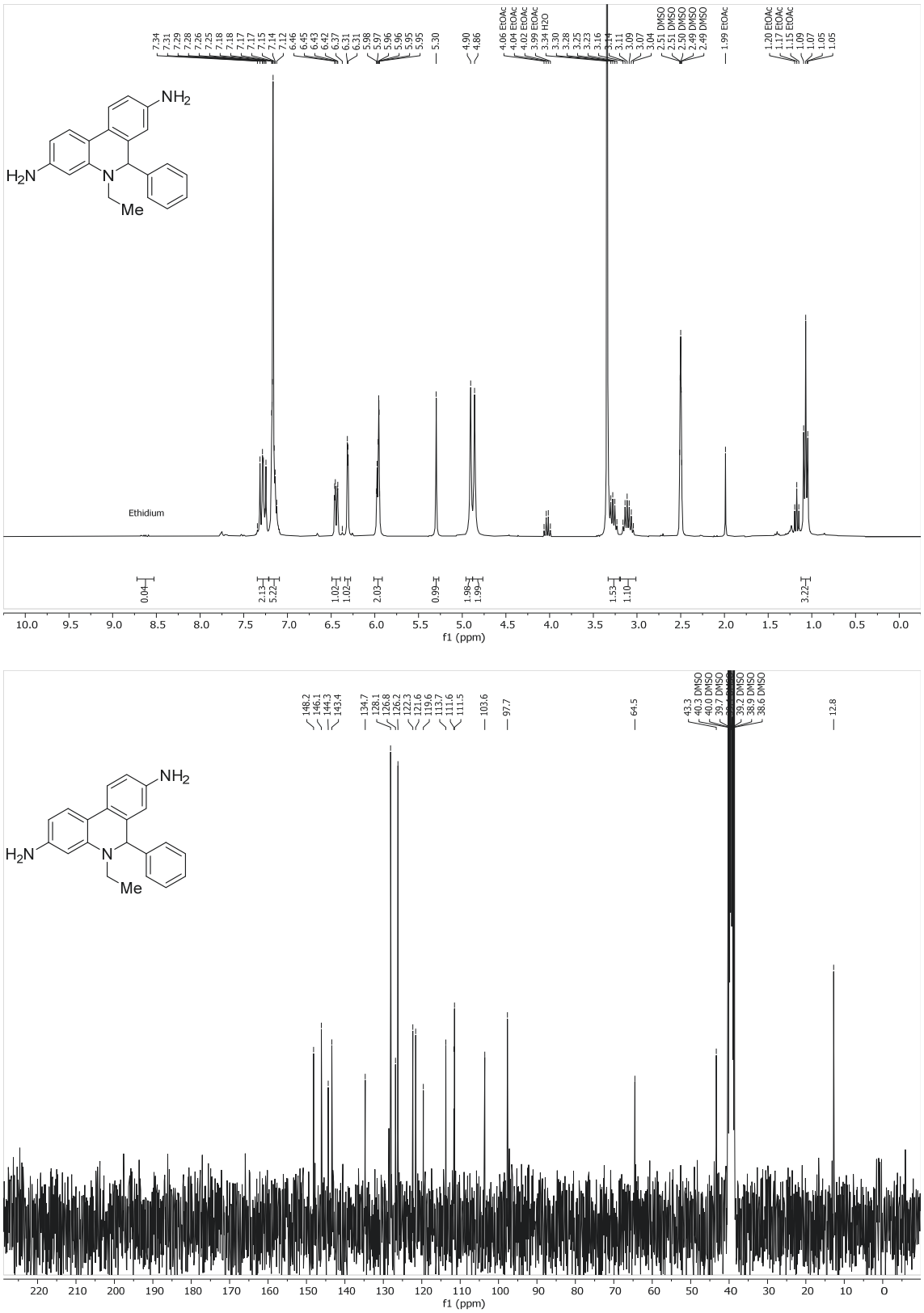


Abbildung 5.56. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **142a**.

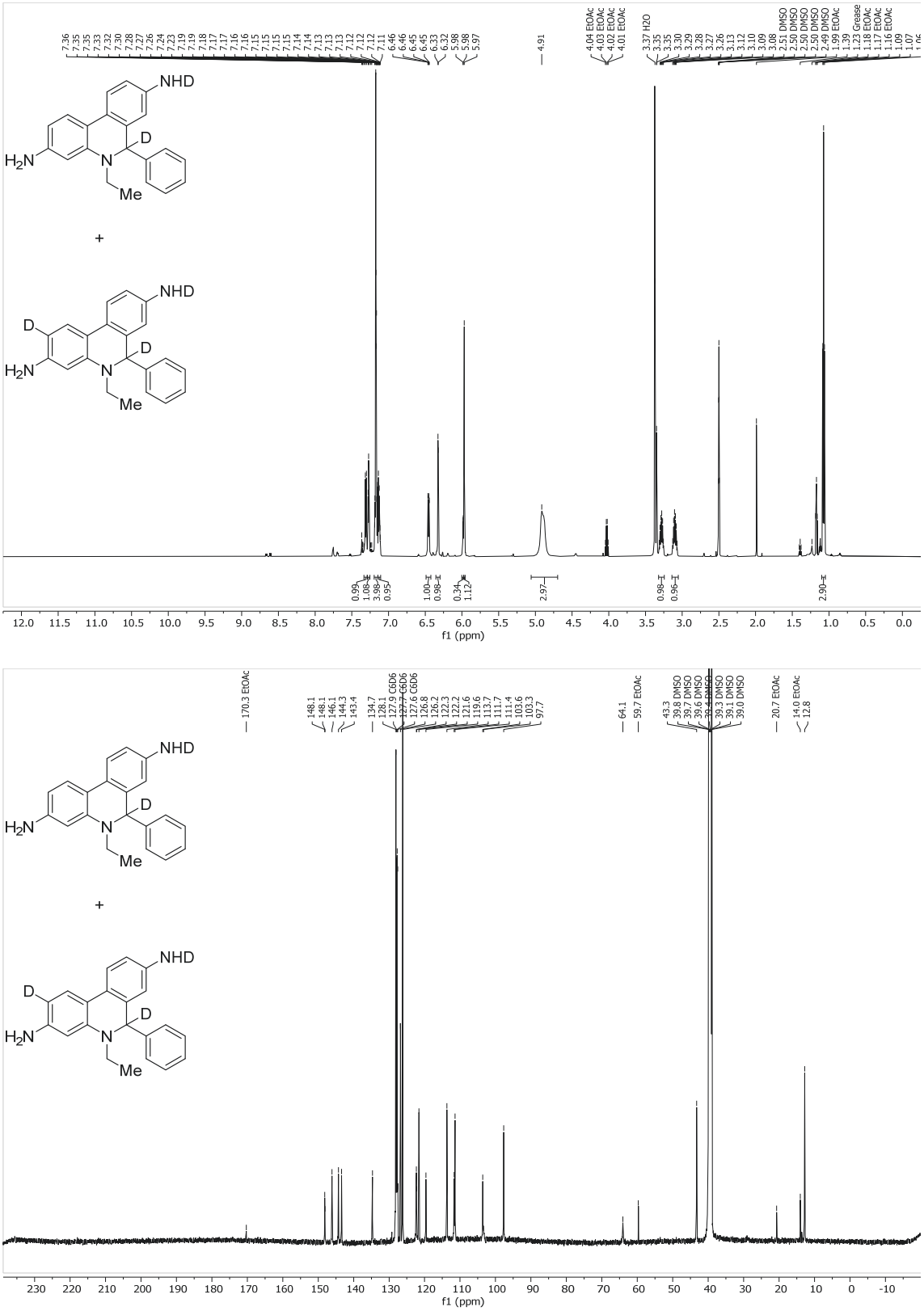


Abbildung 5.57. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **142b**.

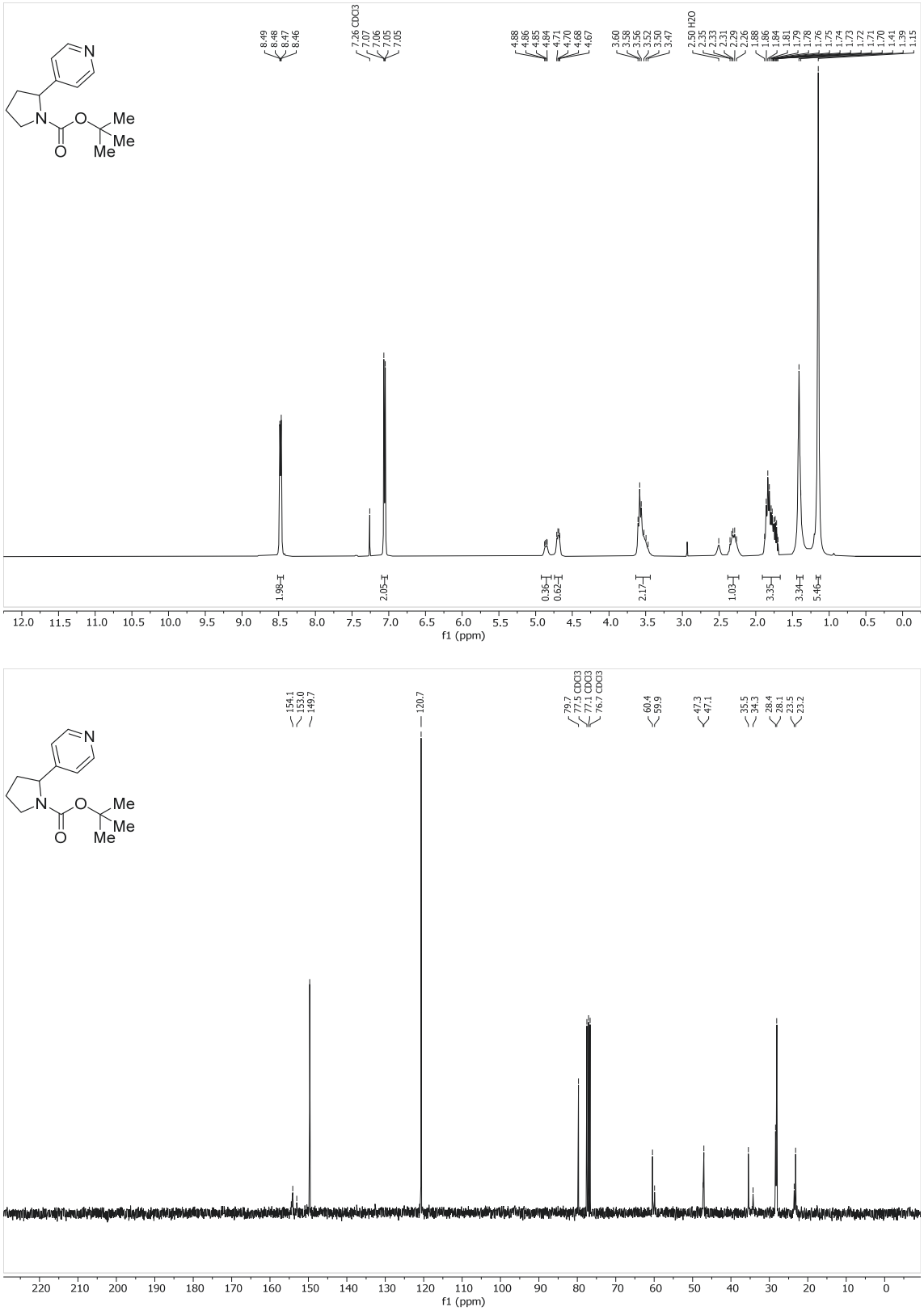


Abbildung 5.58. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **97**.

5.5.1.1 Sulfonylierung/Arylierung von Styrolen (3CSAR)

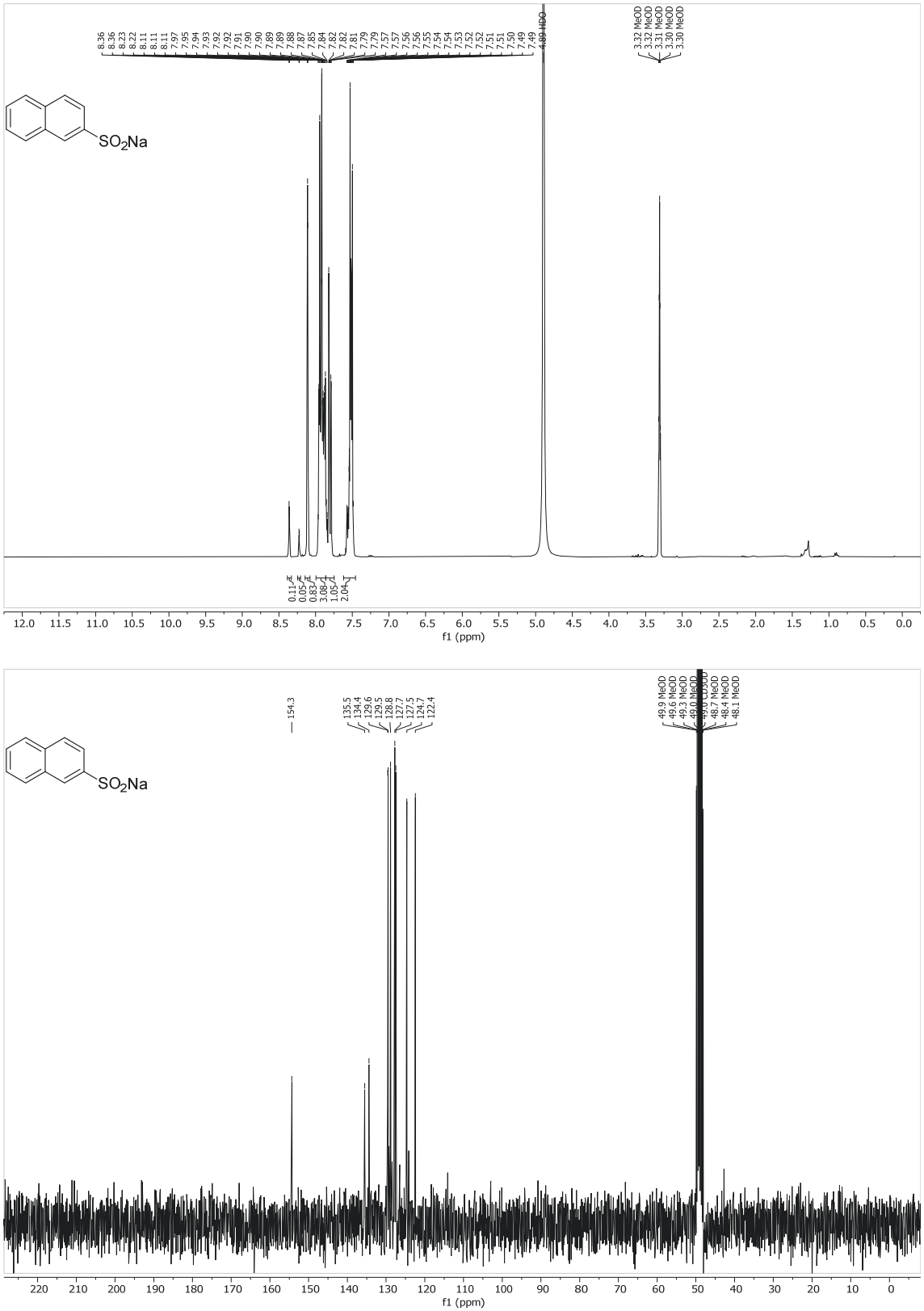
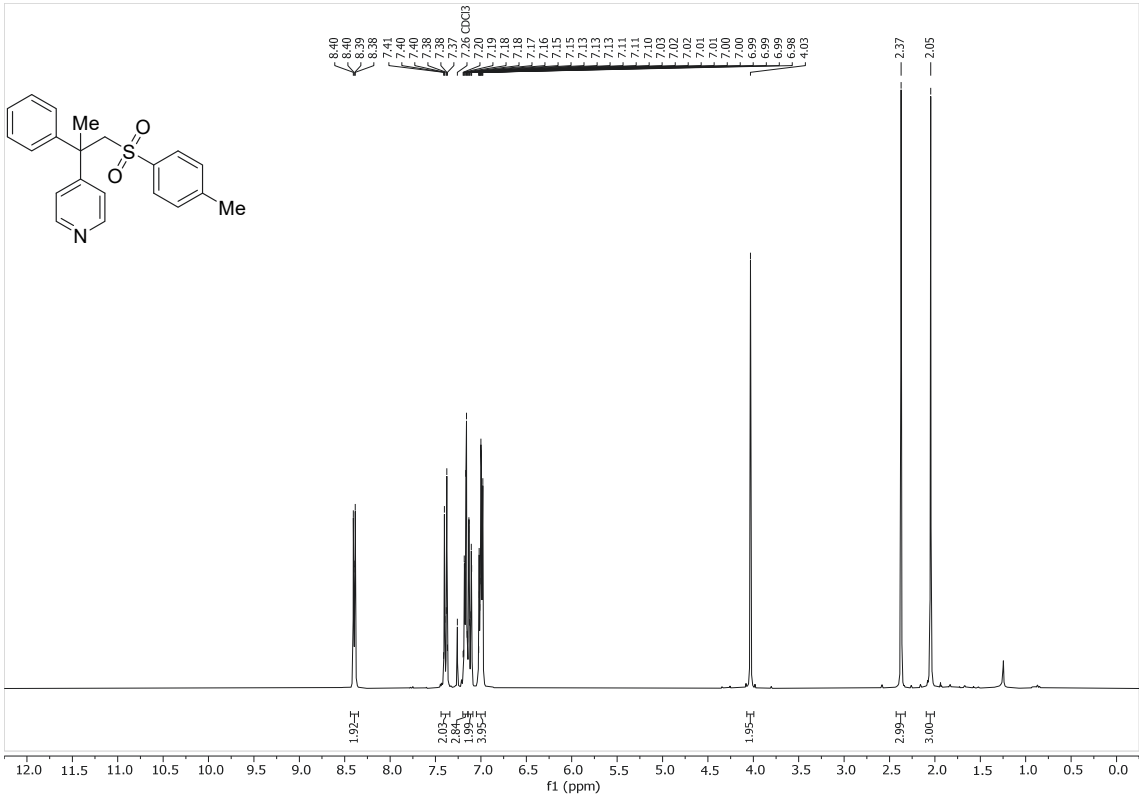


Abbildung 5.59. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **101a**.



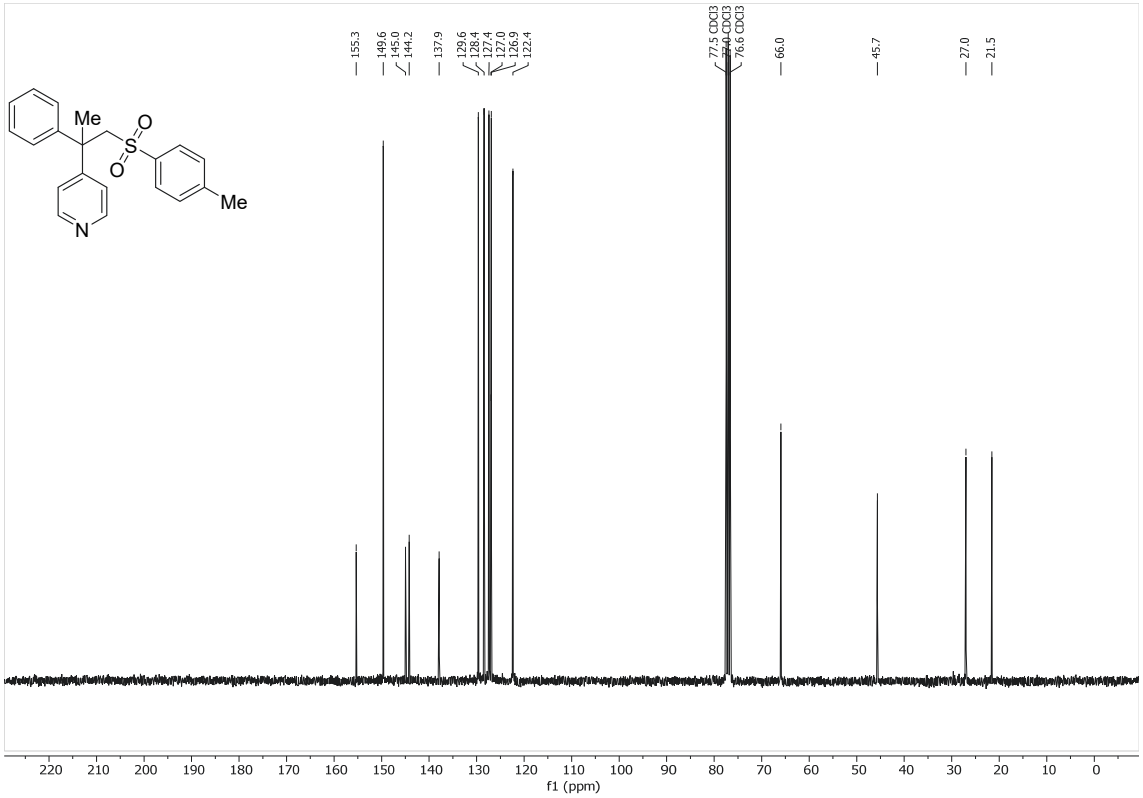


Abbildung 5.60. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **81**.

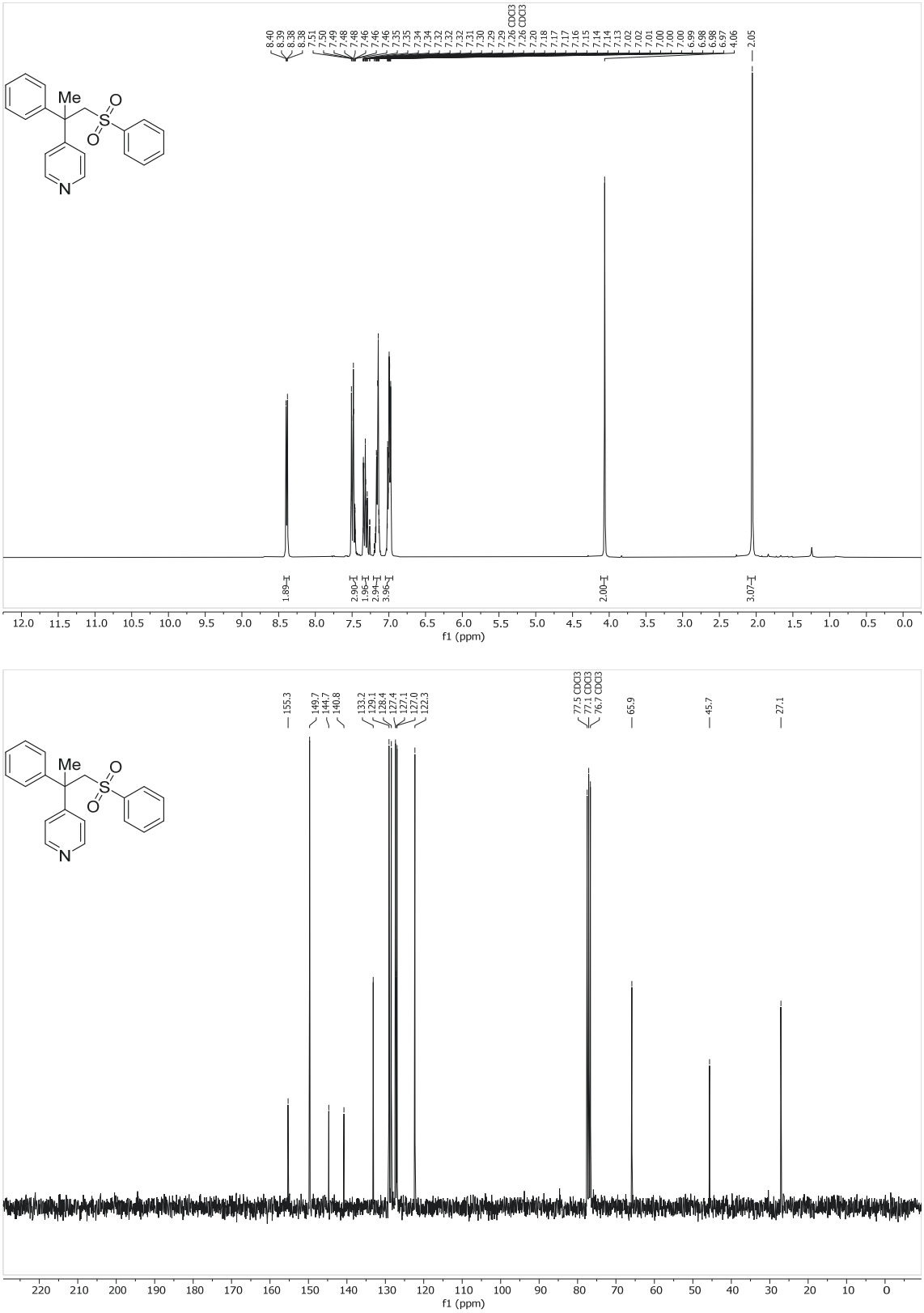


Abbildung 5.61. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **82**.

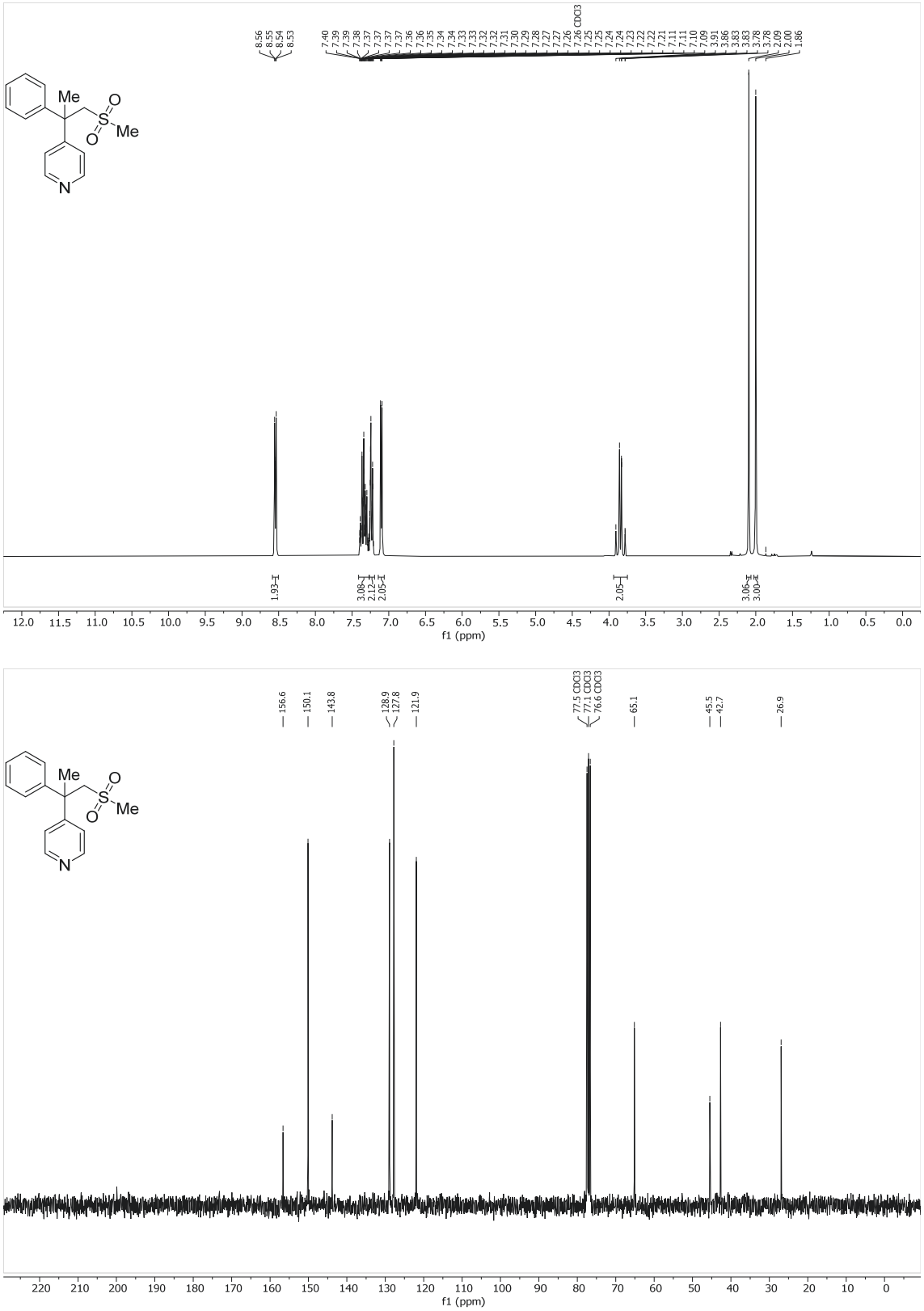


Abbildung 5.62. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **83**.

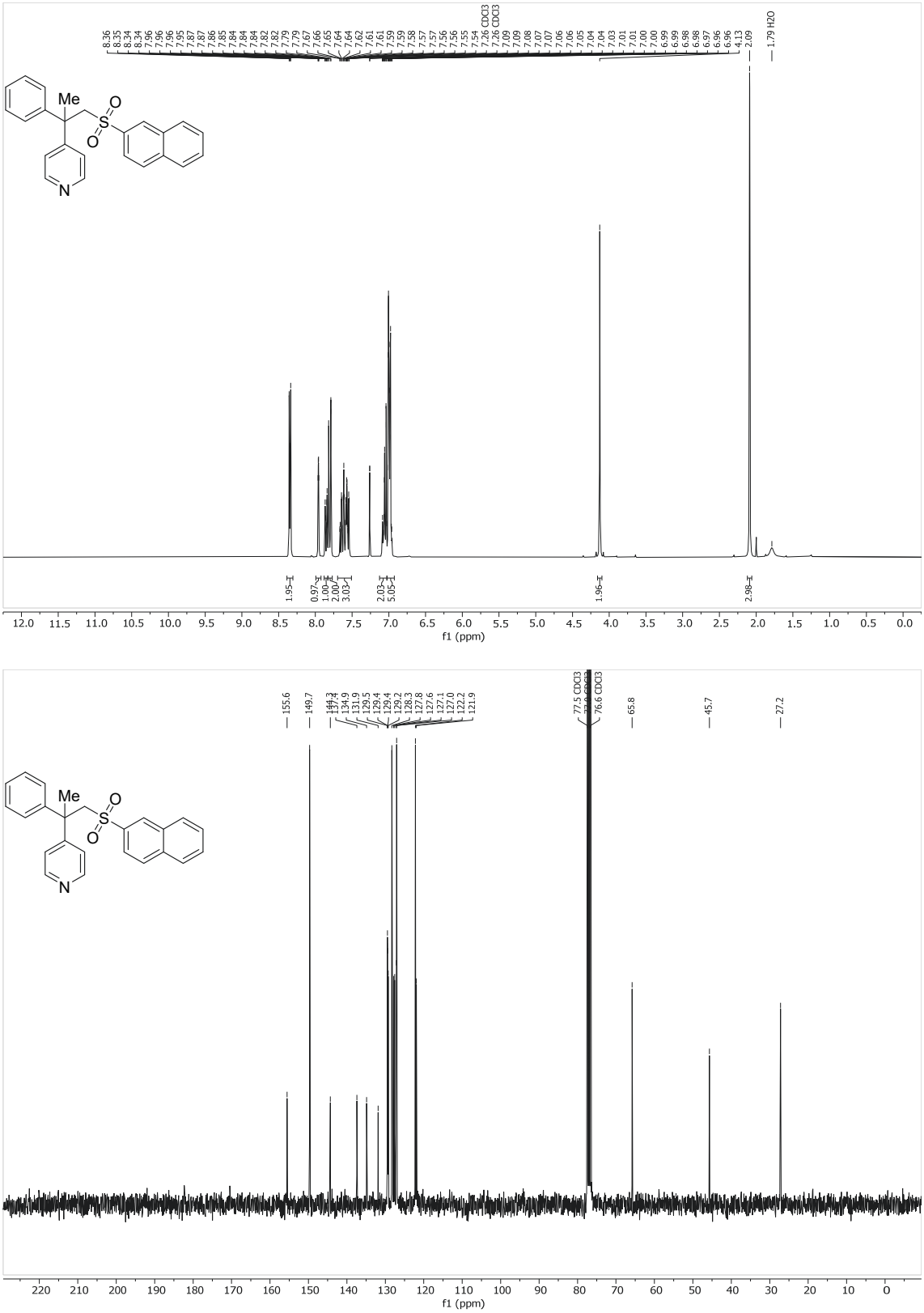


Abbildung 5.63. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **84**.

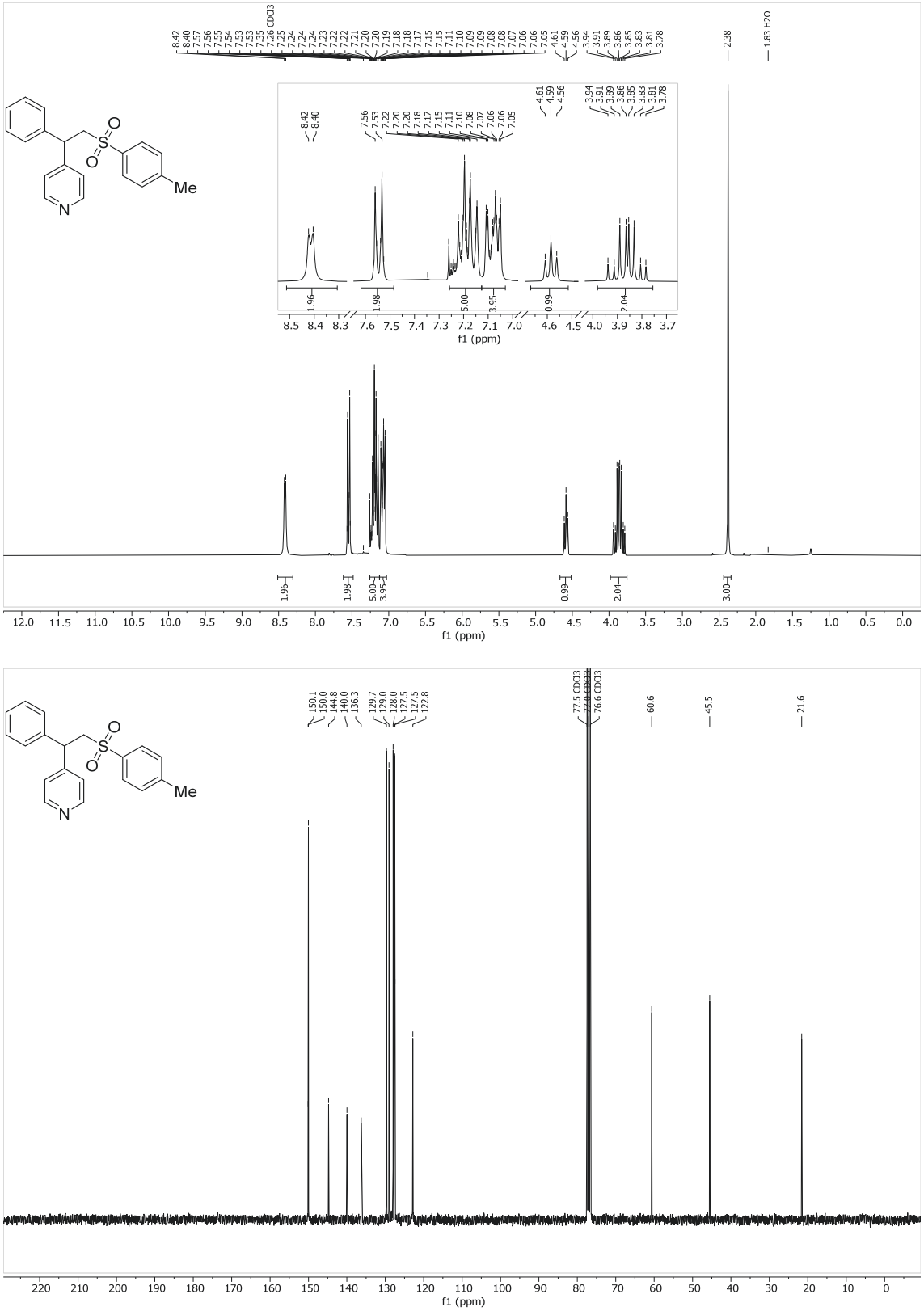


Abbildung 5.64. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **85**.

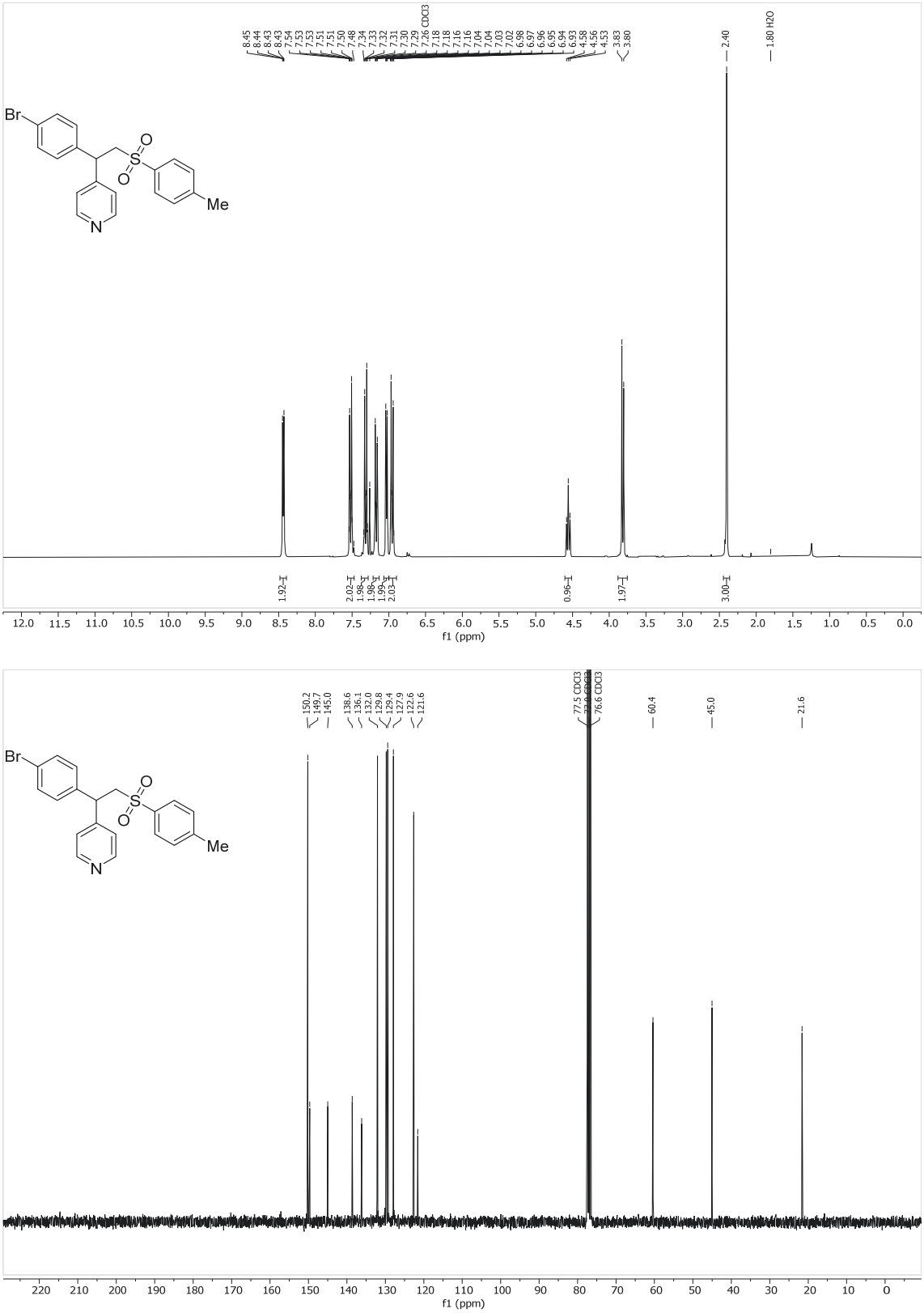


Abbildung 5.65. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **86**.

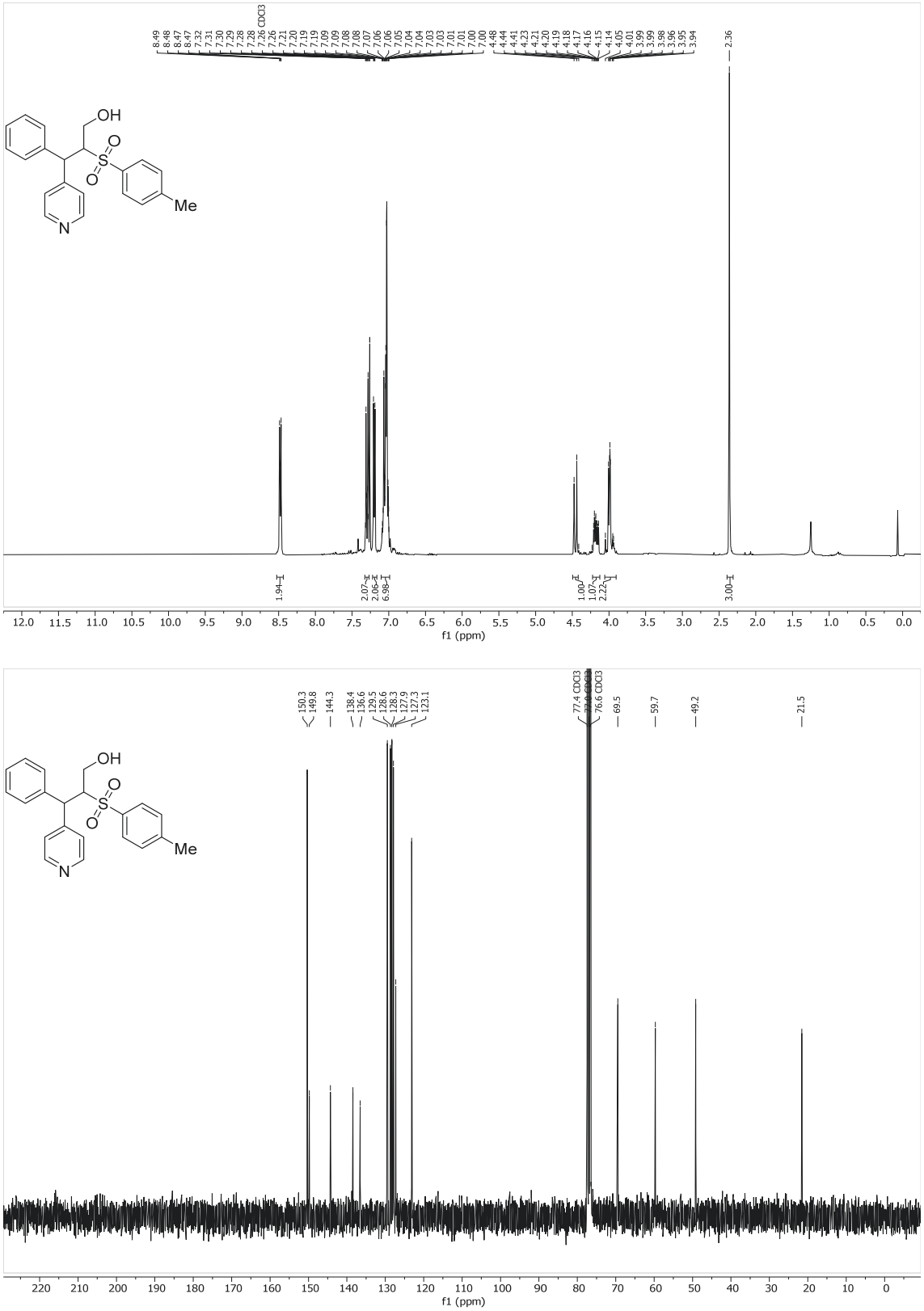


Abbildung 5.66. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **87**.

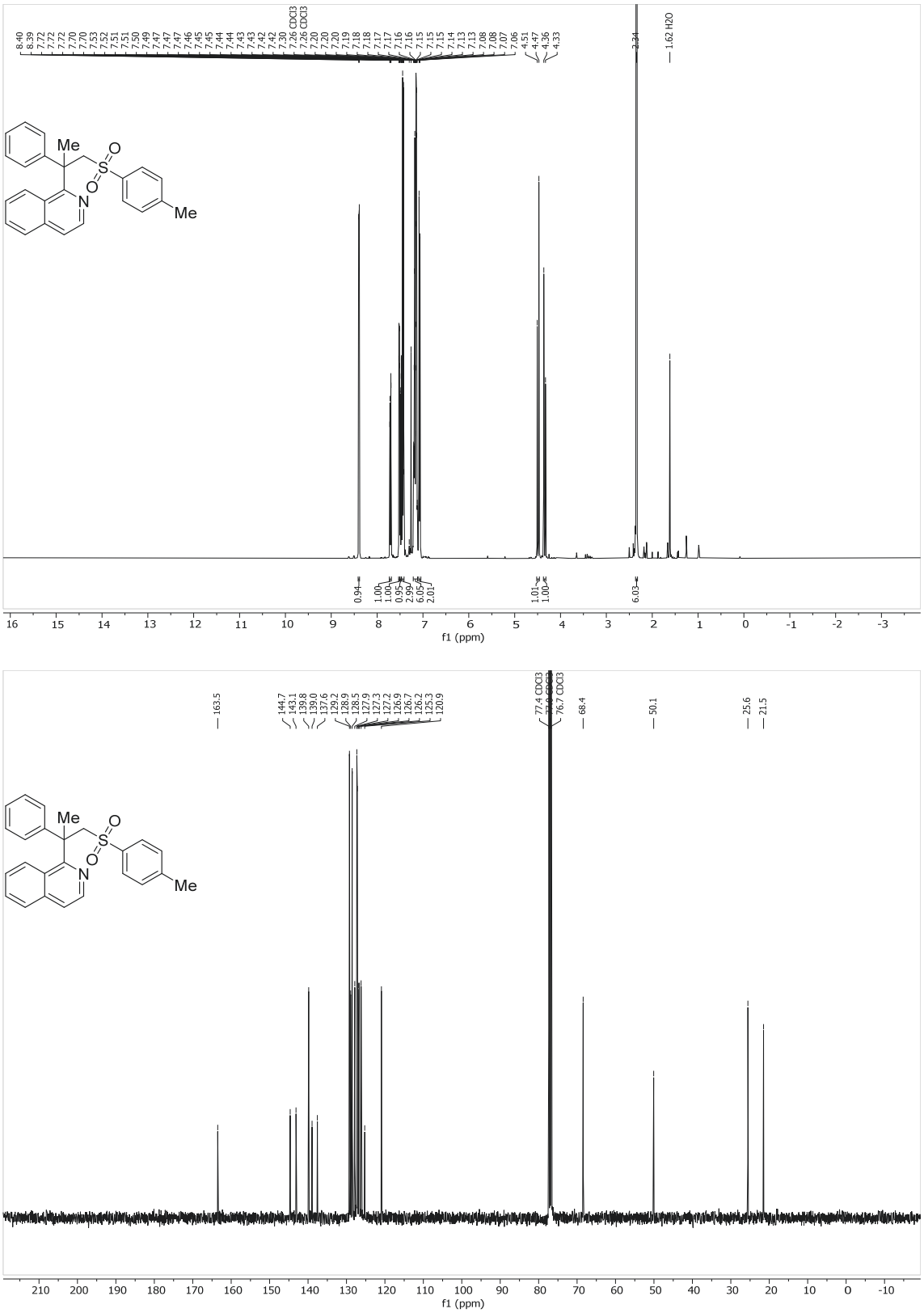


Abbildung 5.67. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **88**.

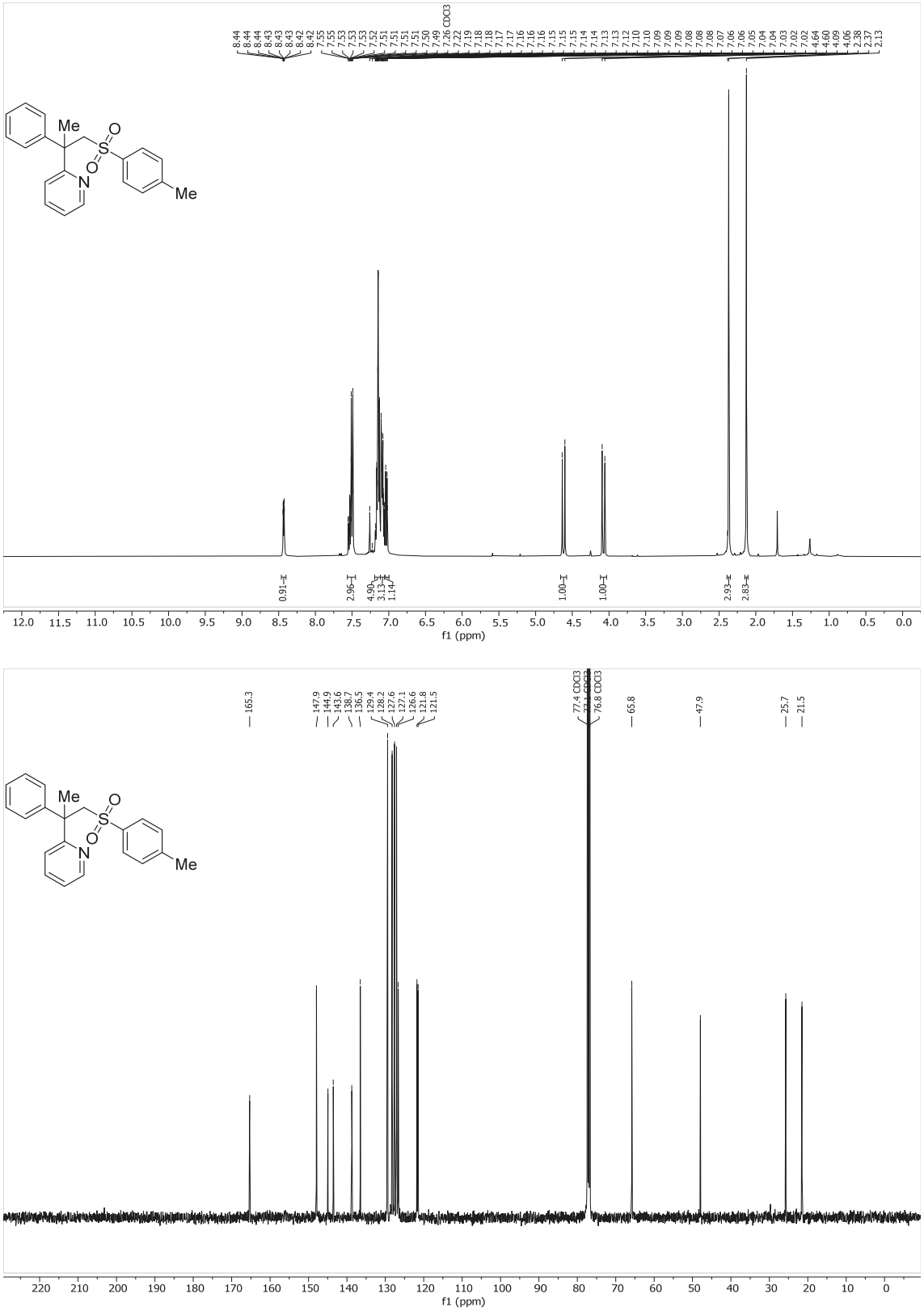


Abbildung 5.68. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **89**.

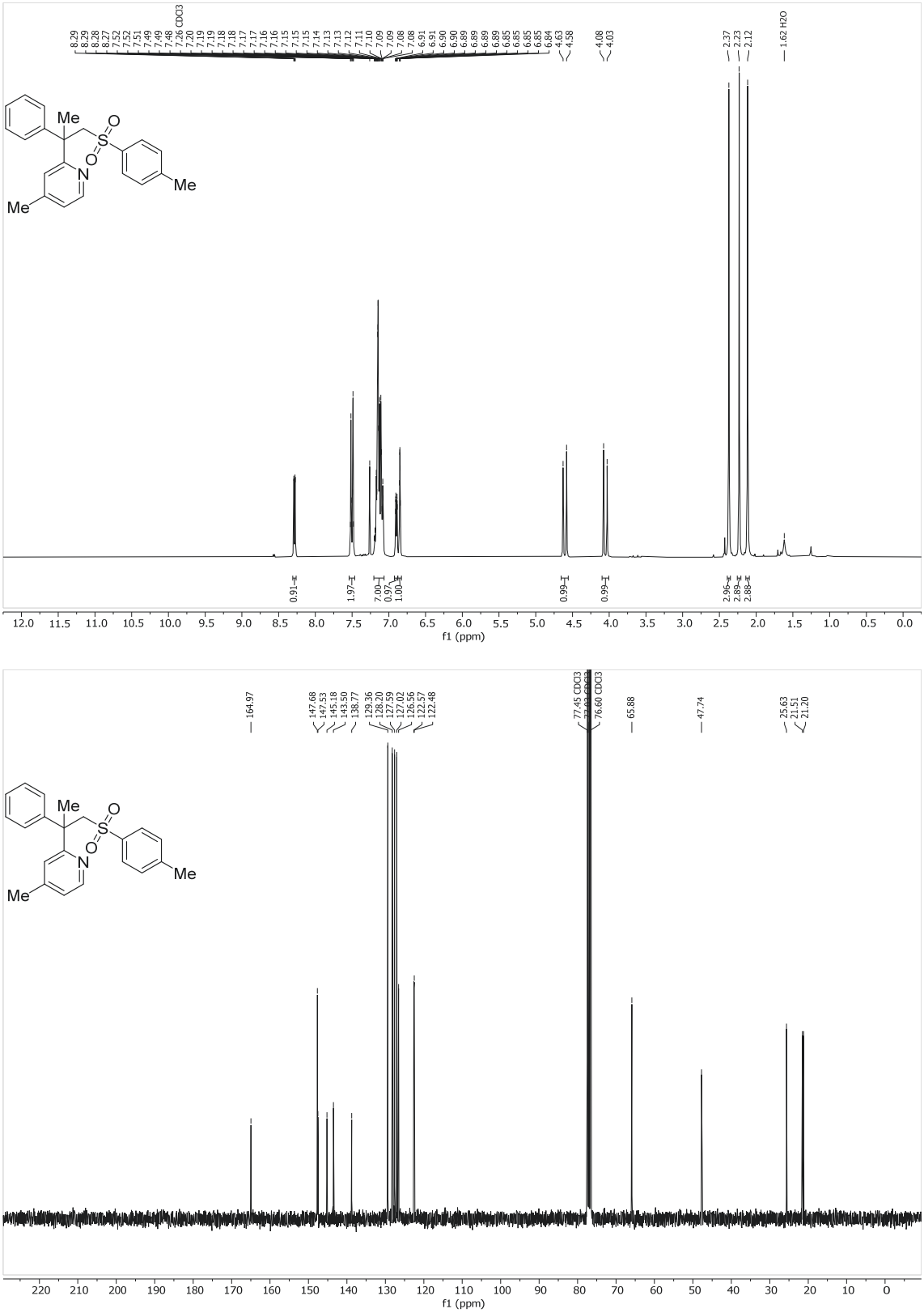


Abbildung 5.69. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **90**.

5.5.1.2 Sulfonylierung/Aminierung von Styrolen (4CSAR)

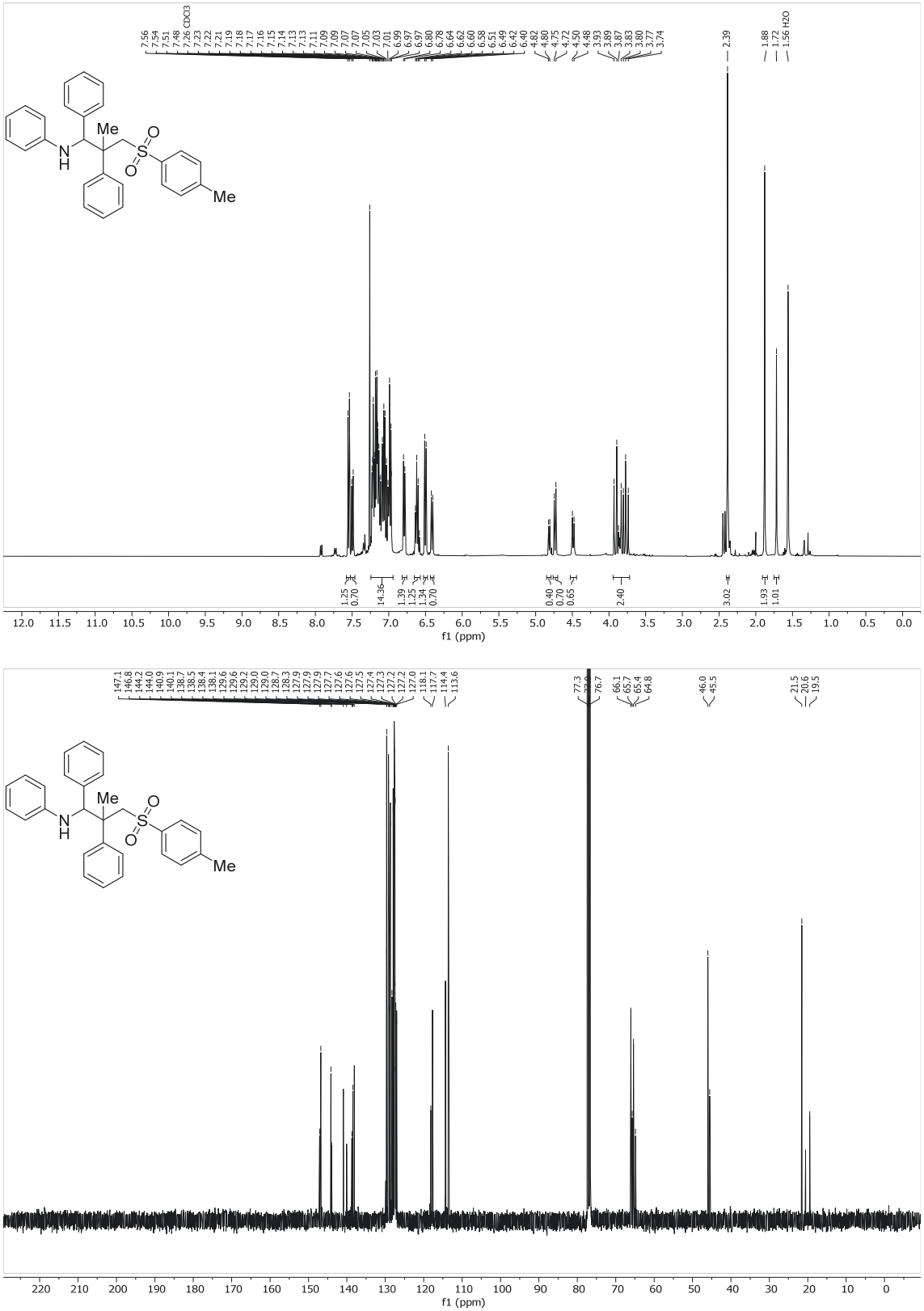


Abbildung 5.70. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **105**.

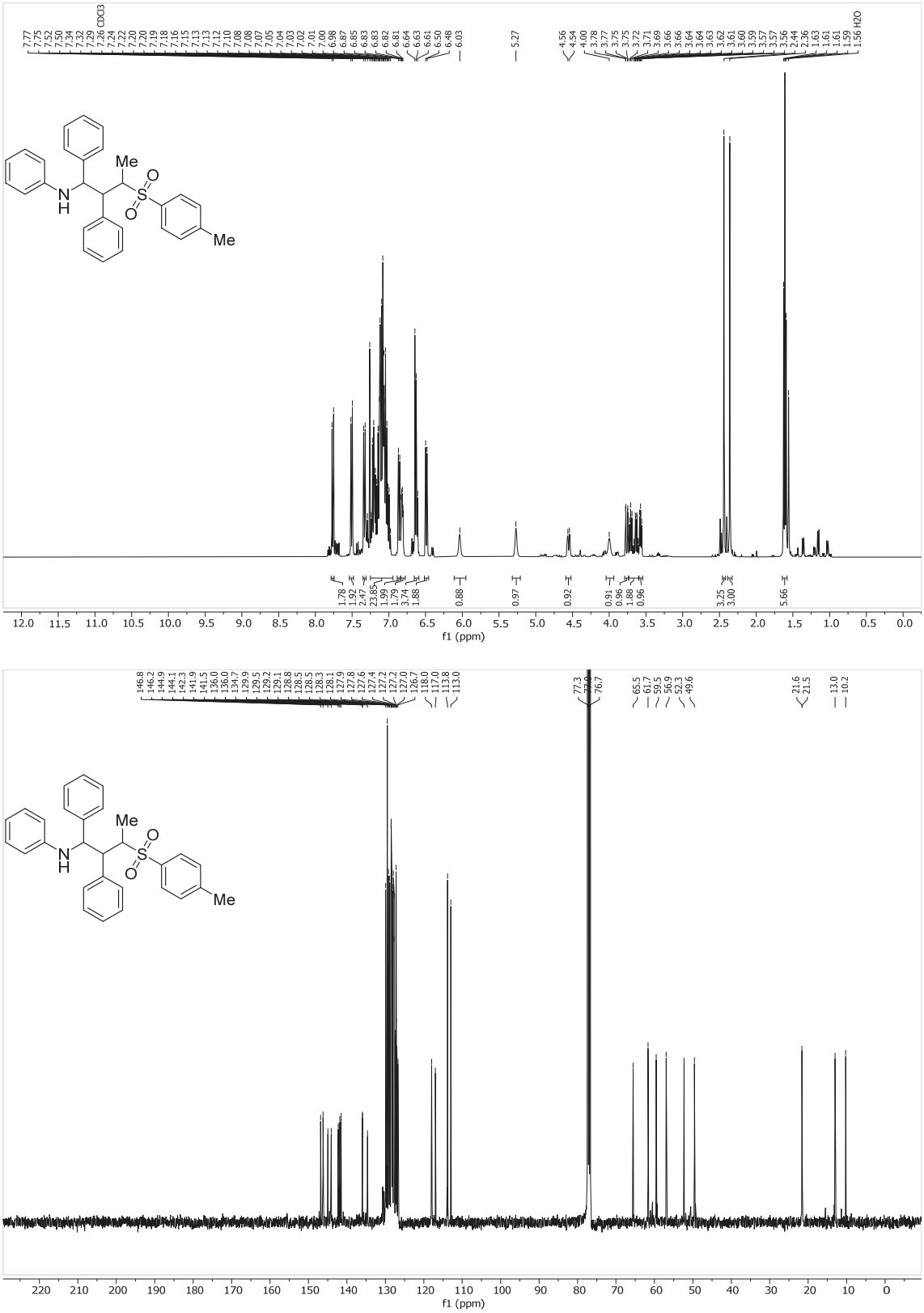


Abbildung 5.71. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **106**.

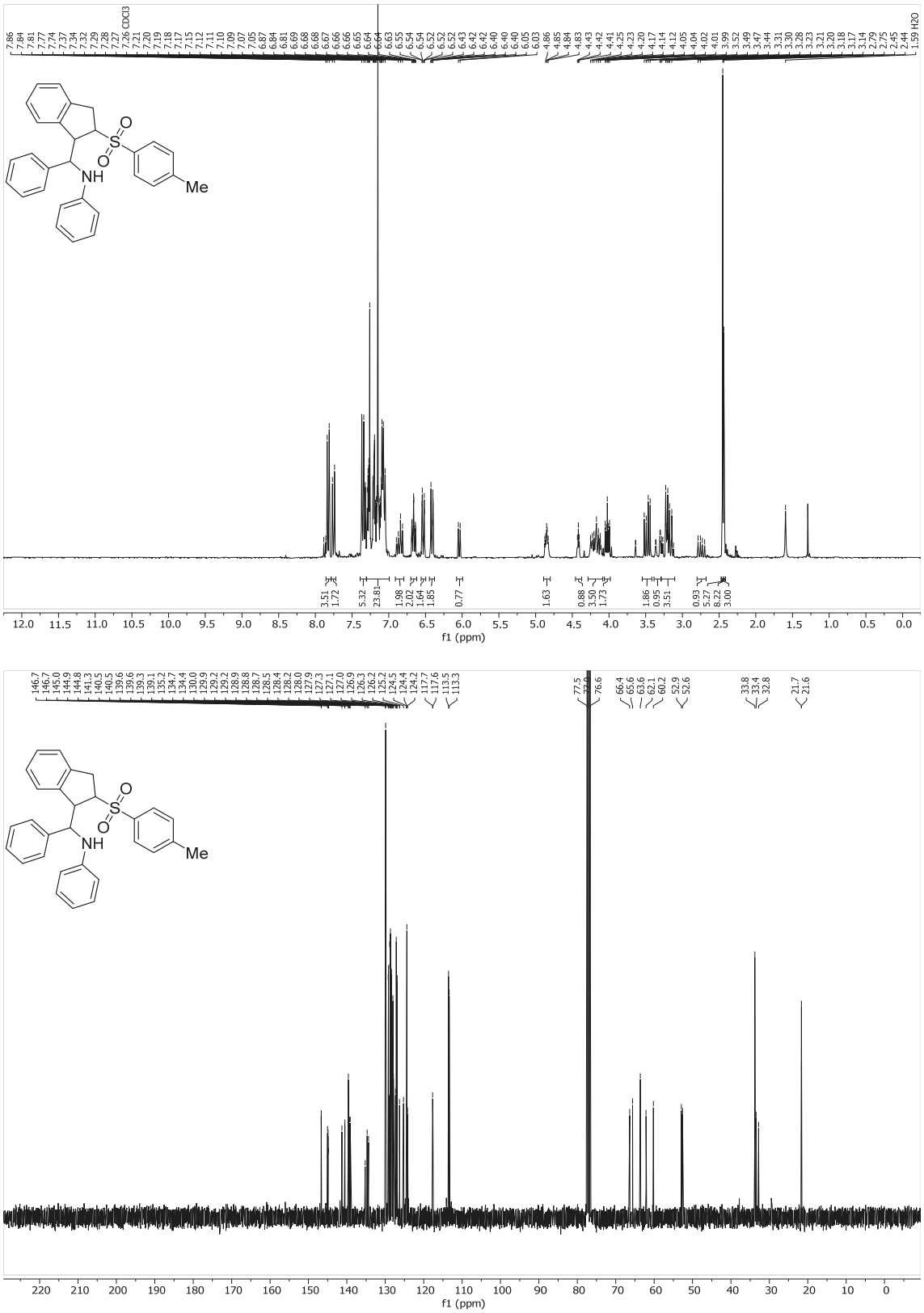


Abbildung 5.72. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **107**.

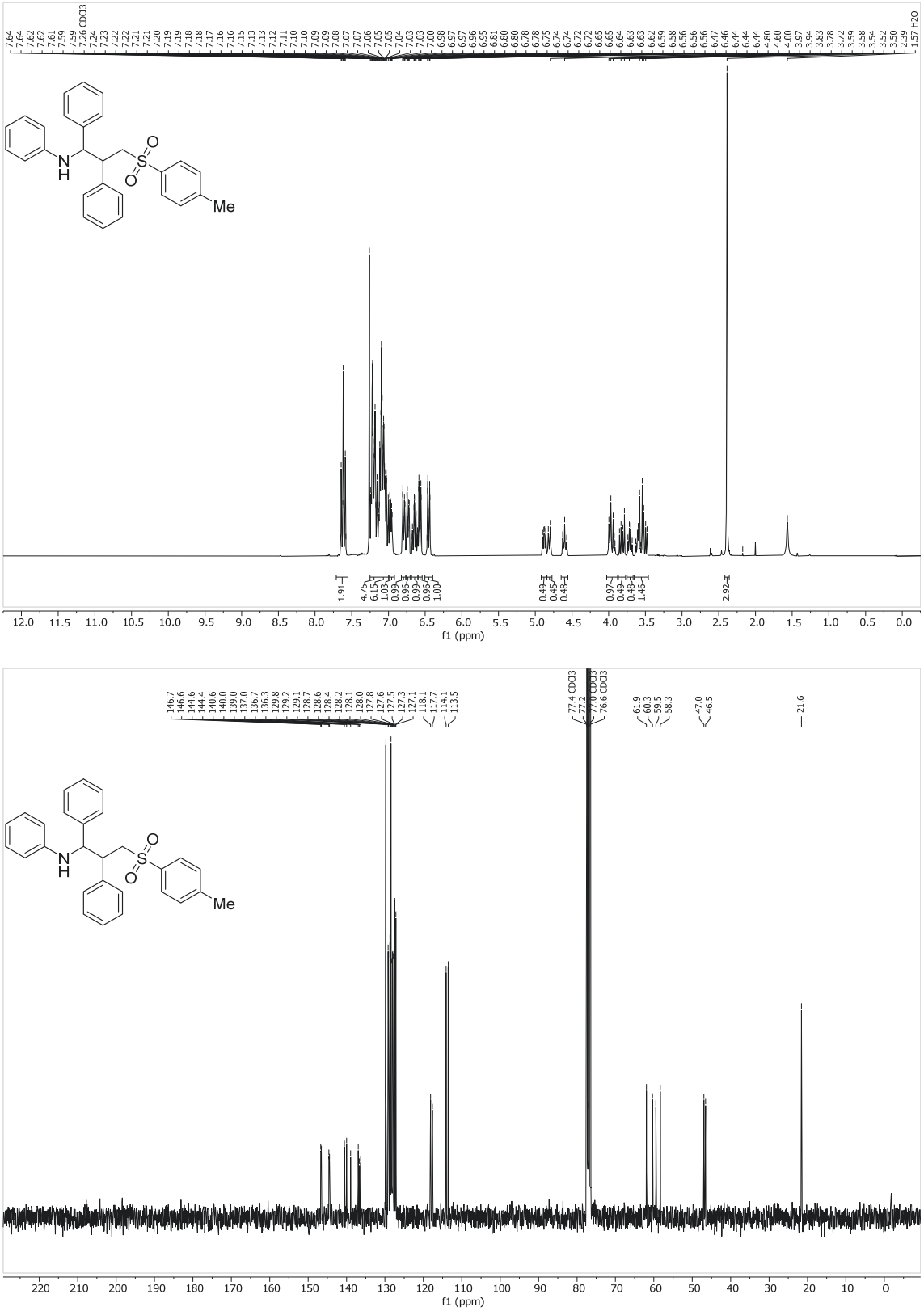


Abbildung 5.73. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **108**.

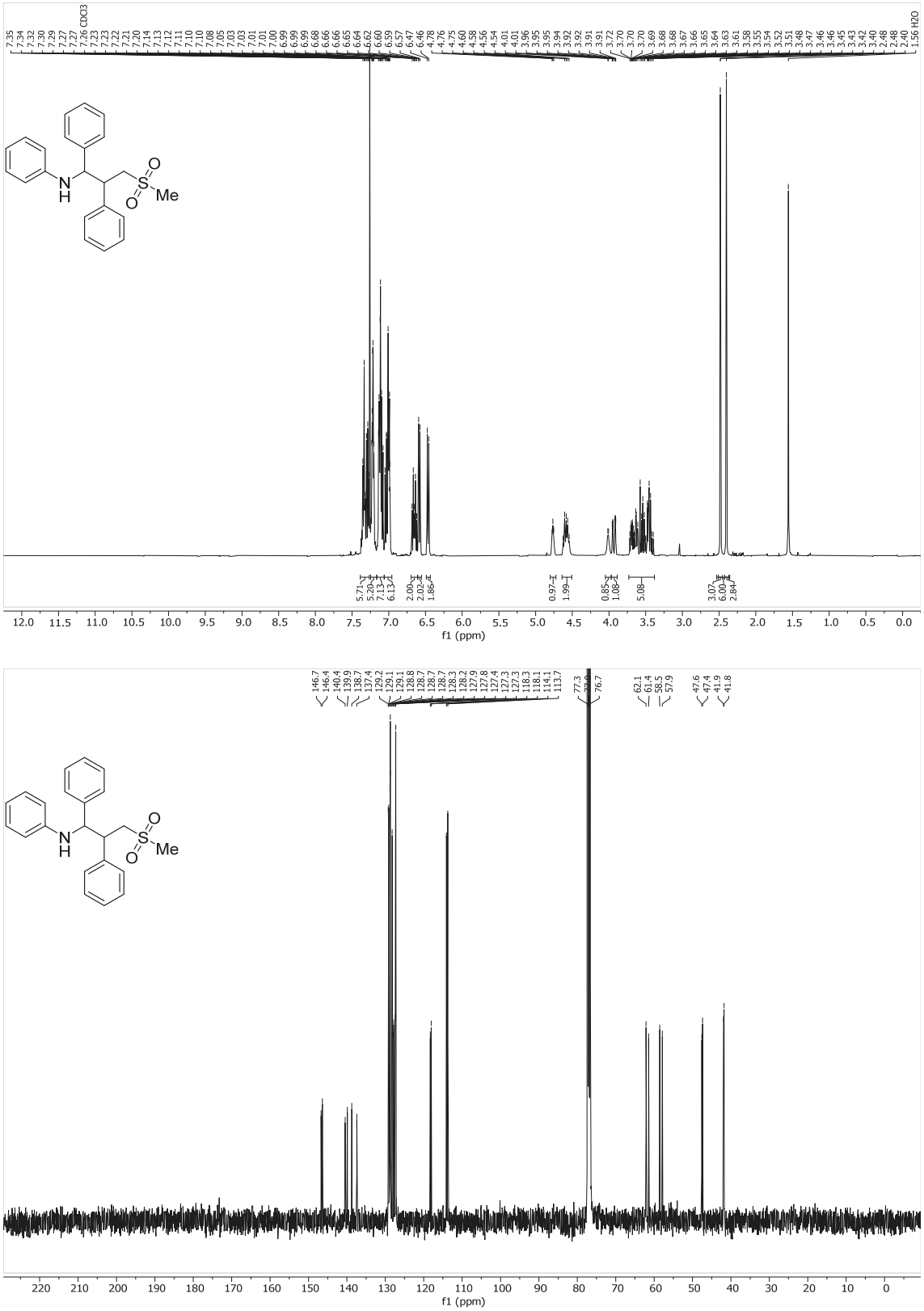


Abbildung 5.74. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **109**.

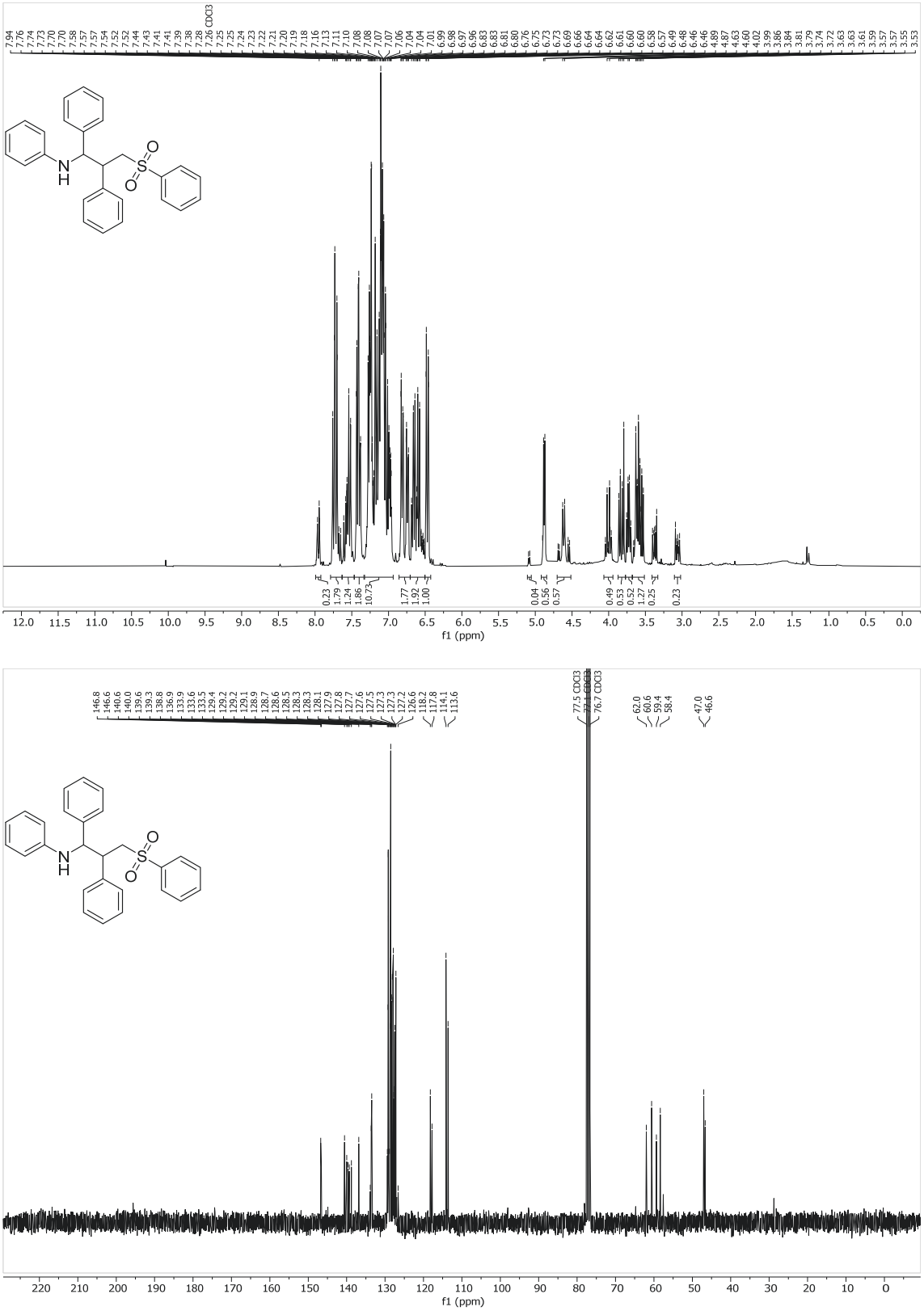


Abbildung 5.75. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **110**.

5.5.1.3 Energietransferkatalyse

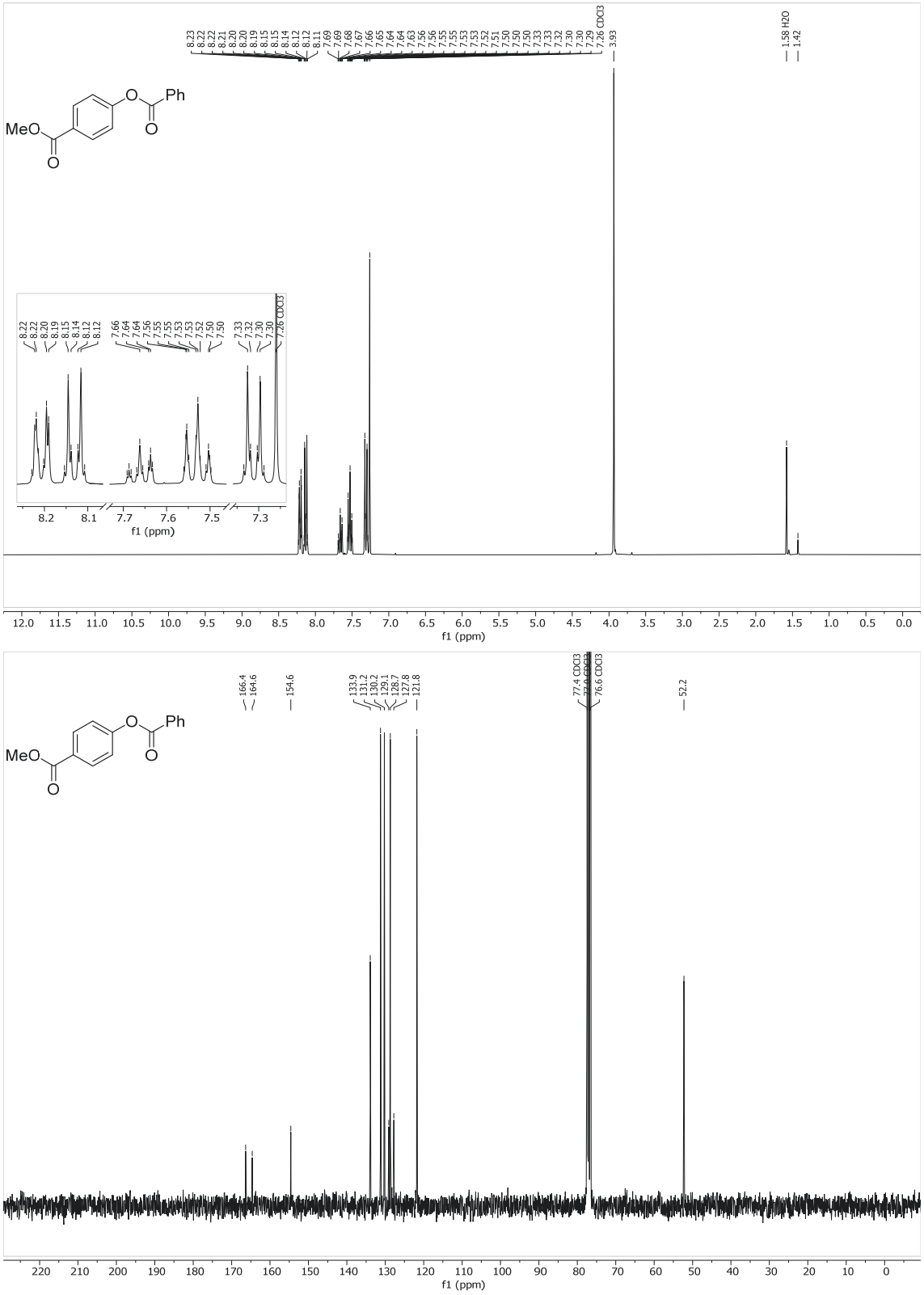


Abbildung 5.76. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **118**.

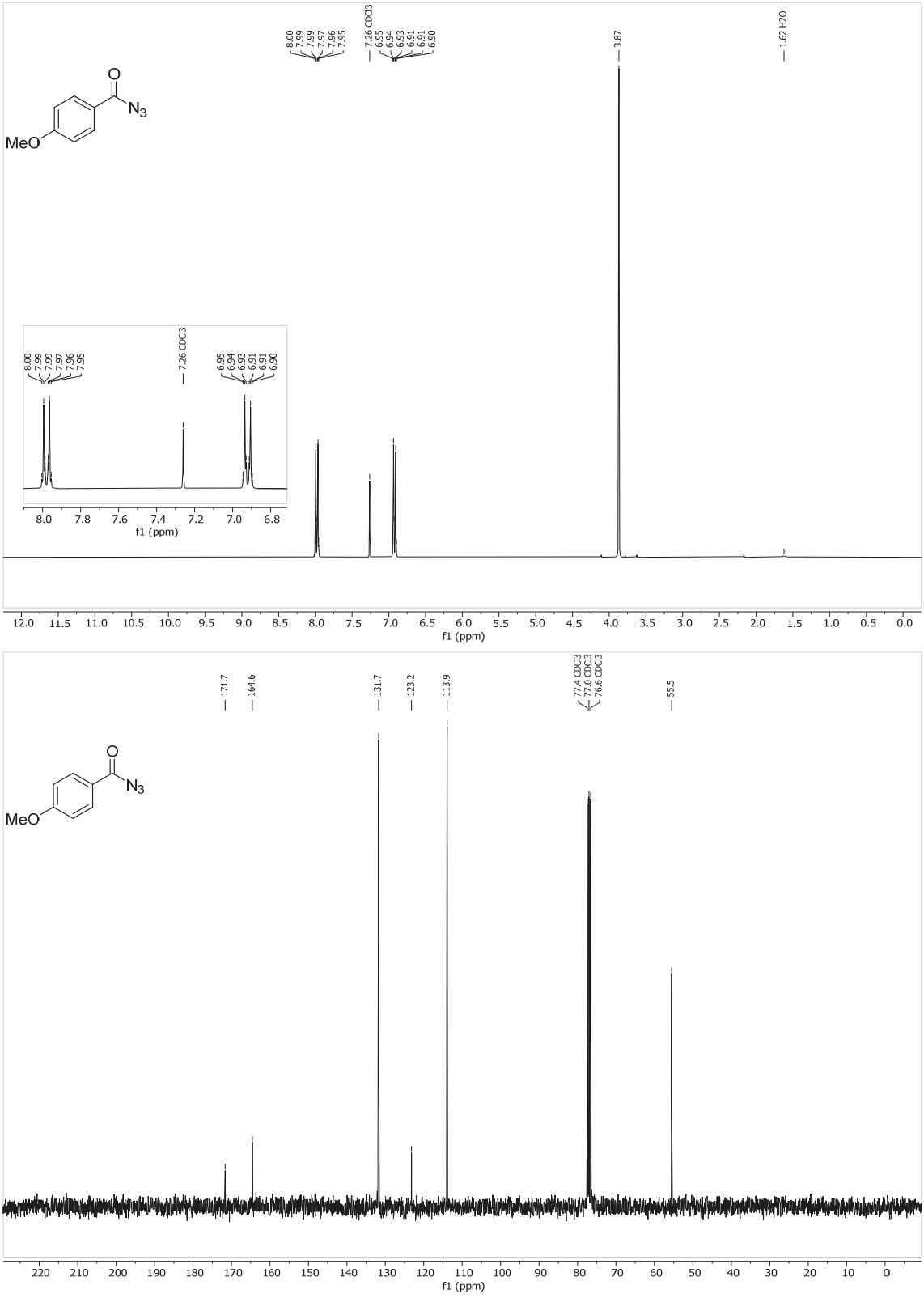


Abbildung 5.77. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **120**.

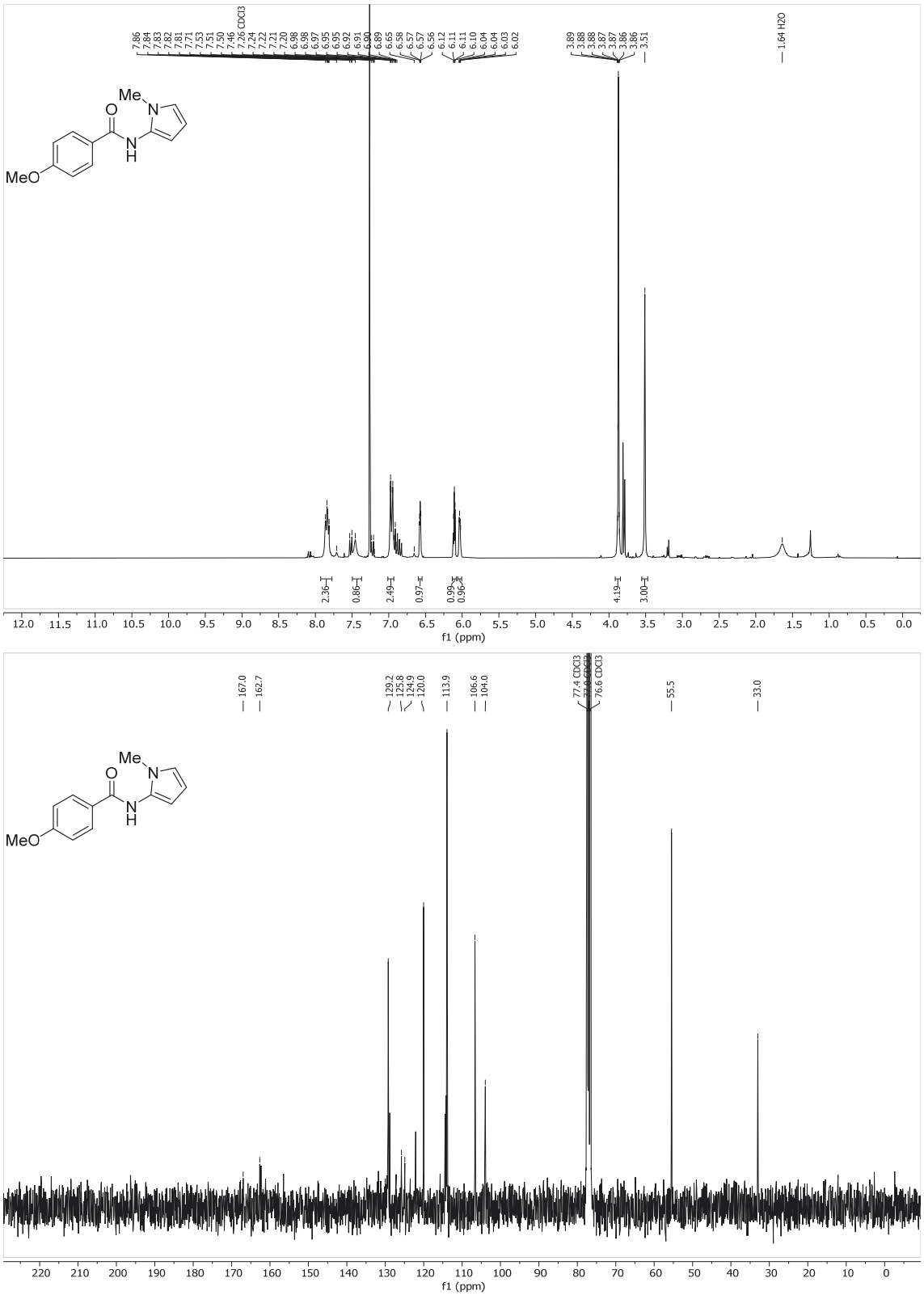


Abbildung 5.78. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **123**.

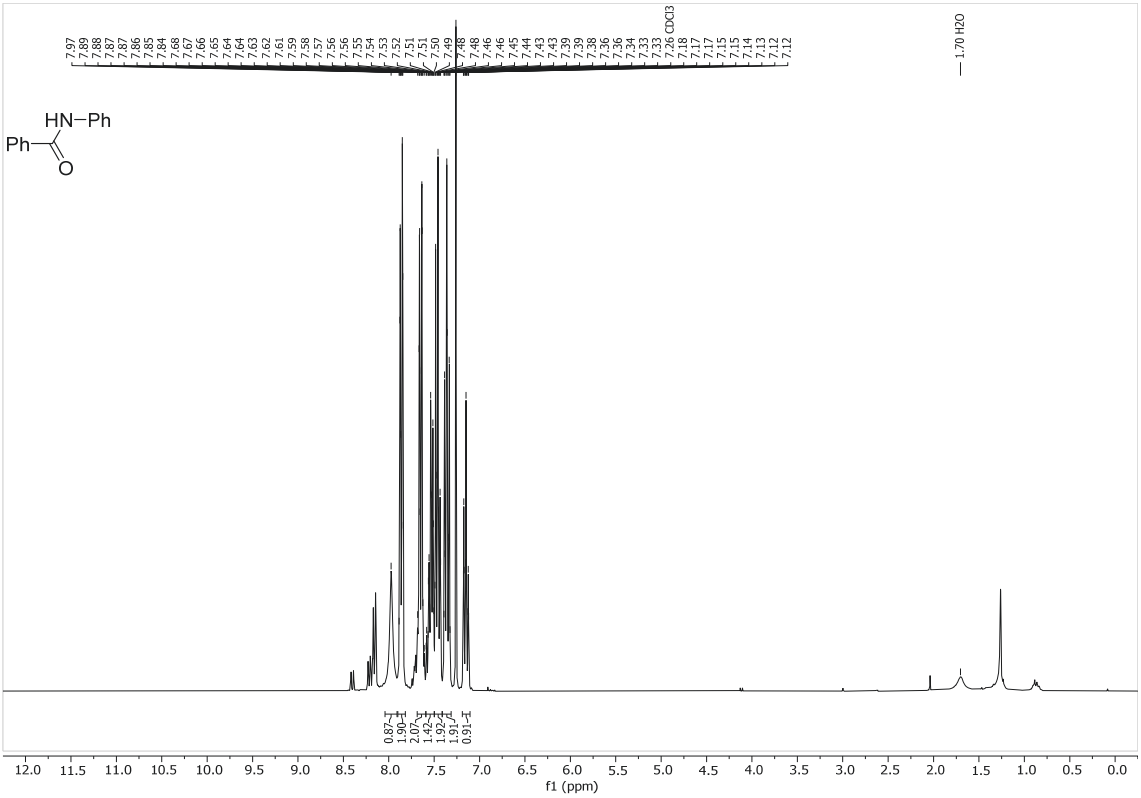


Abbildung 5.79. ^{1}H NMR-Spektrum zu **127**.

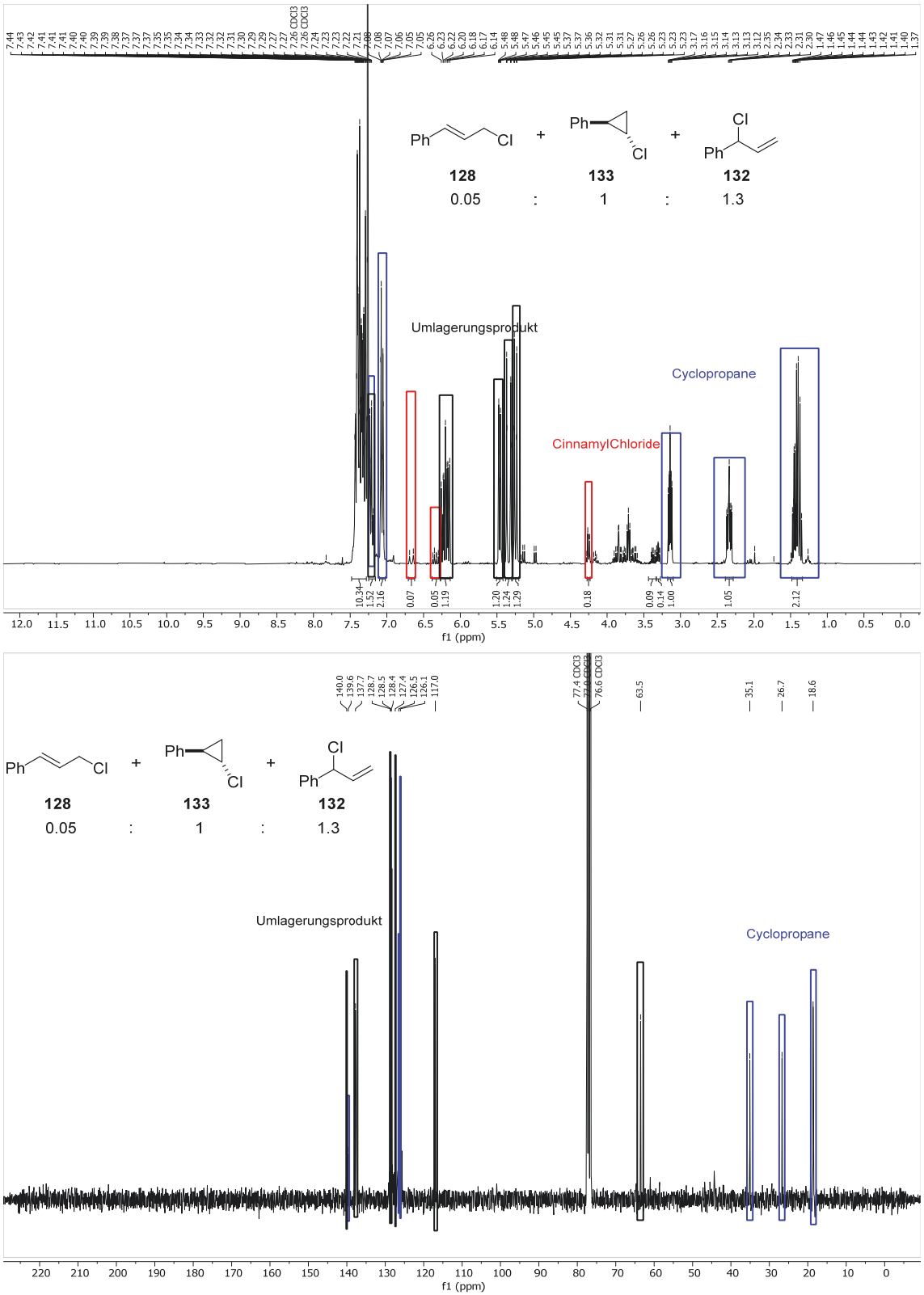


Abbildung 5.80. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **133**.

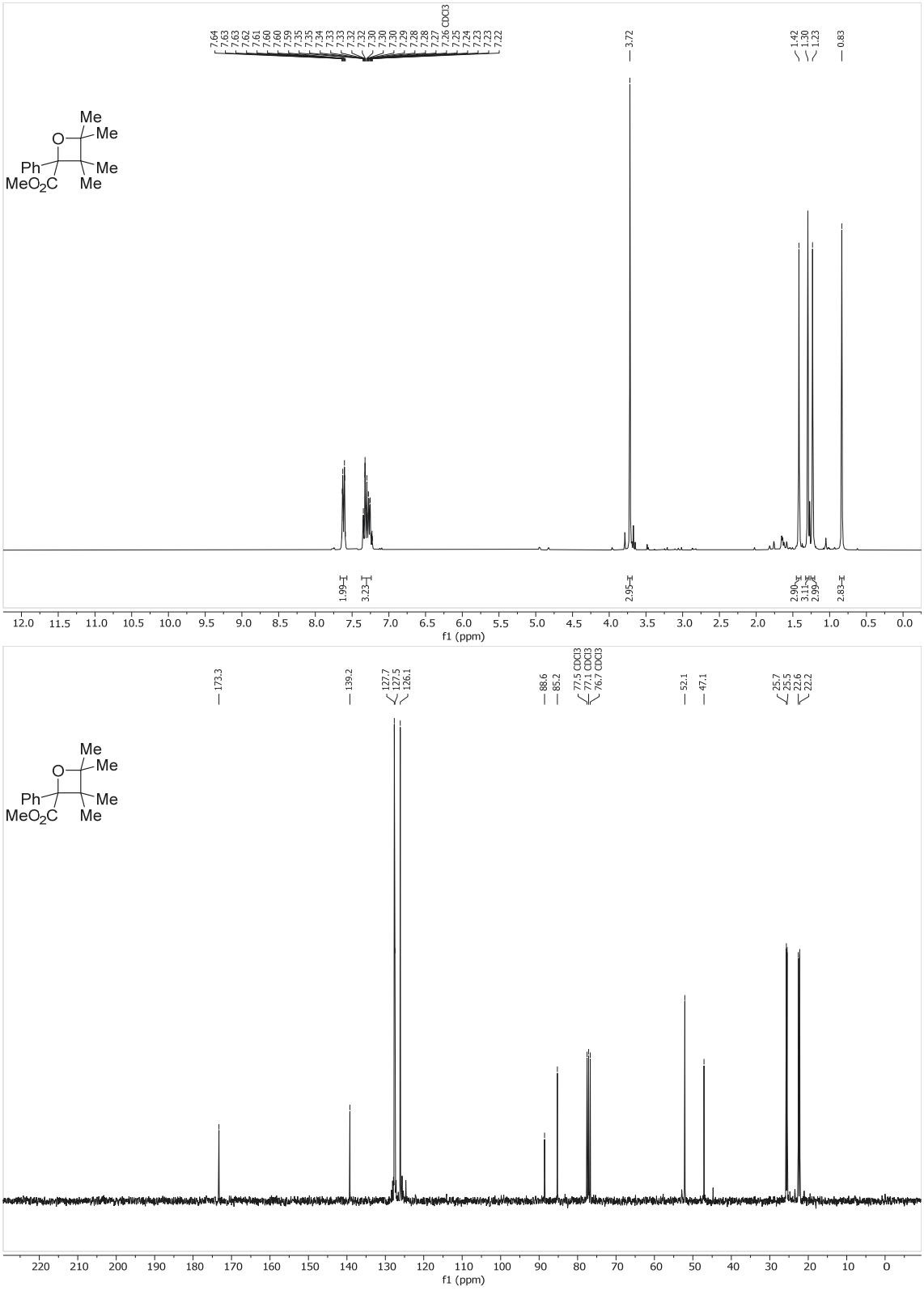


Abbildung 5.81. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **137**.

5.5.1.4 Prochirales 4-Cyanopyridin

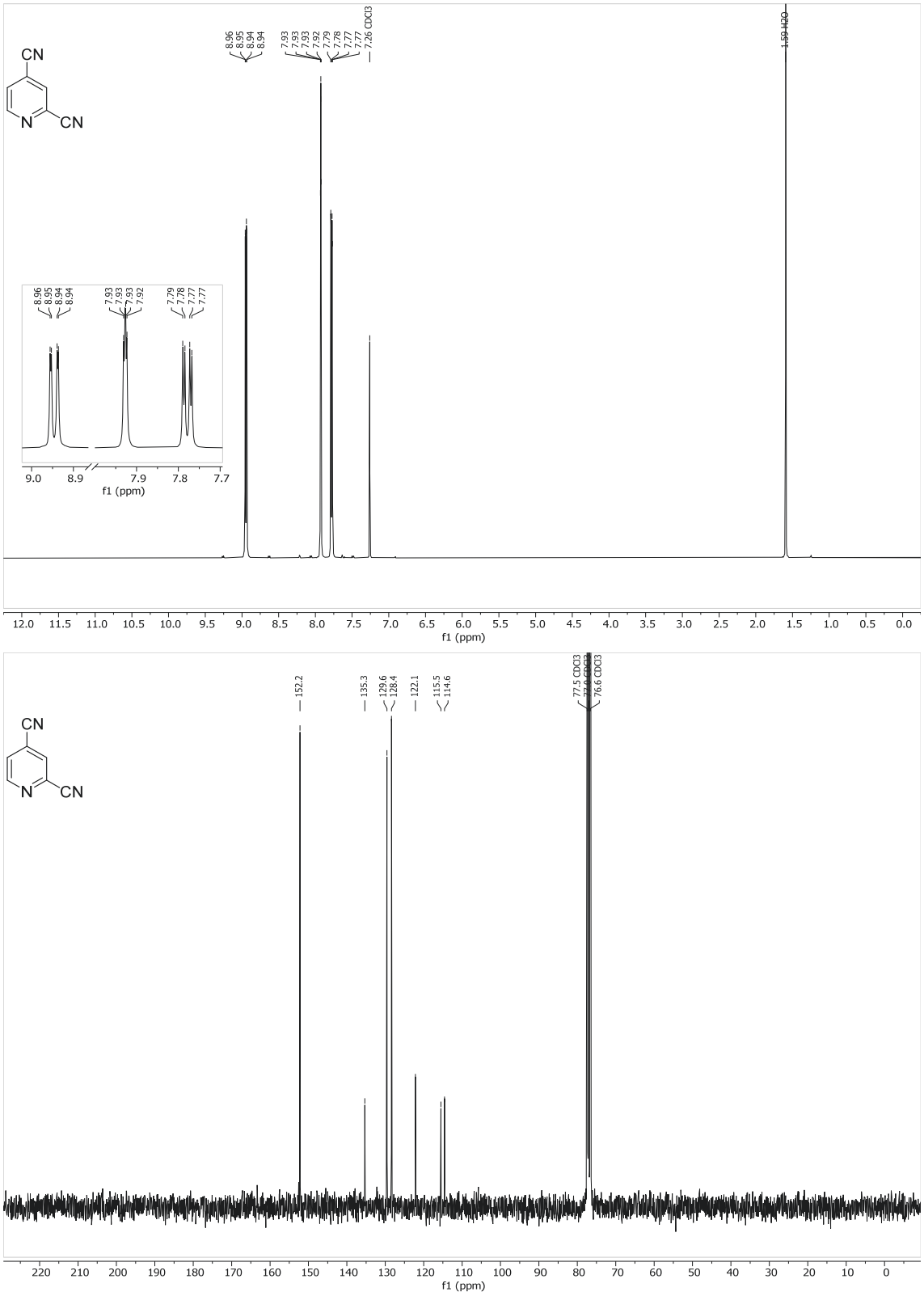


Abbildung 5.82. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **168**.

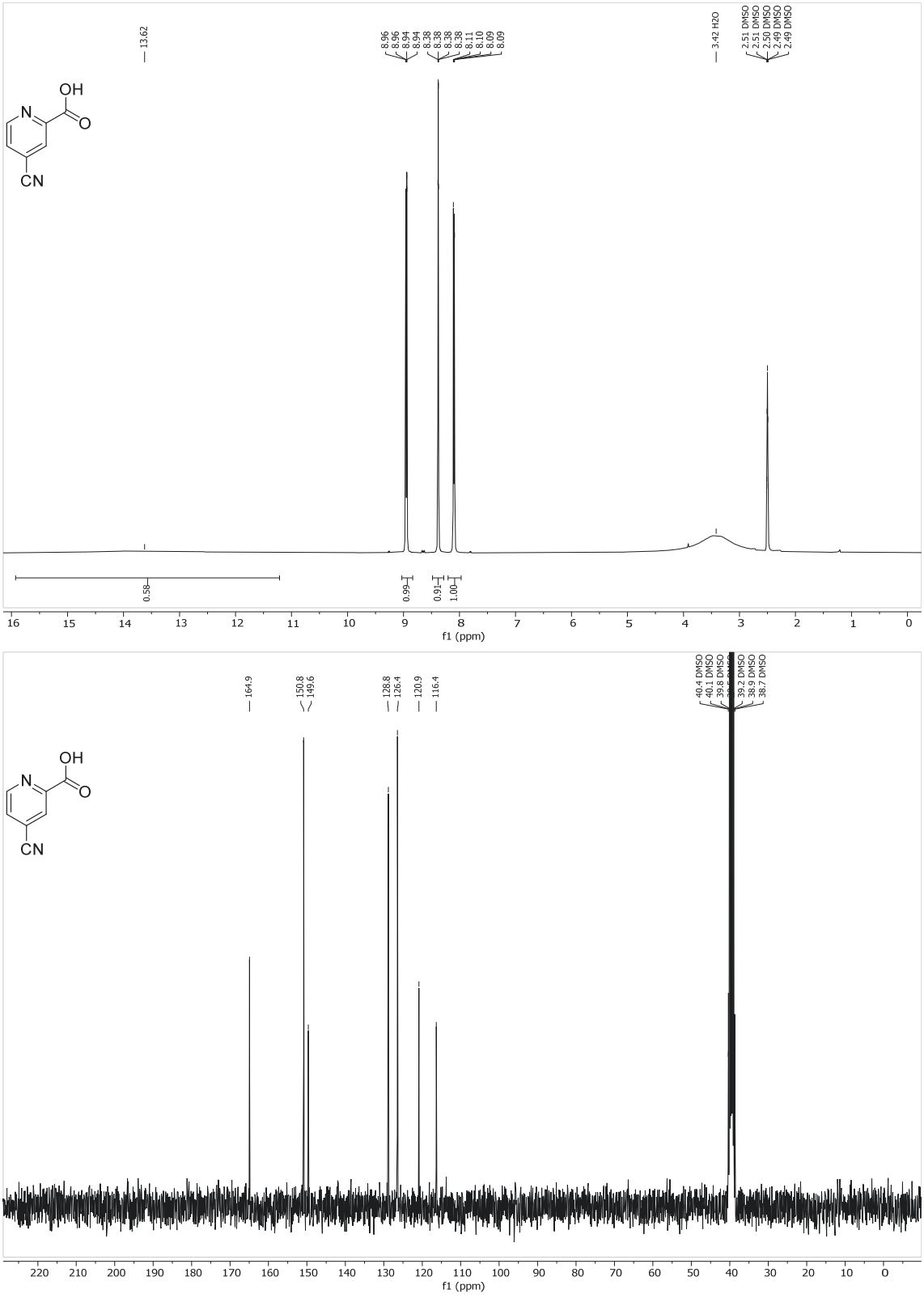


Abbildung 5.83. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **167**.

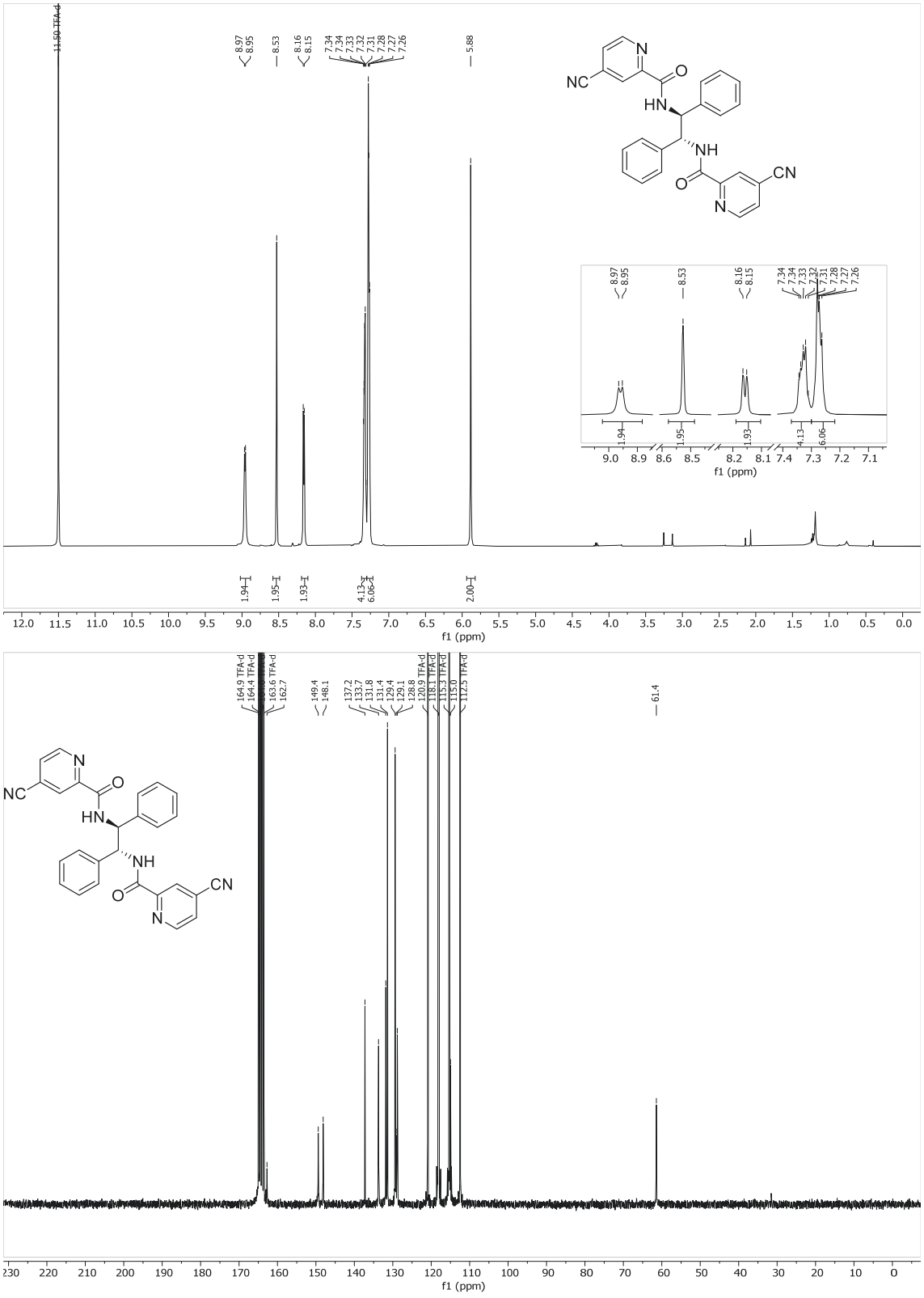


Abbildung 5.84. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **165**.

5.5.2 Dimerisierung von Sulfasalazin-Boronsäure-Derivaten

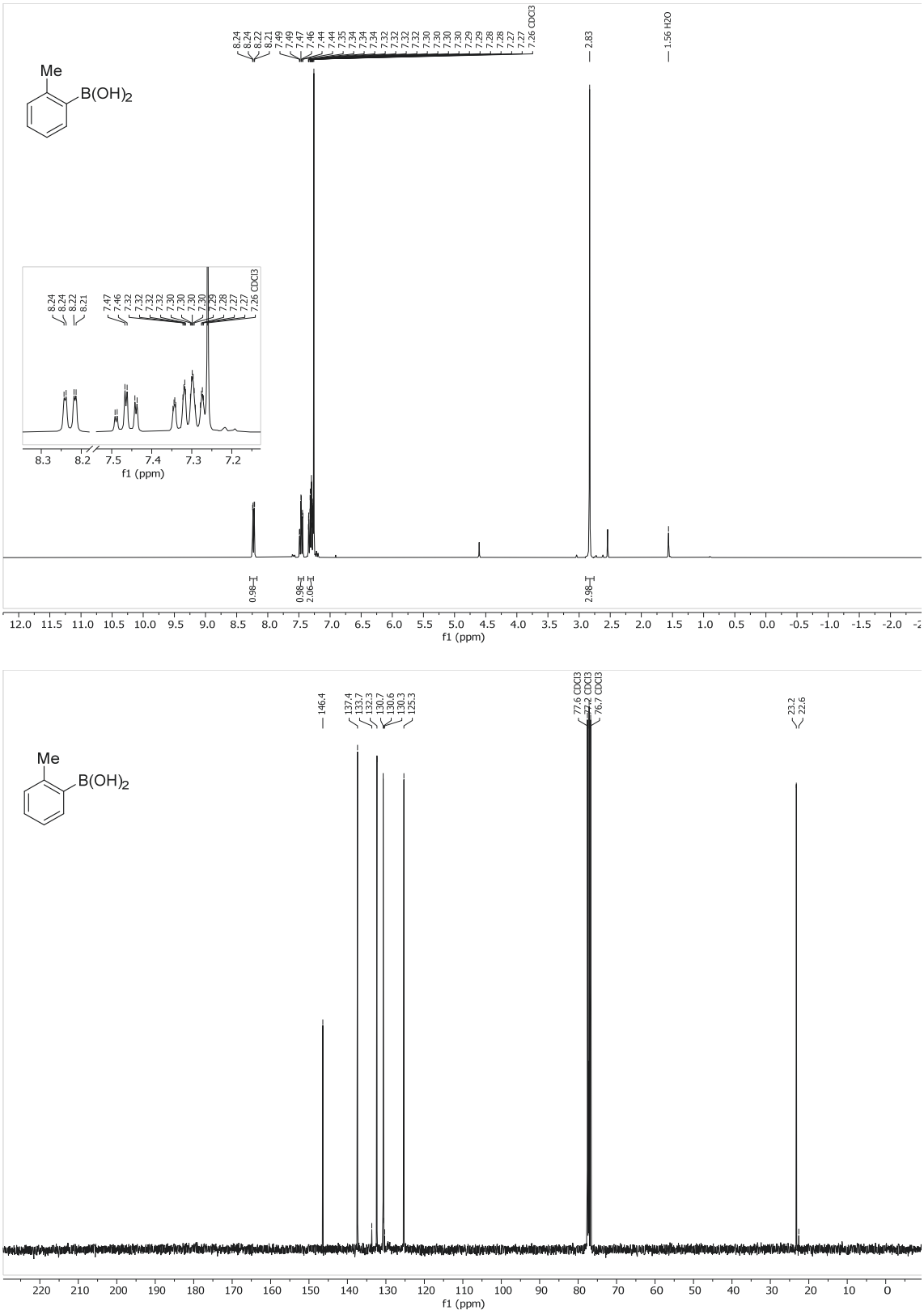


Abbildung 5.85. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **187**.

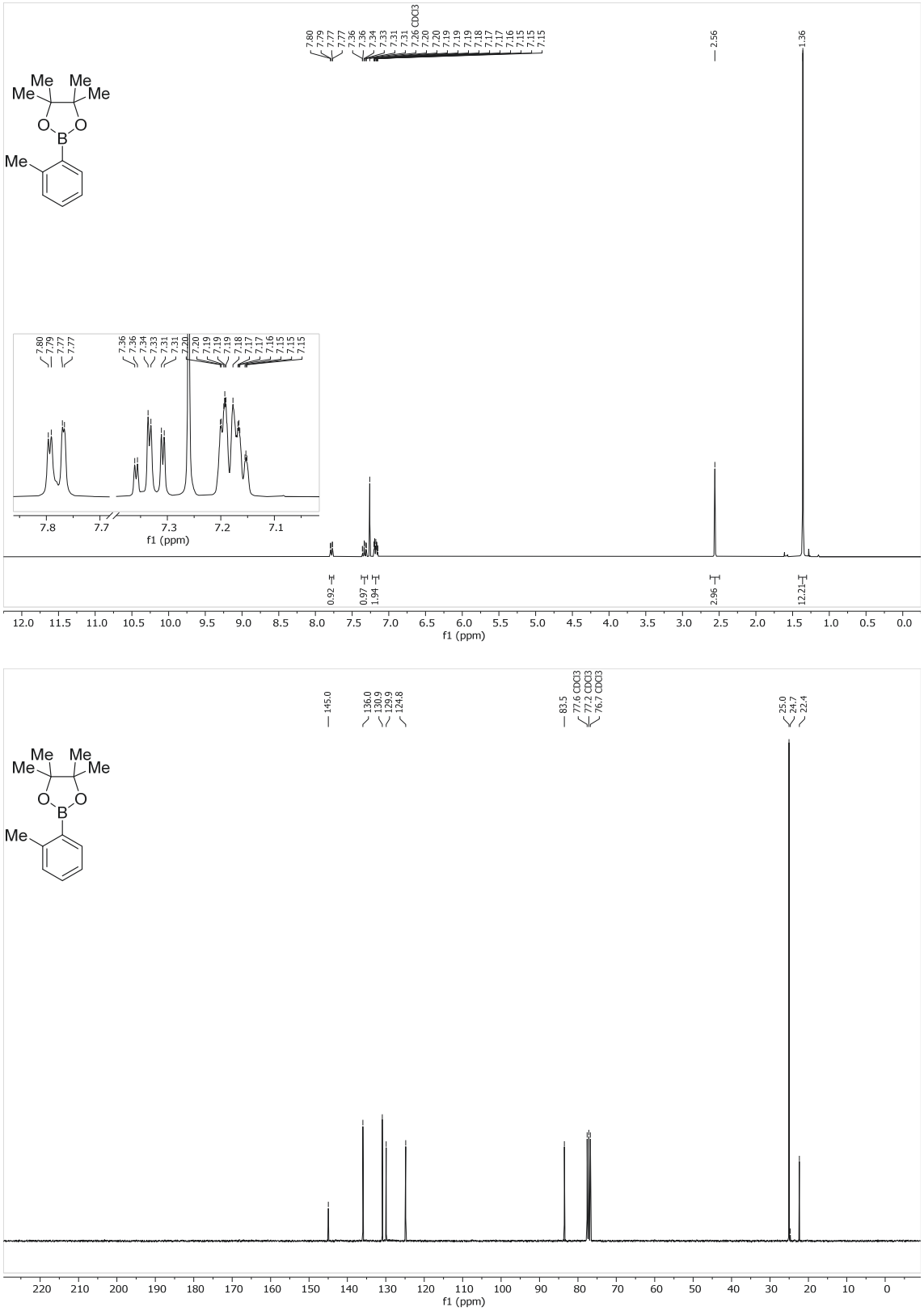
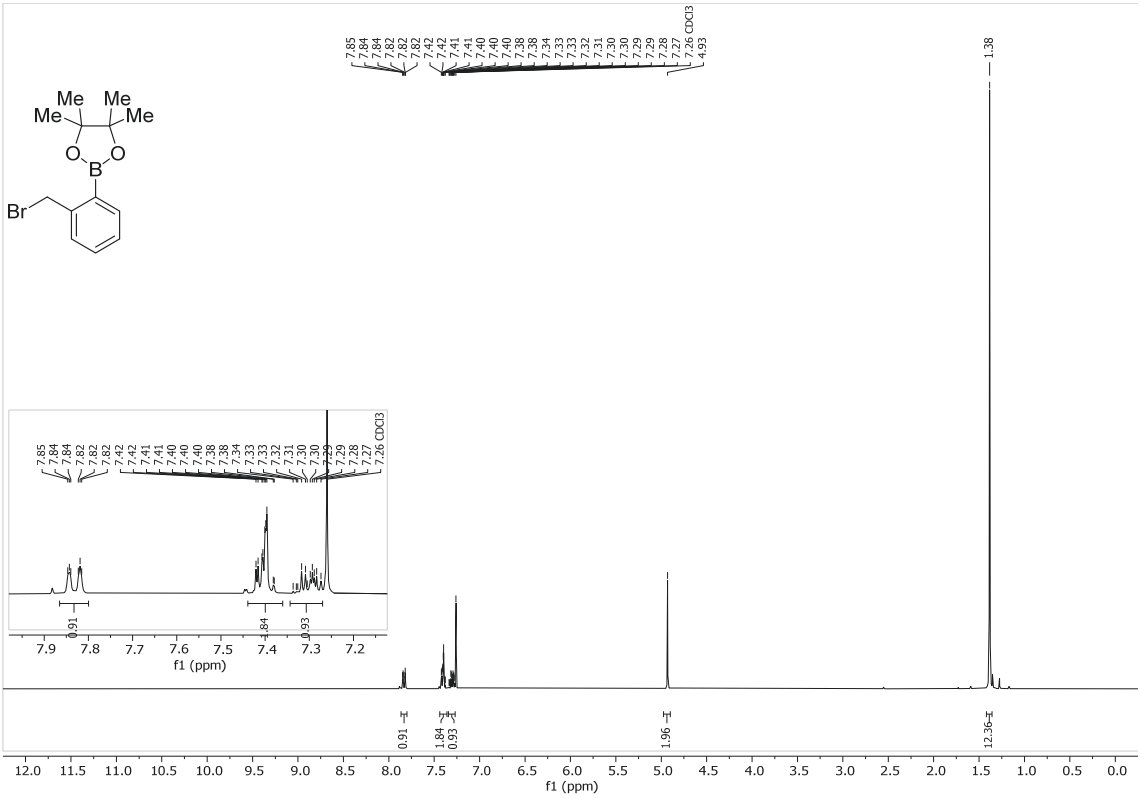
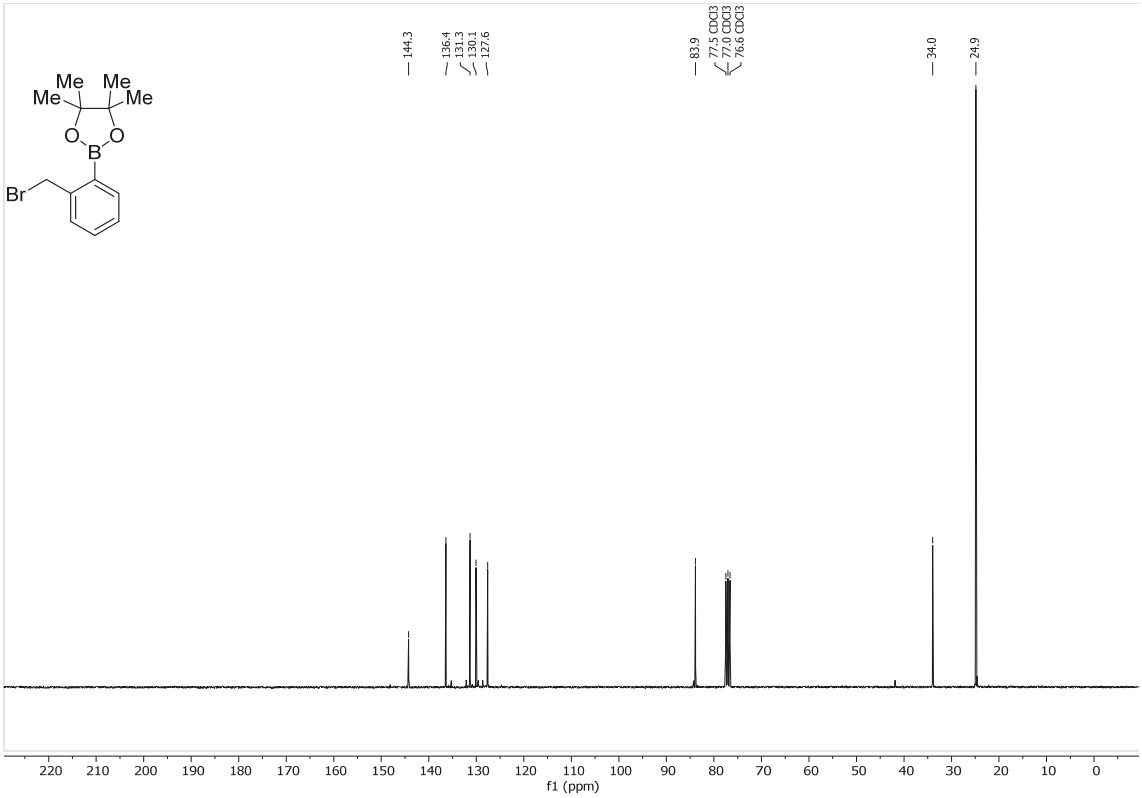


Abbildung 5.86. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **188**.


Me
Me
Me
Me
O
B
O
Br
7.85
7.84
7.84
7.82
7.82
7.82
7.42
7.42
7.41
7.41
7.40
7.40
7.40
7.38
7.38
7.34
7.33
7.33
7.32
7.31
7.30
7.30
7.29
7.29
7.28
7.27
7.26 CDCl3
4.93
1.38
0.91
1.84
0.93
1.96
12.36
f1 (ppm)


Me
Me
Me
Me
O
B
O
Br
144.3
136.4
131.3
130.1
127.6
83.9
77.5 CDCl3
77.0 CDCl3
76.6 CDCl3
34.0
24.9
f1 (ppm)

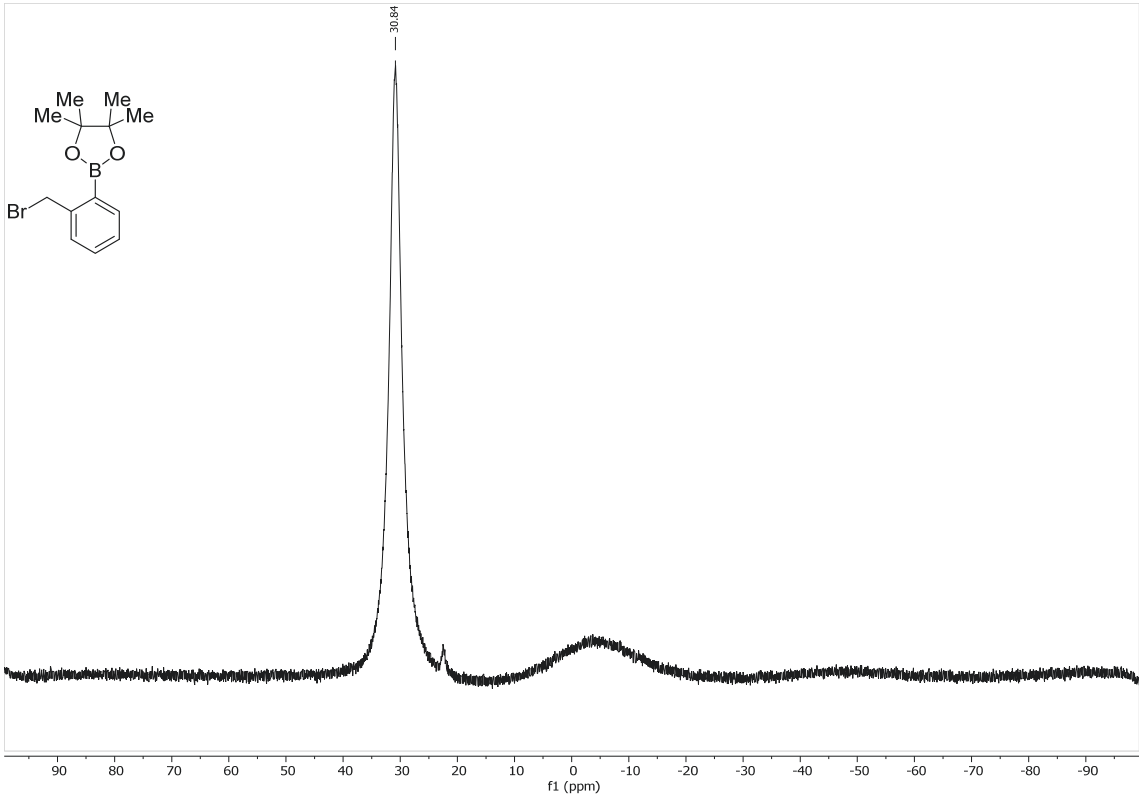


Abbildung 5.87. $^{1}H, ^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{11}B NMR-Spektren zu **189**.

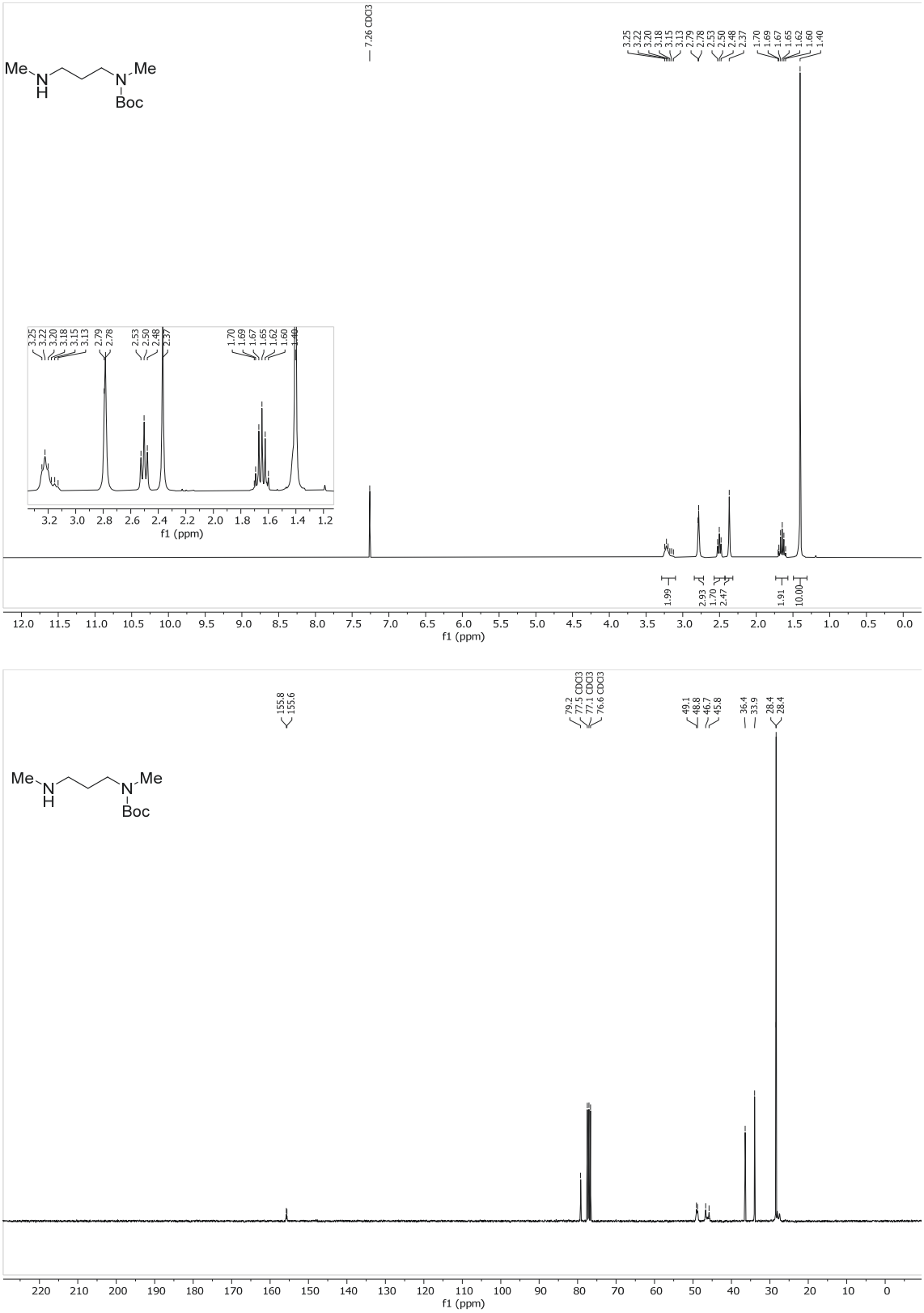


Abbildung 5.88. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **180**.

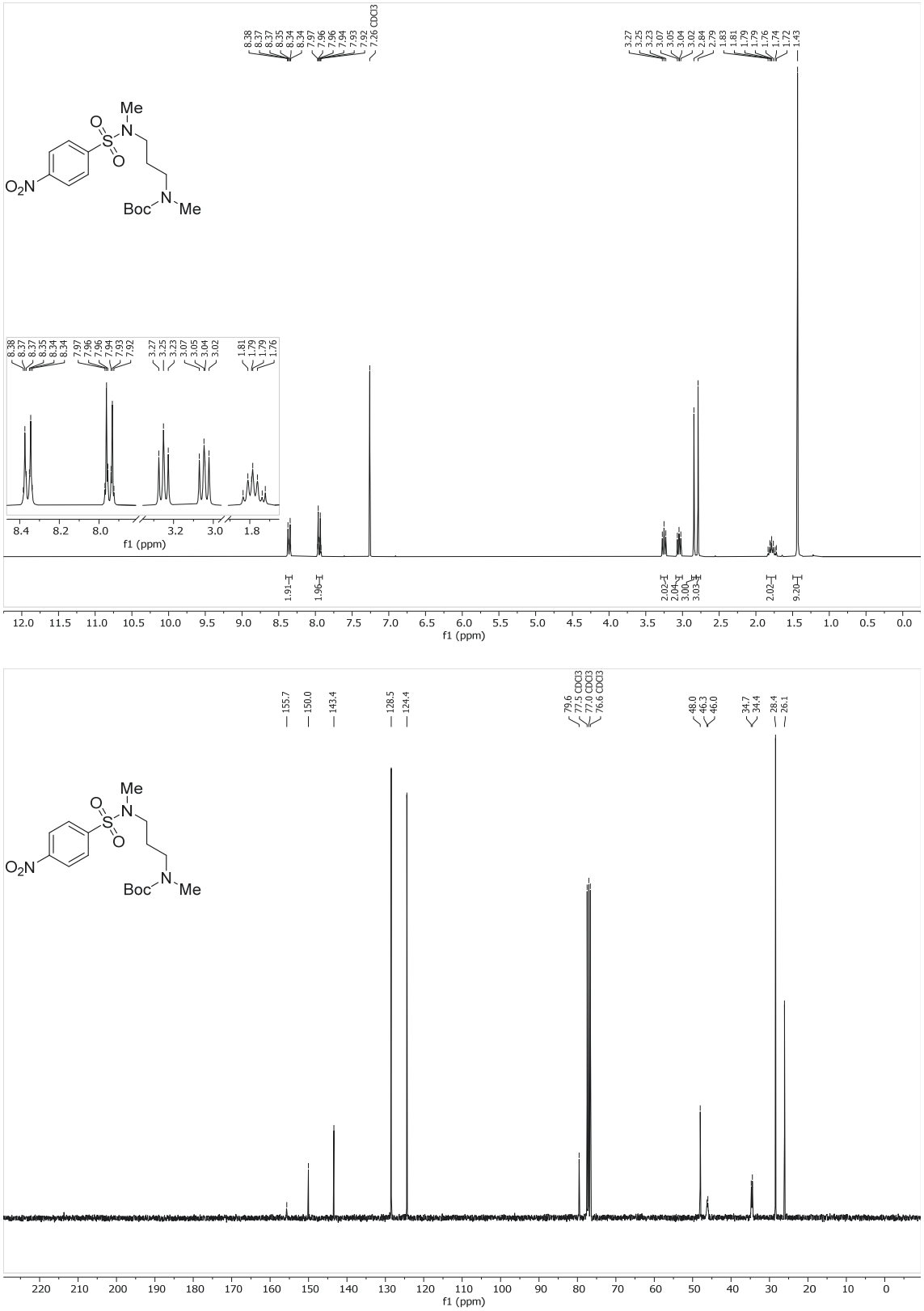


Abbildung 5.89. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **181**.

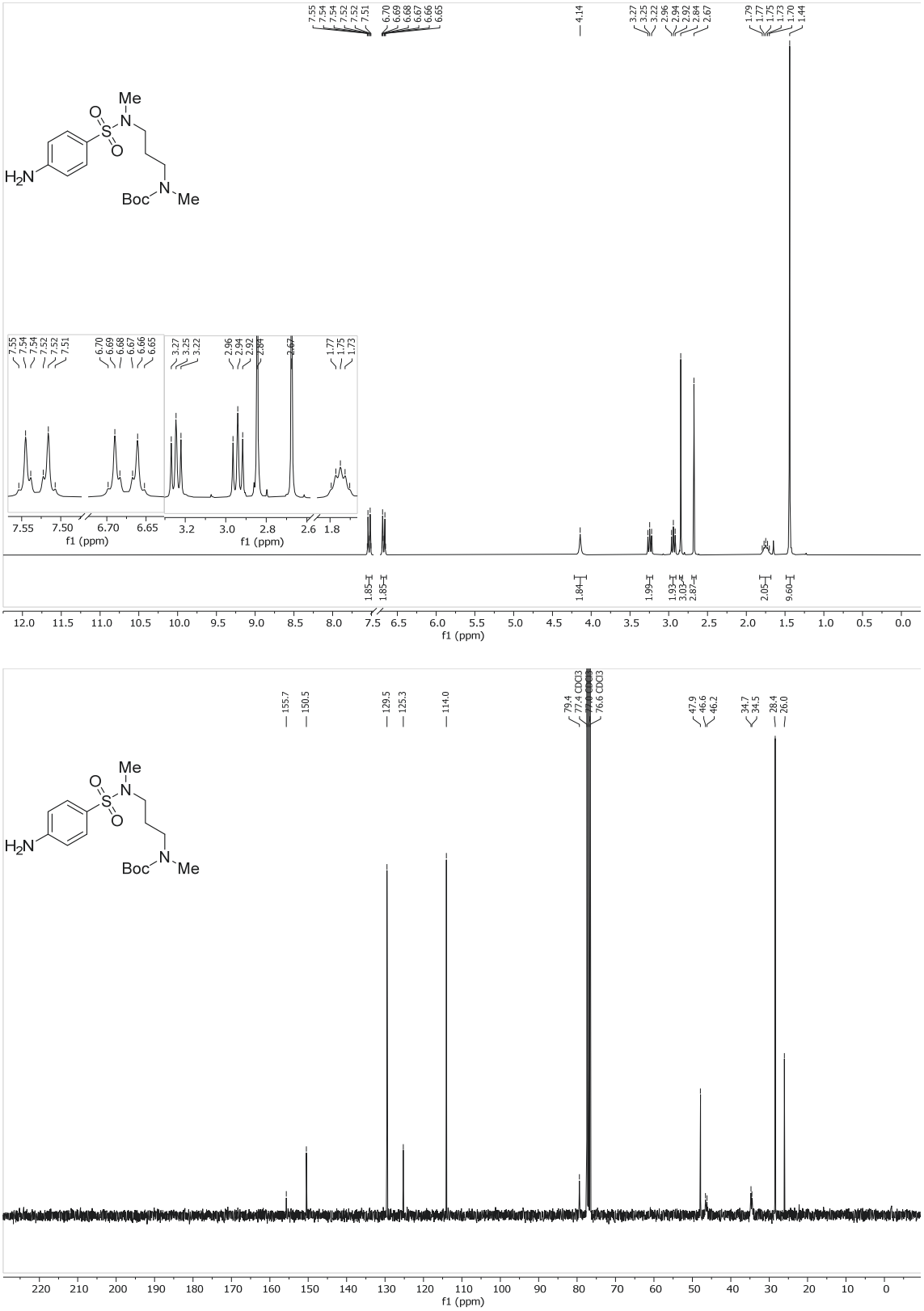


Abbildung 5.90. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **182**.

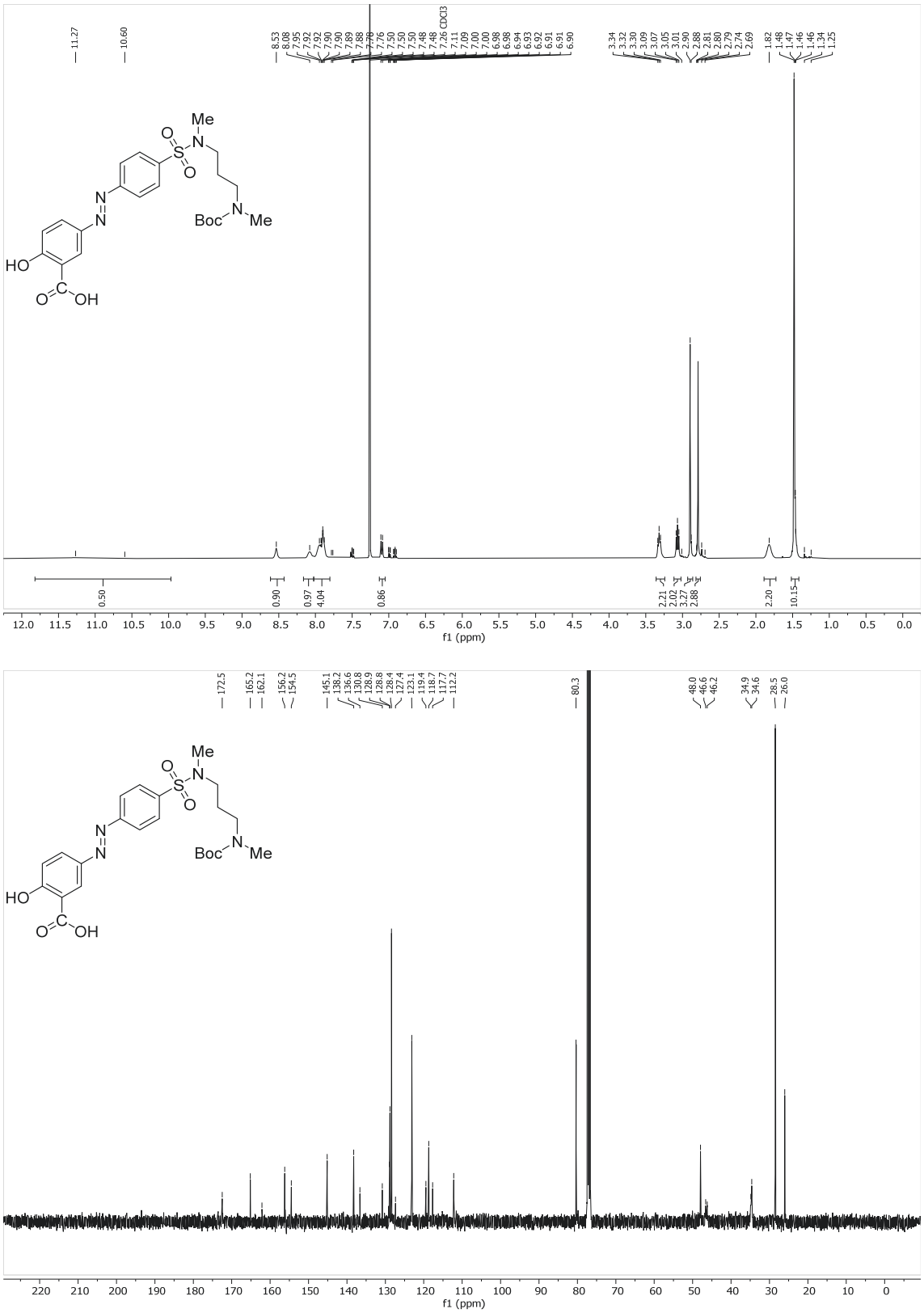
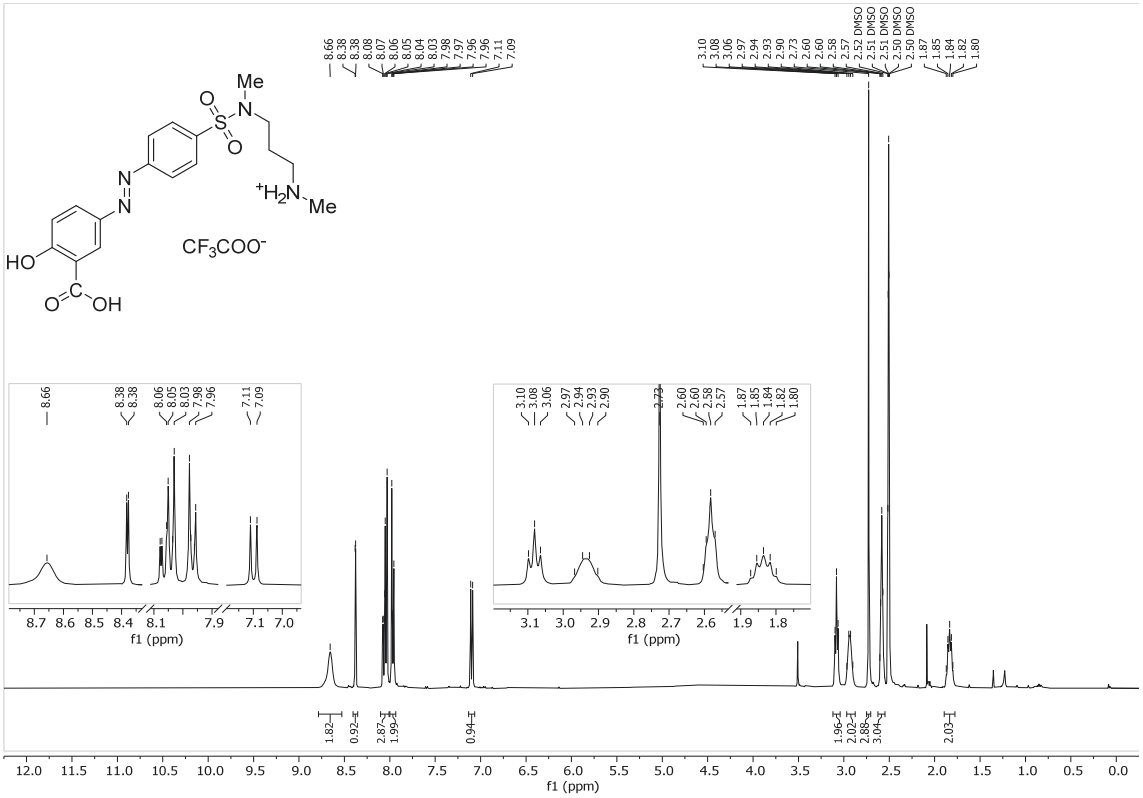
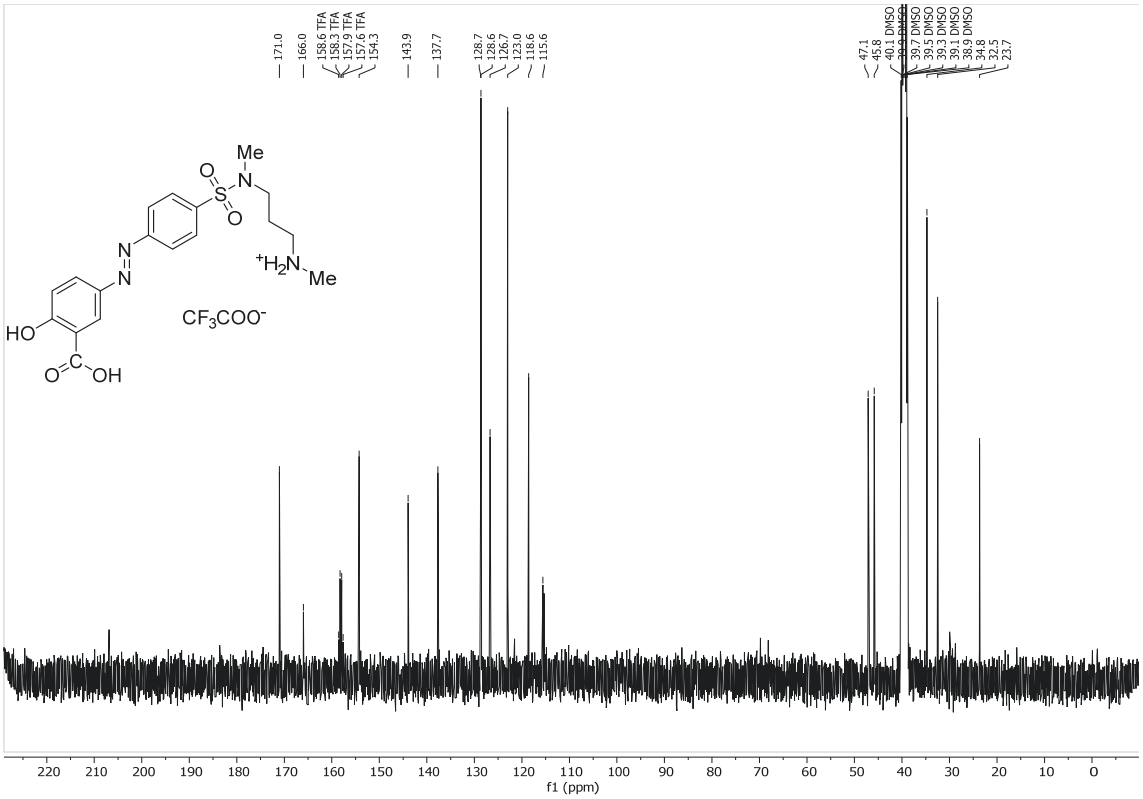


Abbildung 5.91. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **184a**.


Me
N
O
S
O
O
N
N
HO
O
C
OH
+H2N
Me
CF3COO-
f1 (ppm)


Me
N
O
S
O
O
N
N
HO
O
C
OH
+H2N
Me
CF3COO-
f1 (ppm)

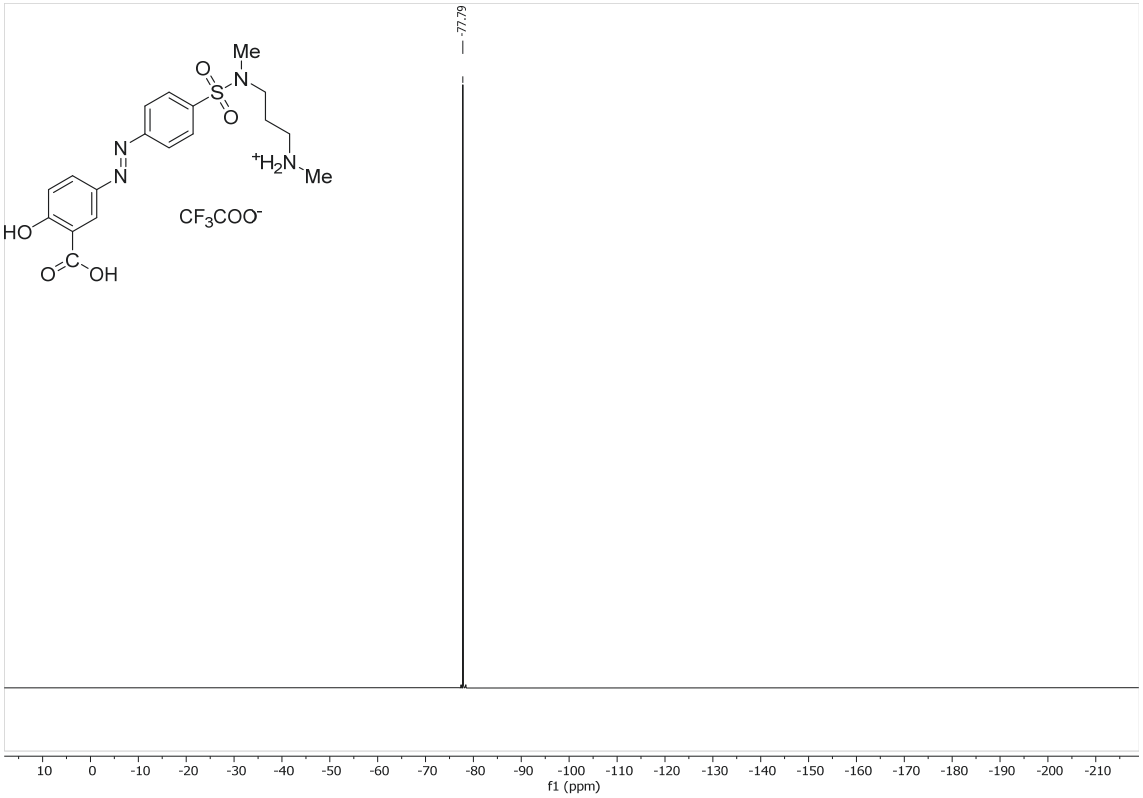


Abbildung 5.92: ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **185a**.

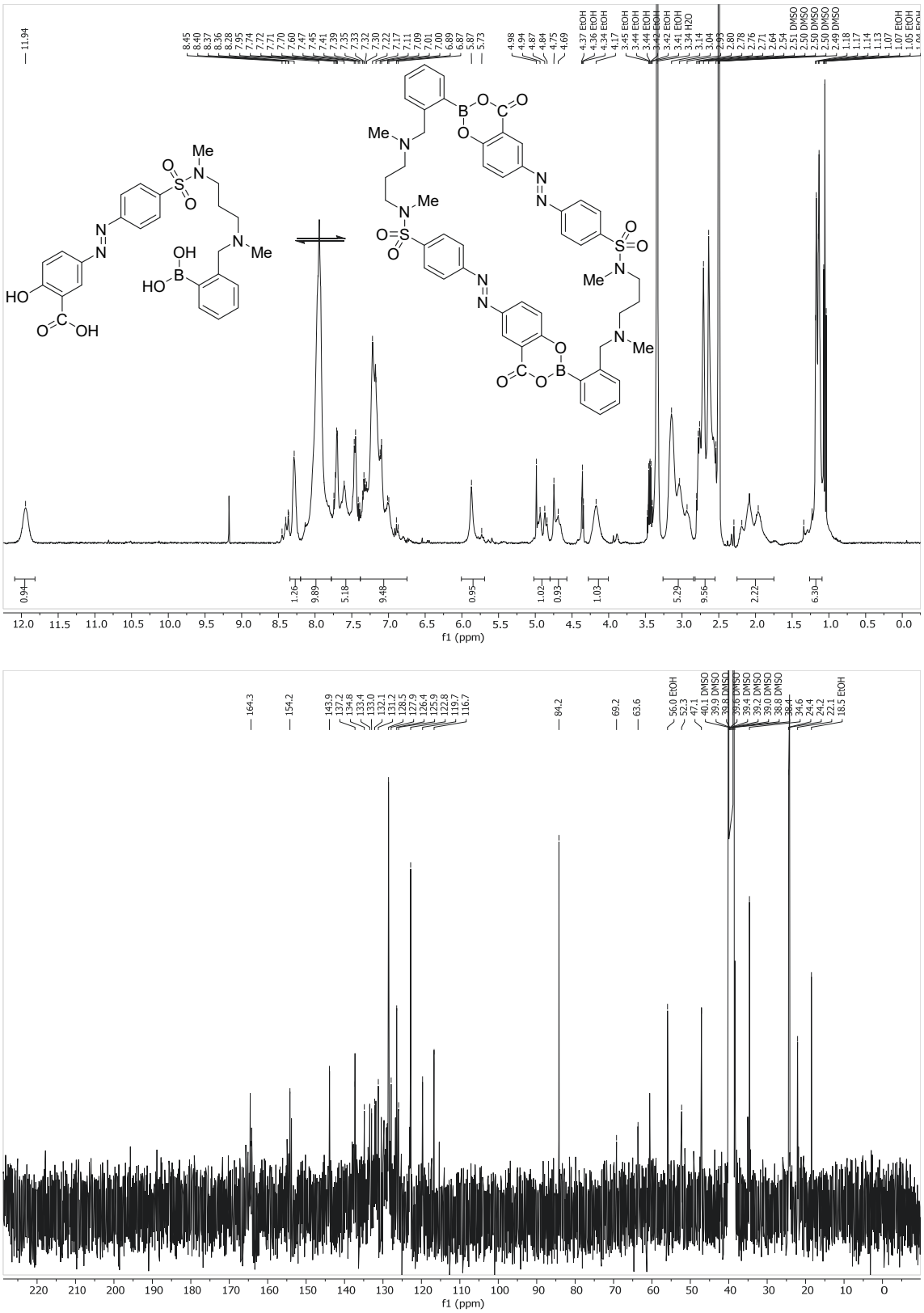


Abbildung 5.93. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **178a**.

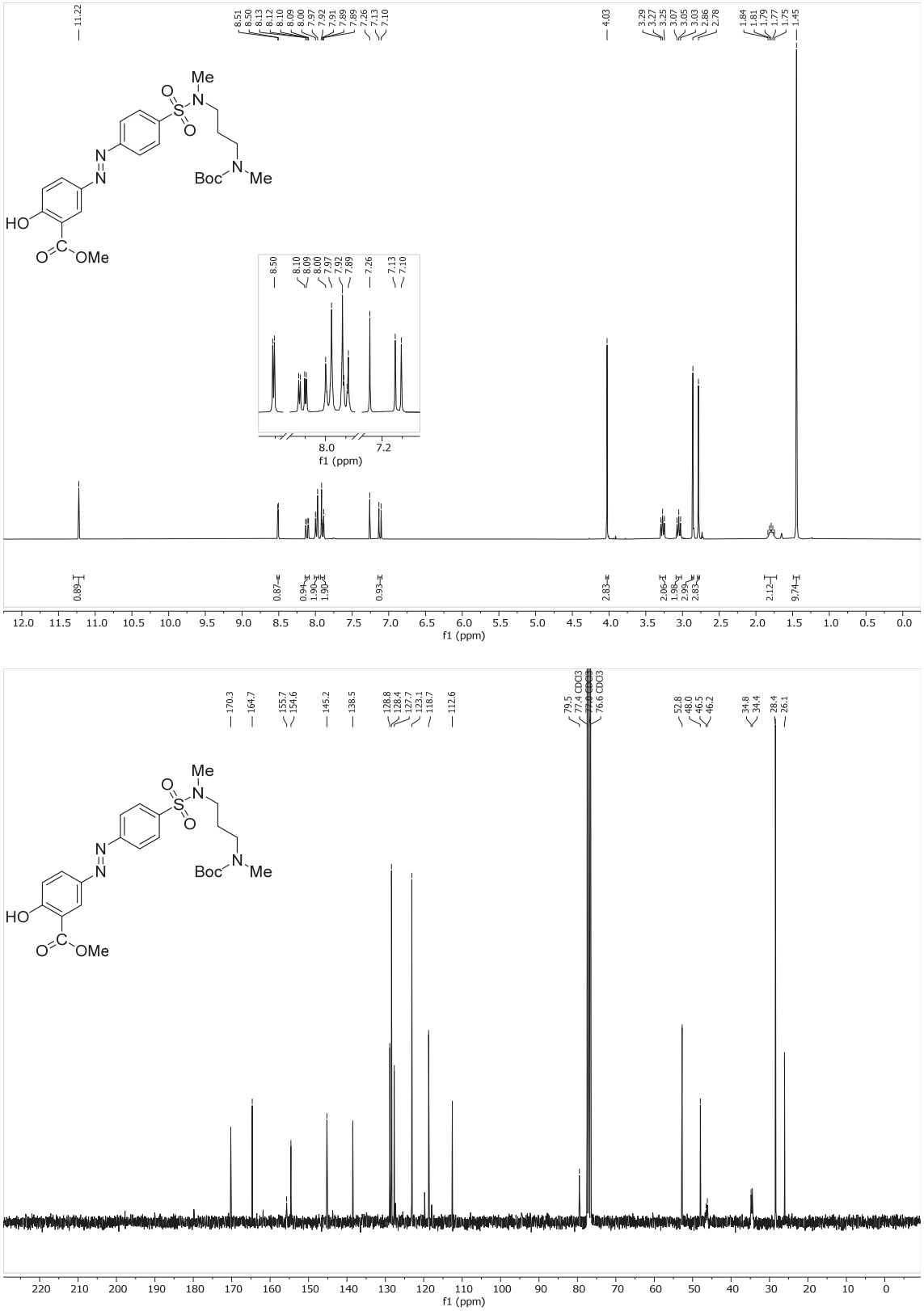
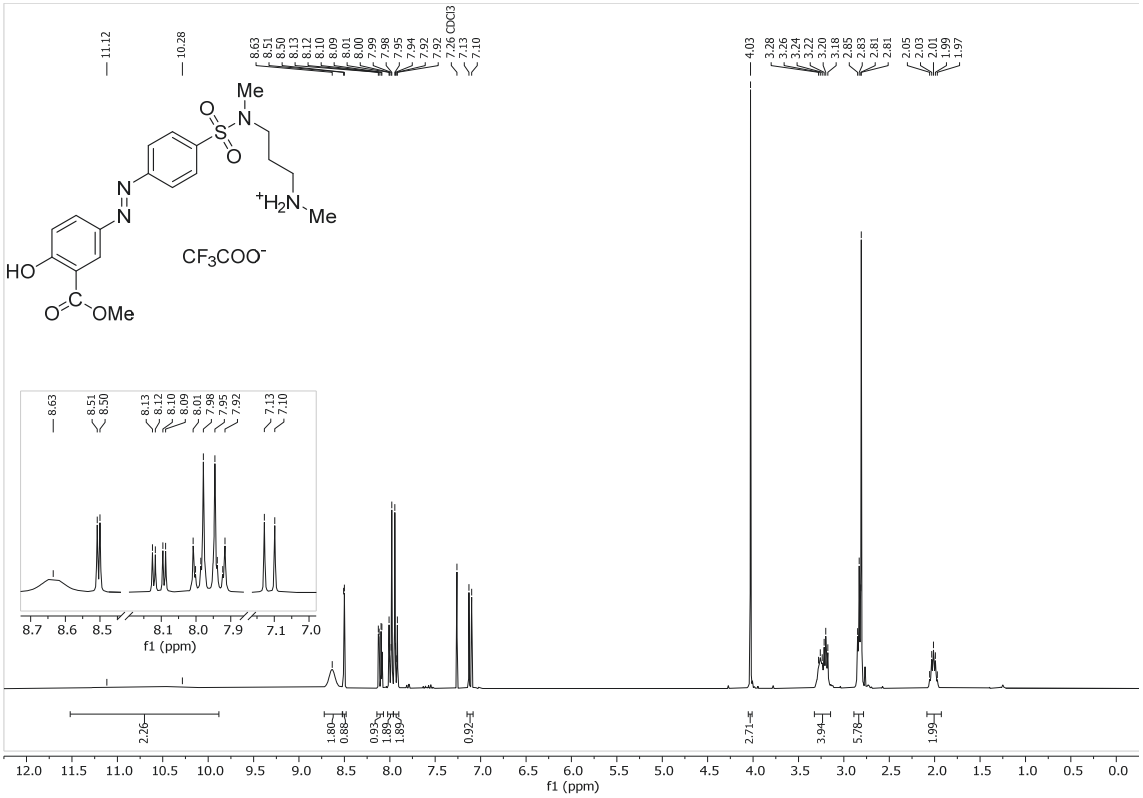
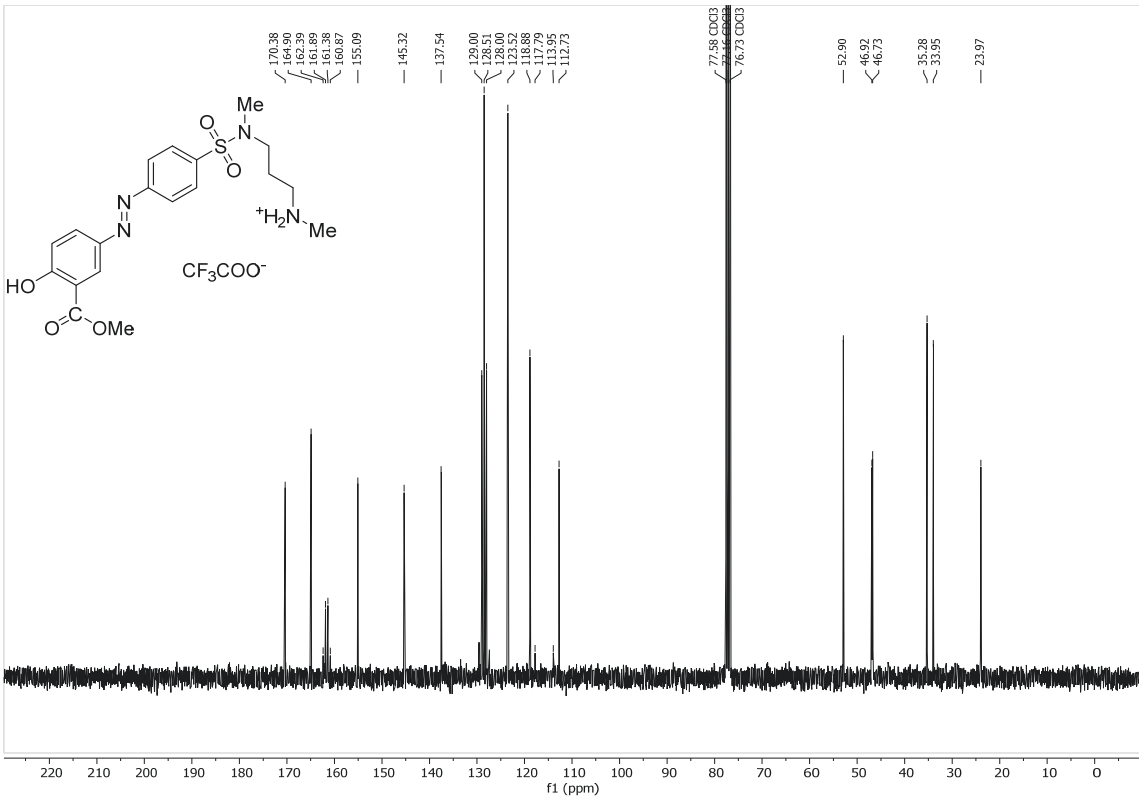


Abbildung 5.94. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **184b**.


11.12
10.28
8.63
8.51
8.50
8.13
8.12
8.10
8.09
8.01
8.00
7.99
7.98
7.95
7.94
7.92
7.92
7.26 CDCl3
7.13
7.10
4.03
3.28
3.26
3.24
3.22
3.20
3.18
2.85
2.83
2.81
2.81
2.05
2.03
2.01
1.99
1.97
Me
O
S
O
N
N
N
+H2N
Me
CF3COO-
HO
O
C
OMe
f1 (ppm)
2.26
1.80
0.88
0.93
1.89
1.89
0.92
2.71
3.94
5.78
1.99


170.38
164.90
162.39
161.98
161.38
160.87
155.09
145.32
137.54
129.00
128.51
128.00
123.52
118.88
117.79
113.95
112.73
77.58 CDCl3
76.73 CDCl3
52.90
46.92
46.73
35.28
33.95
23.97
Me
O
S
O
N
N
N
+H2N
Me
CF3COO-
HO
O
C
OMe
f1 (ppm)

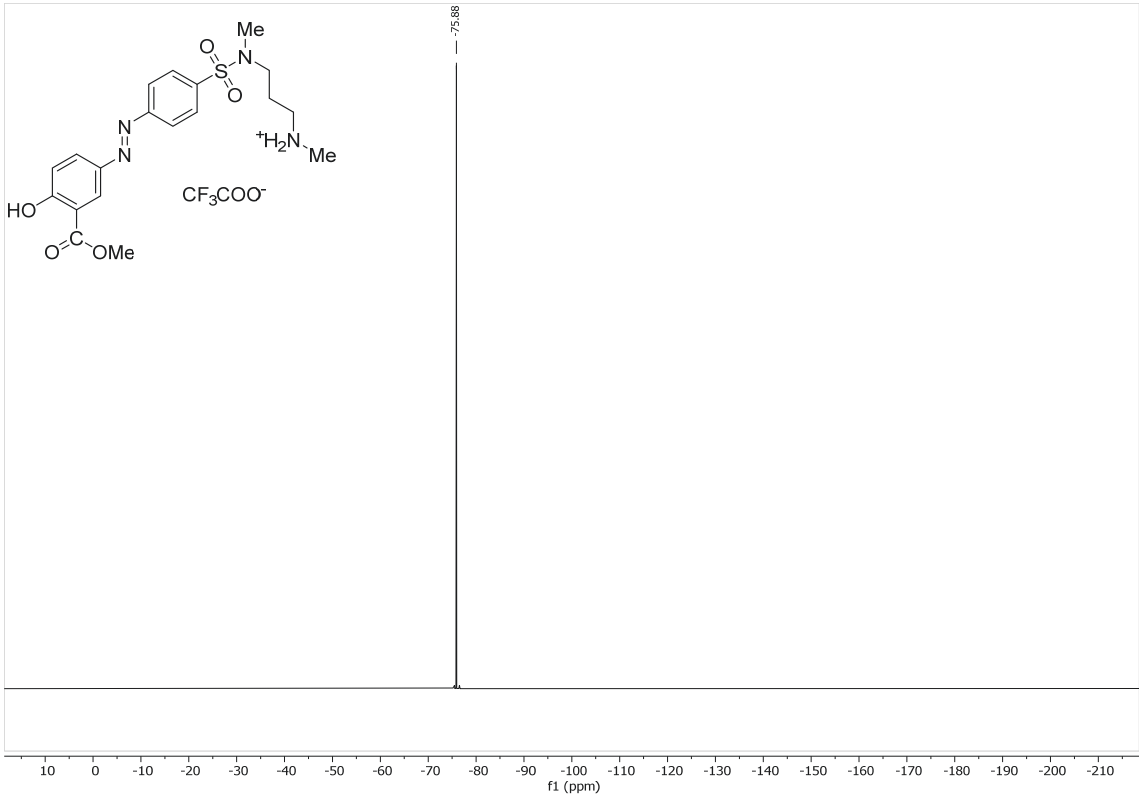


Abbildung 5.95. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ und ^{19}F NMR-Spektren zu **185b**.

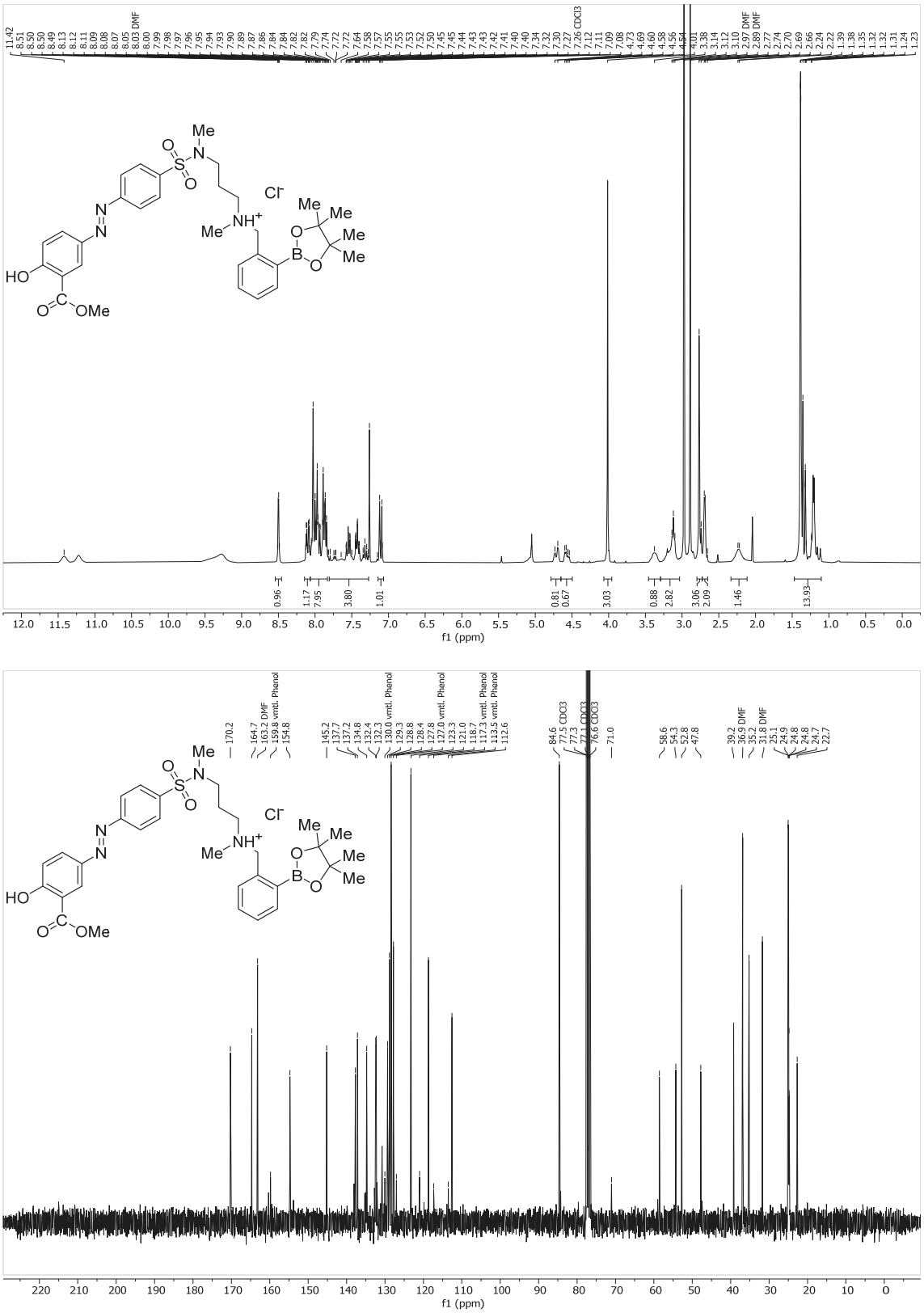


Abbildung 5.96. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **178b**.

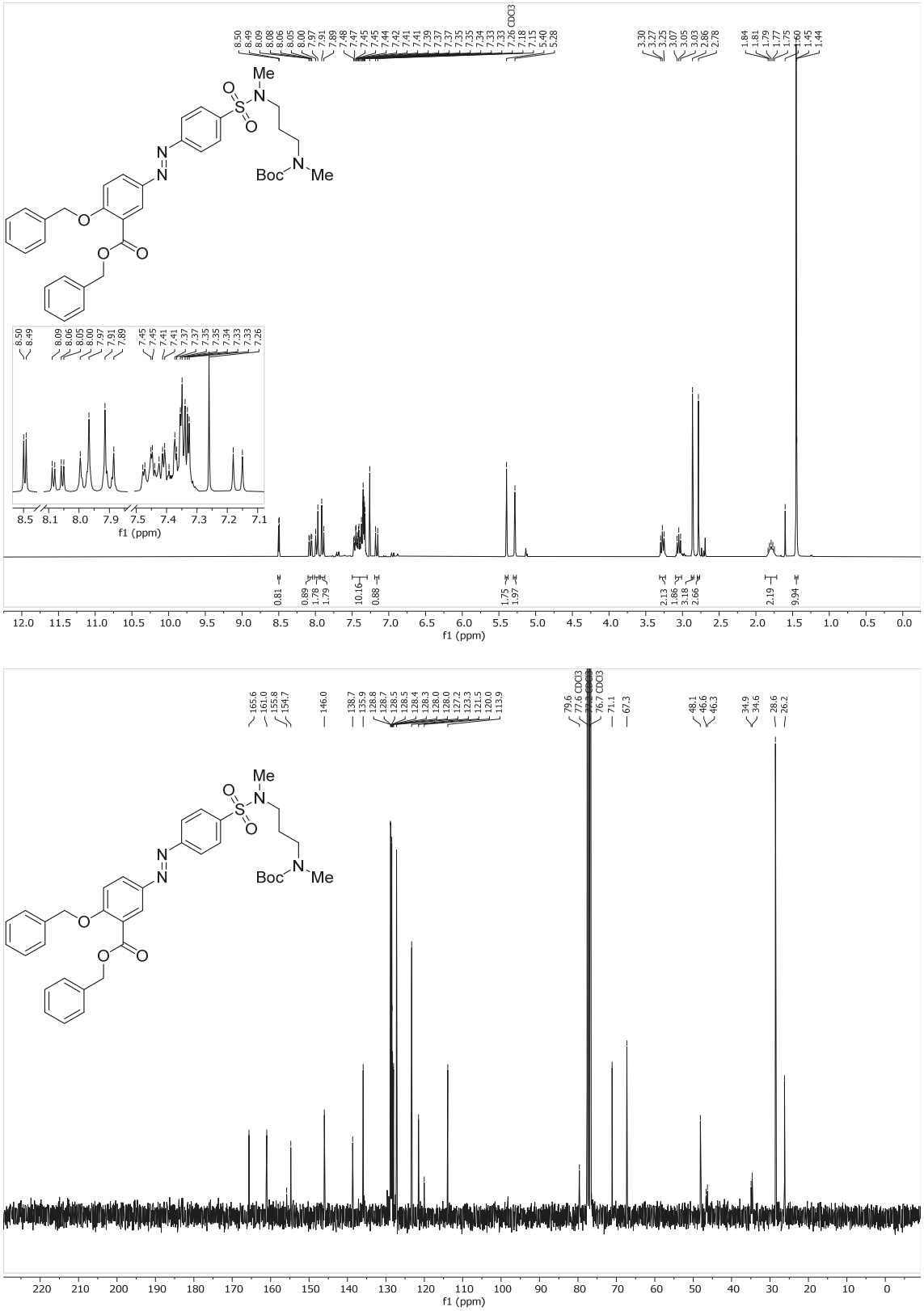


Abbildung 5.97. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **184c**.

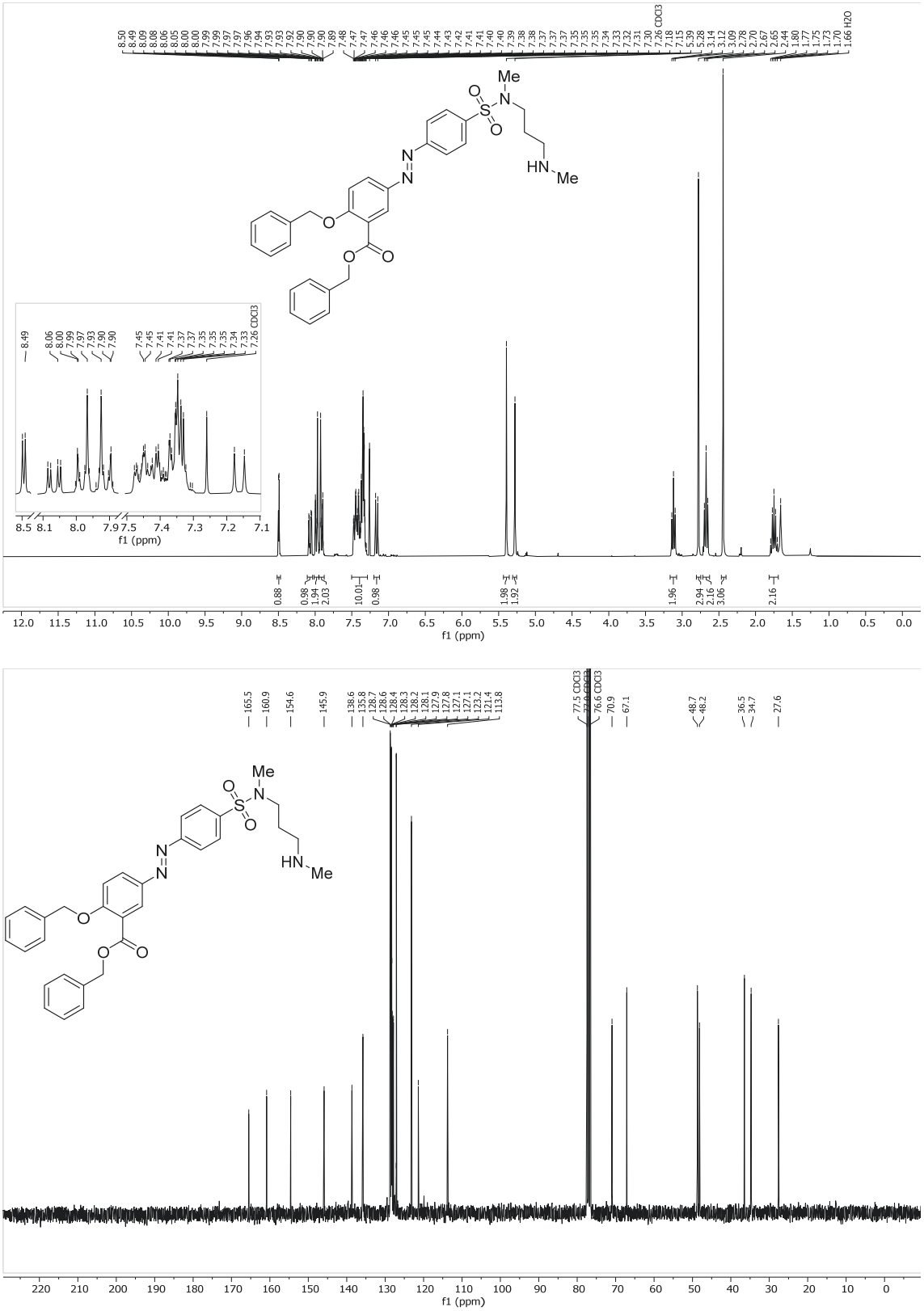


Abbildung 5.98. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **185c**.

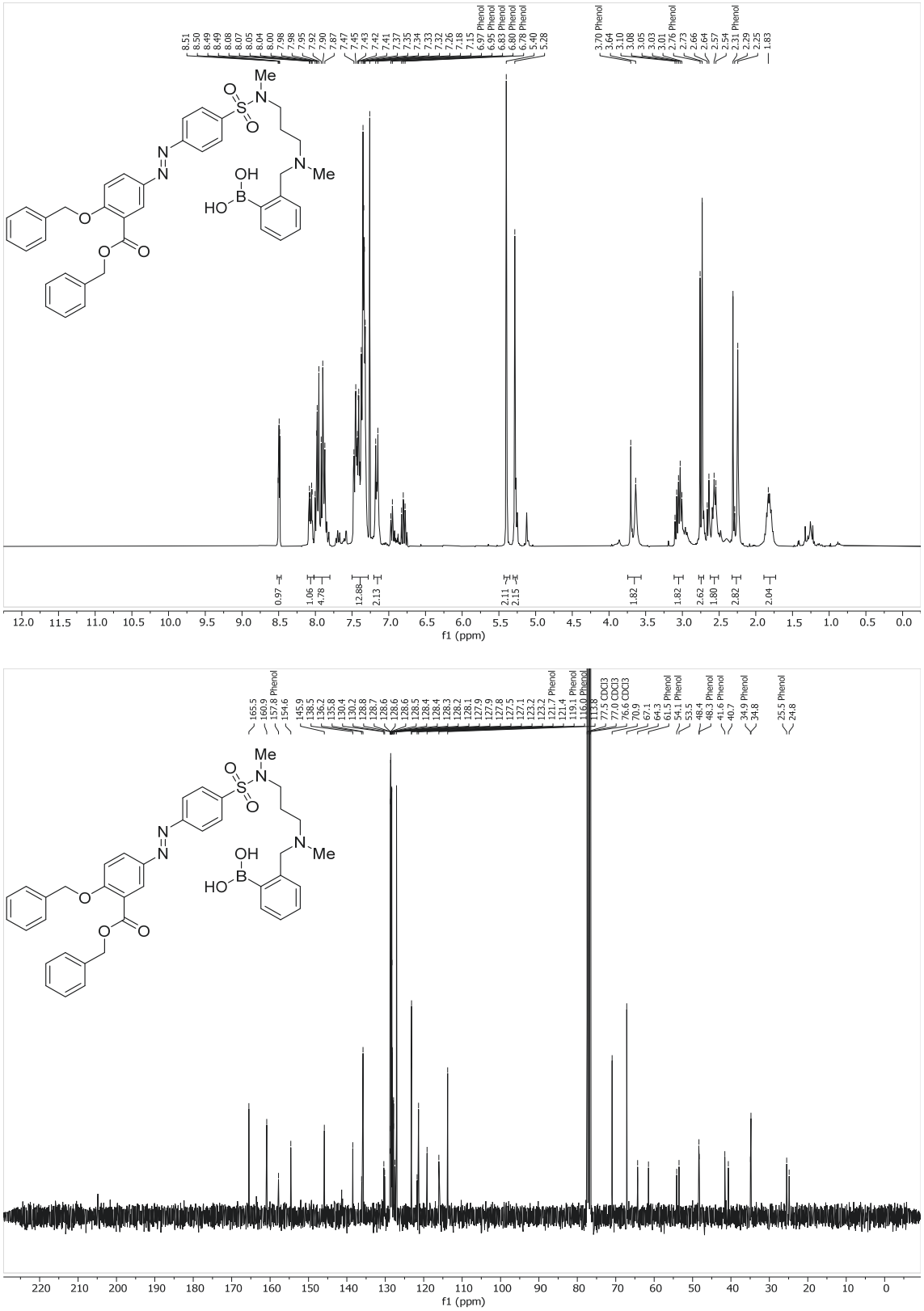


Abbildung 5.99. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **178c**.

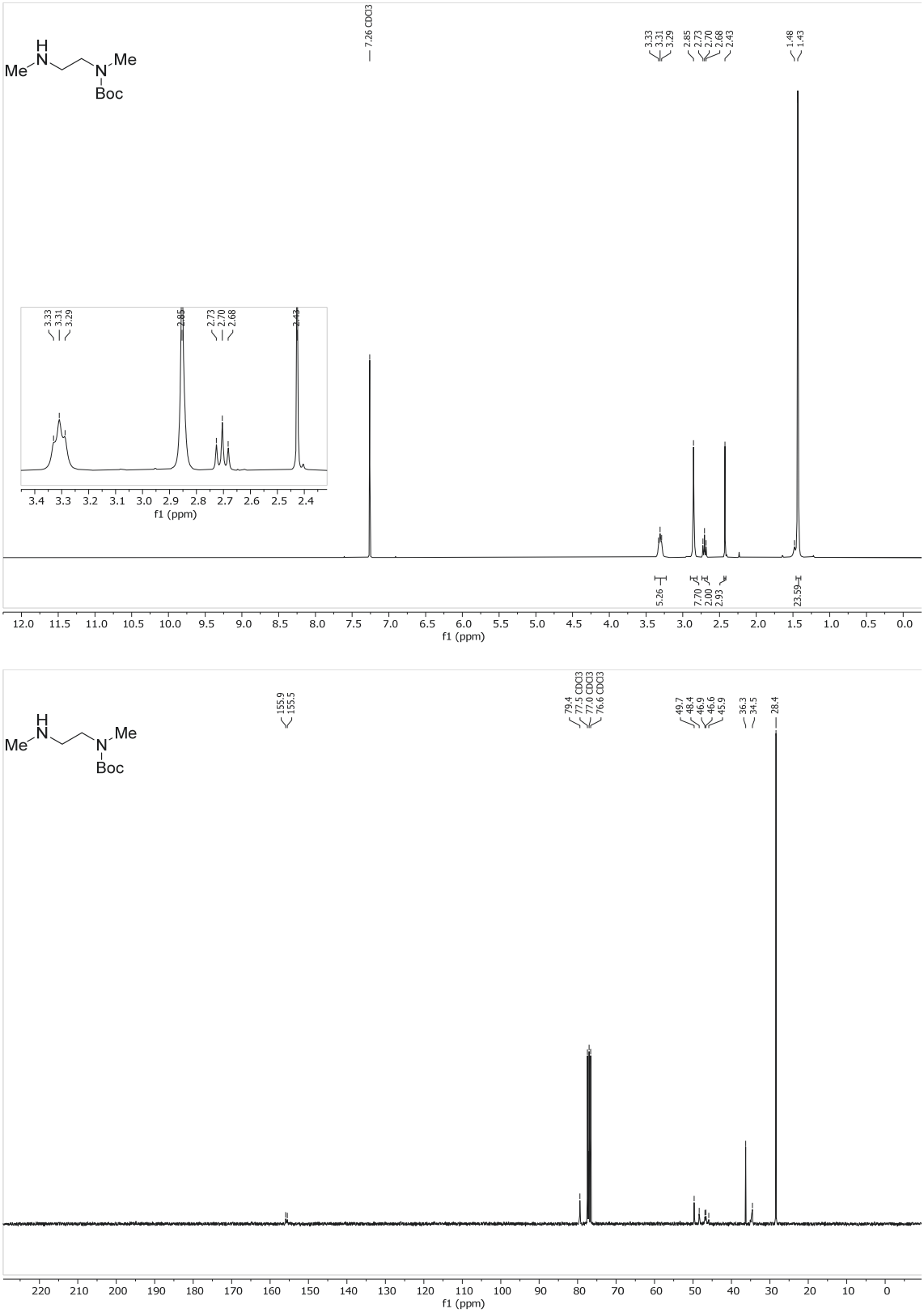


Abbildung 5.100. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **205c**.

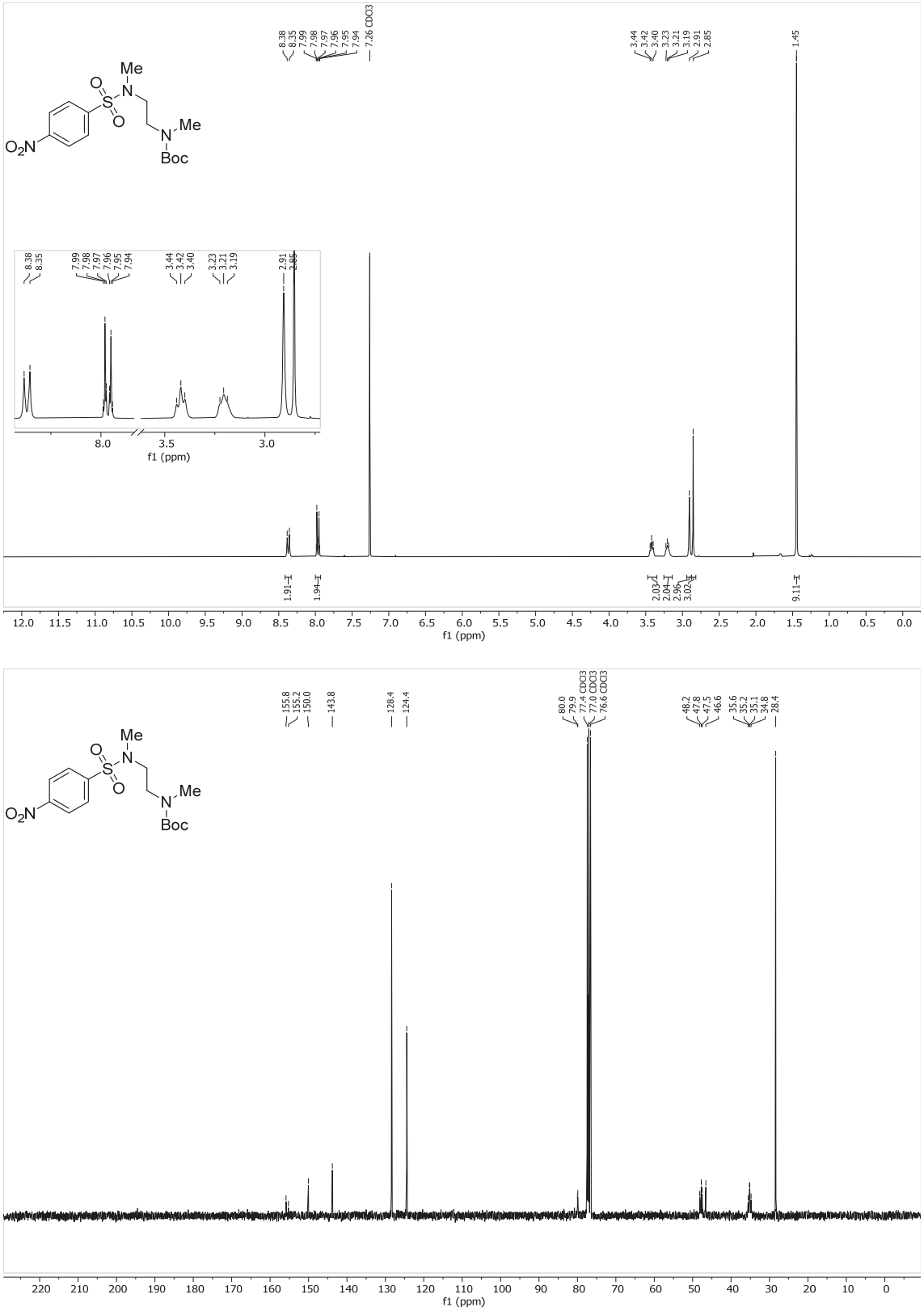


Abbildung 5.101. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **206c**.

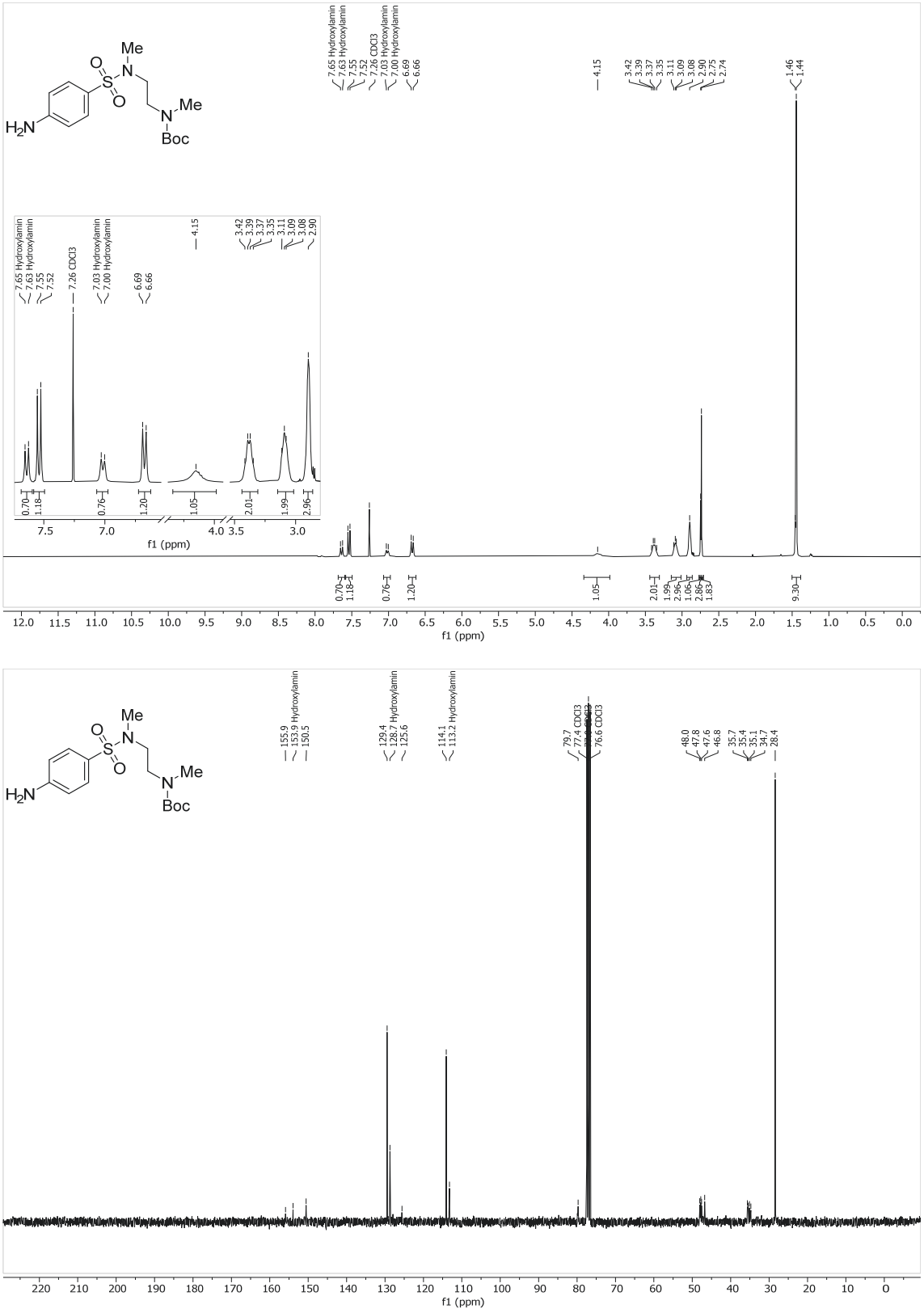


Abbildung 5.102. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **207c**.

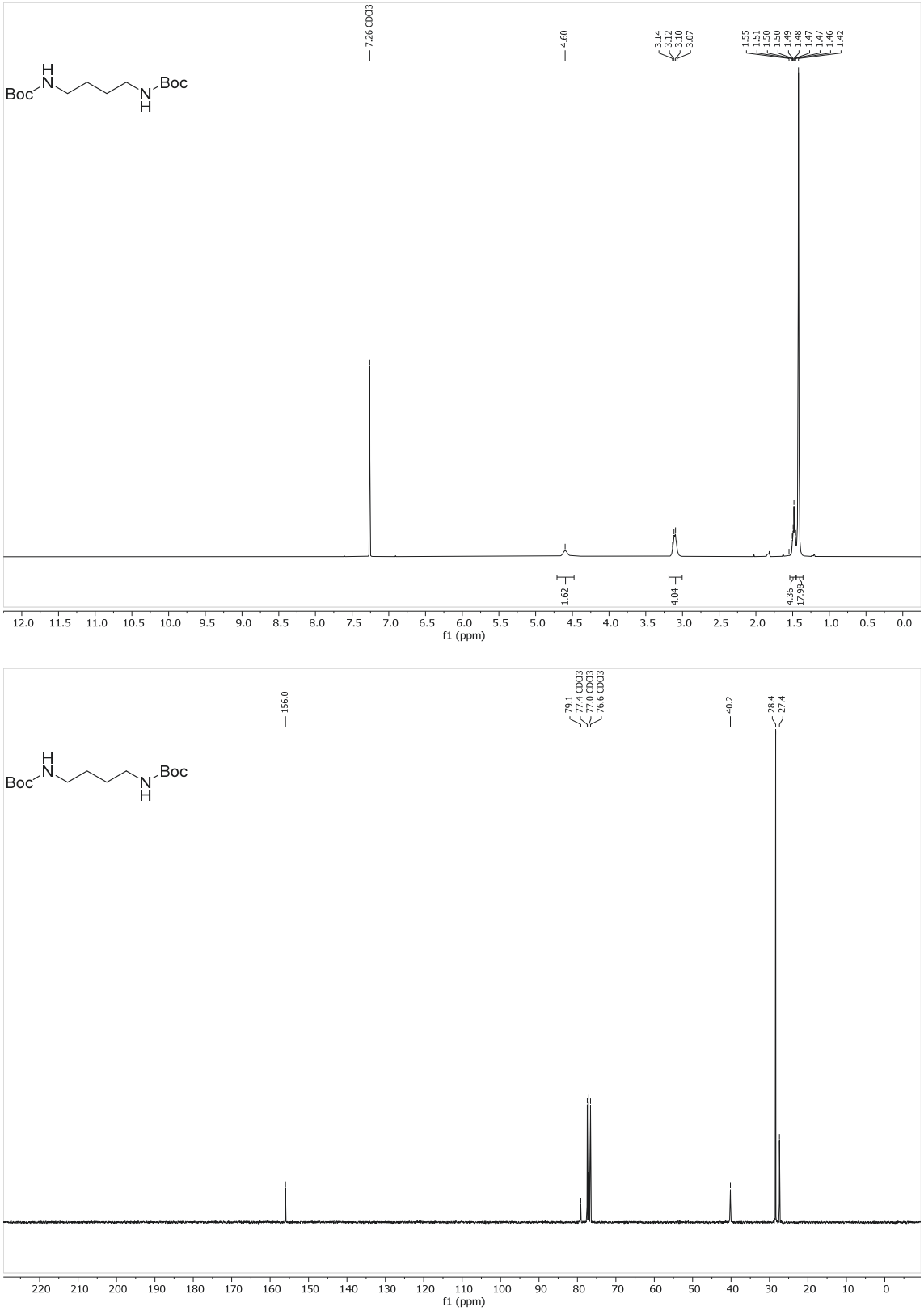


Abbildung 5.103. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **201**.

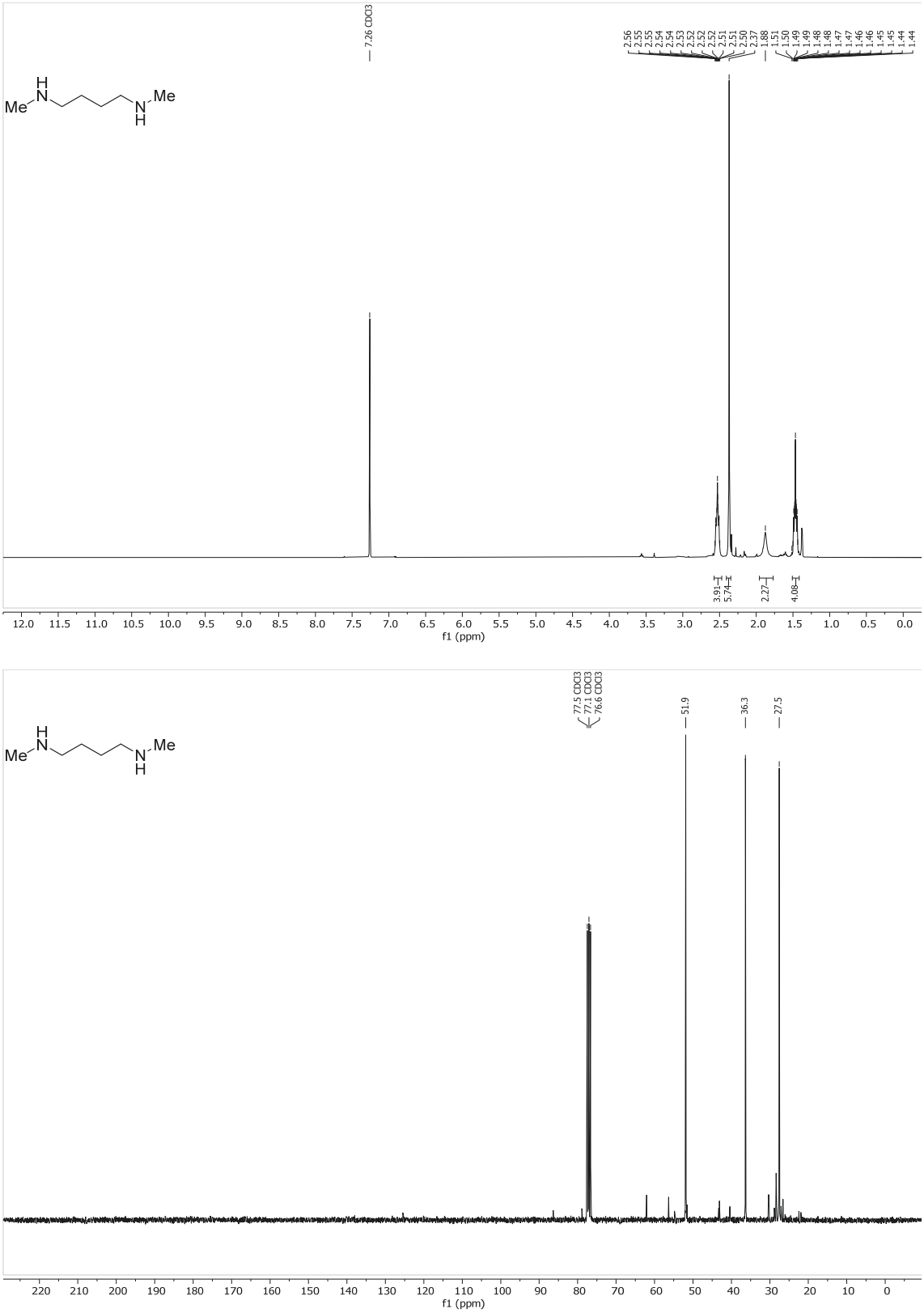


Abbildung 5.104. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **202a**.

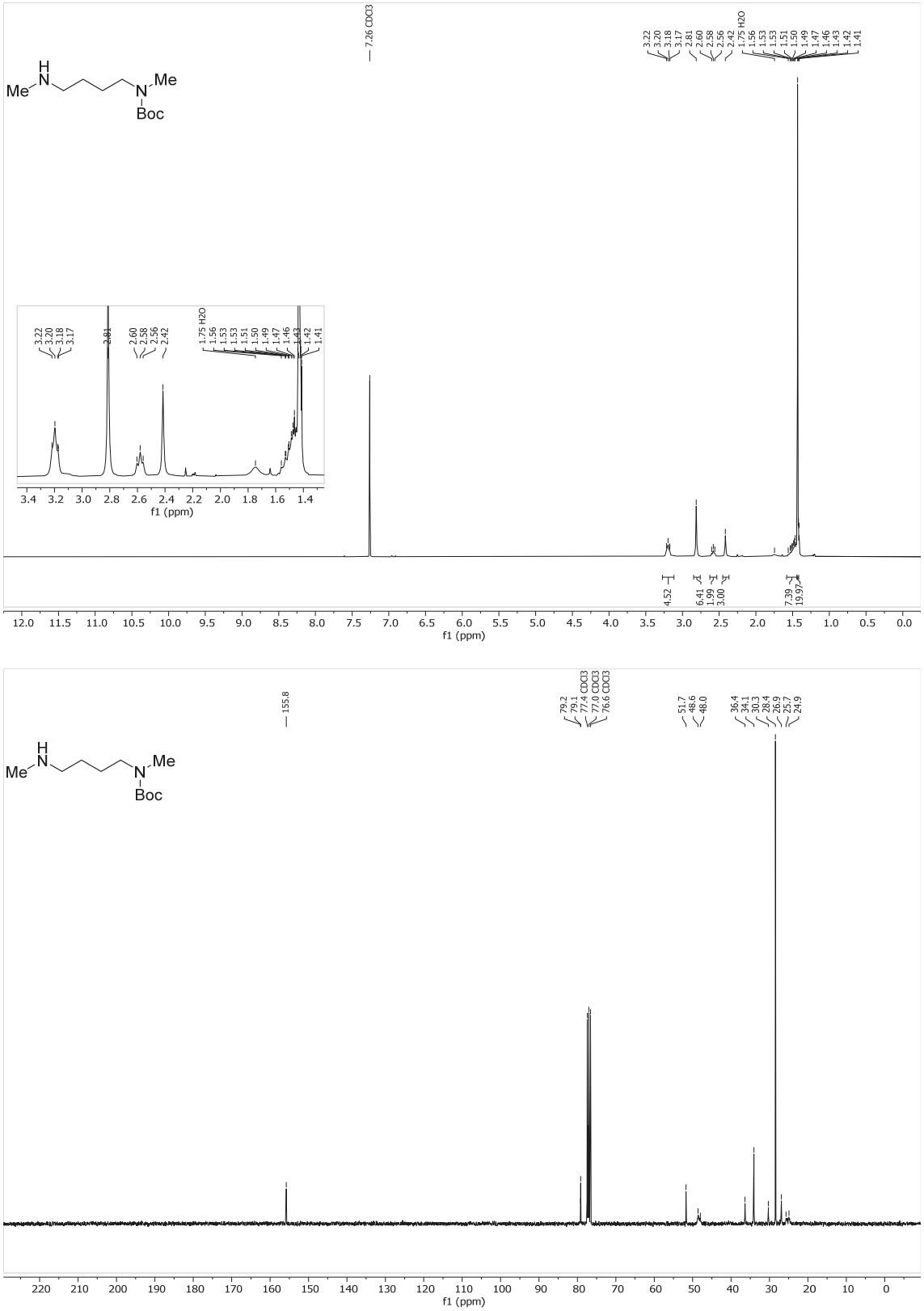


Abbildung 5.105. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **205a**.

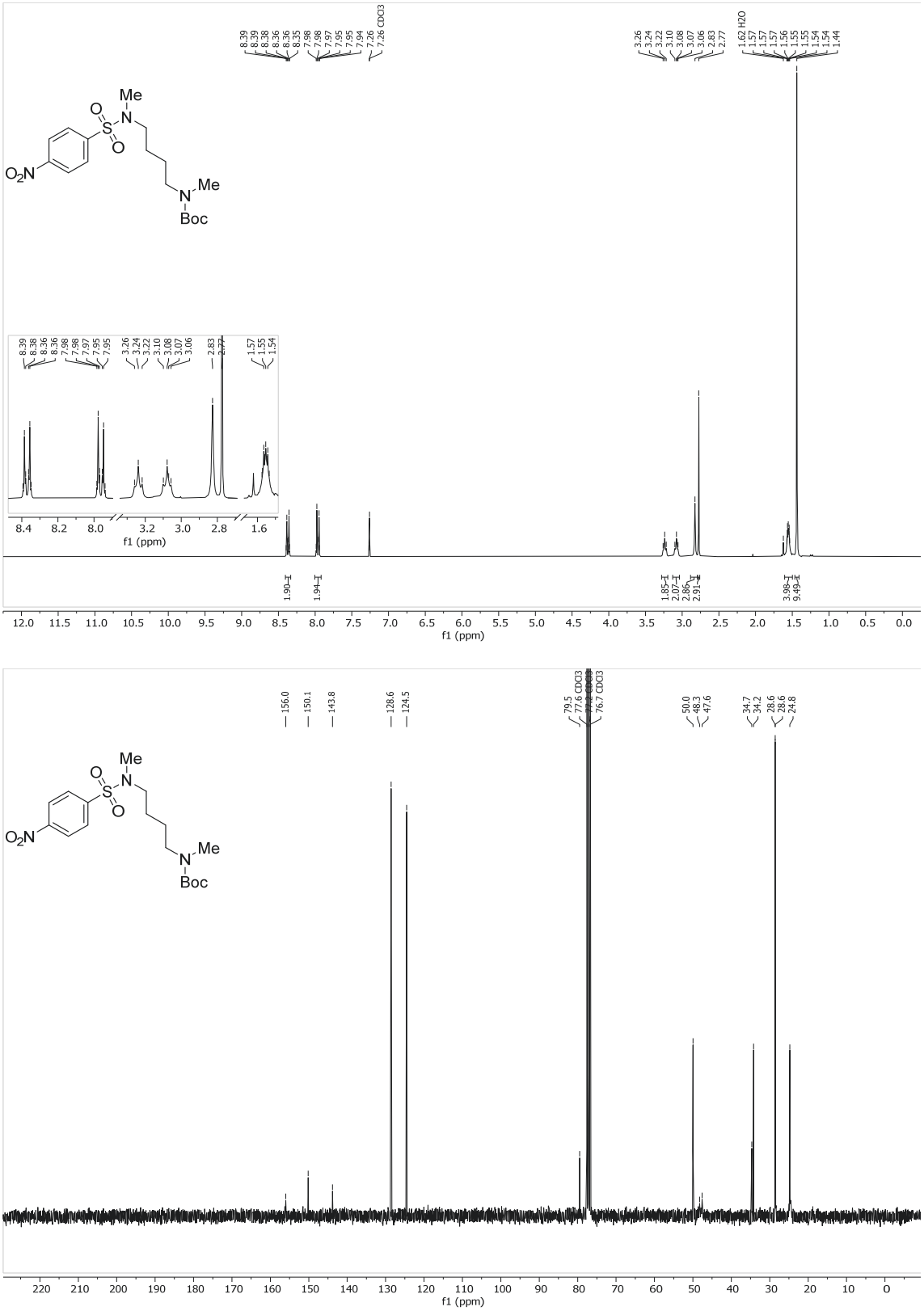


Abbildung 5.106. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **206a**.

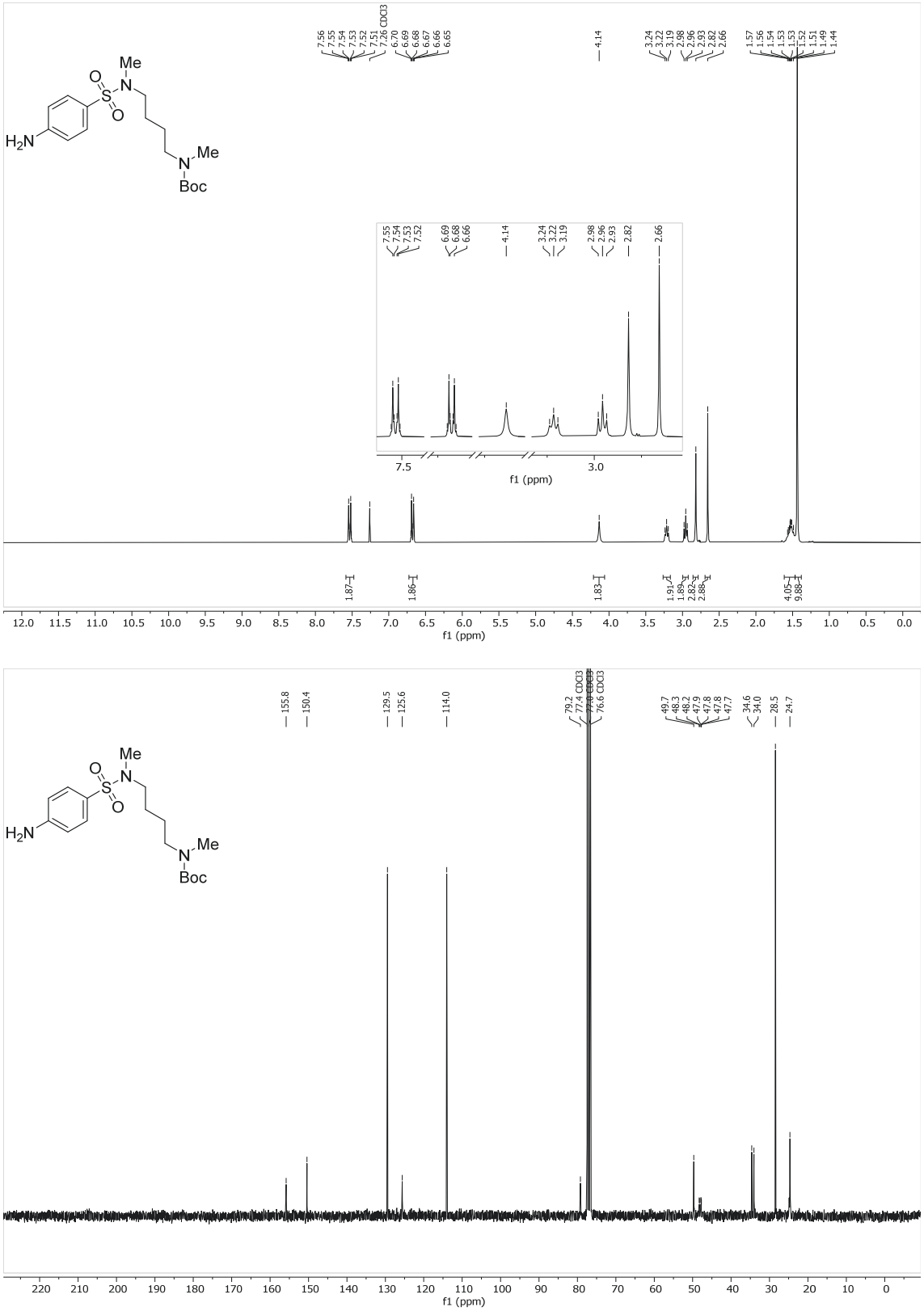


Abbildung 5.107. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **207a**.

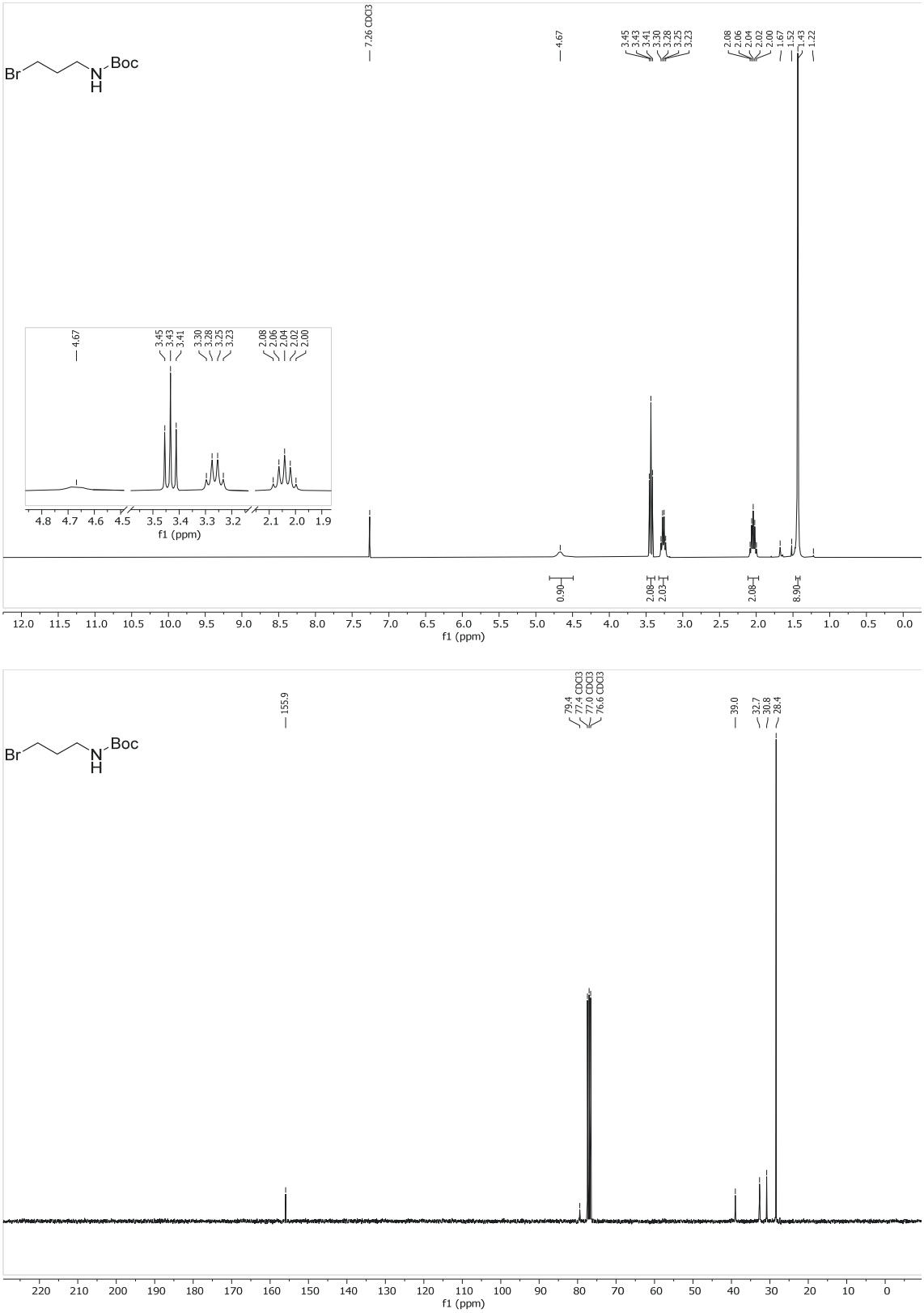


Abbildung 5.108. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **204**.

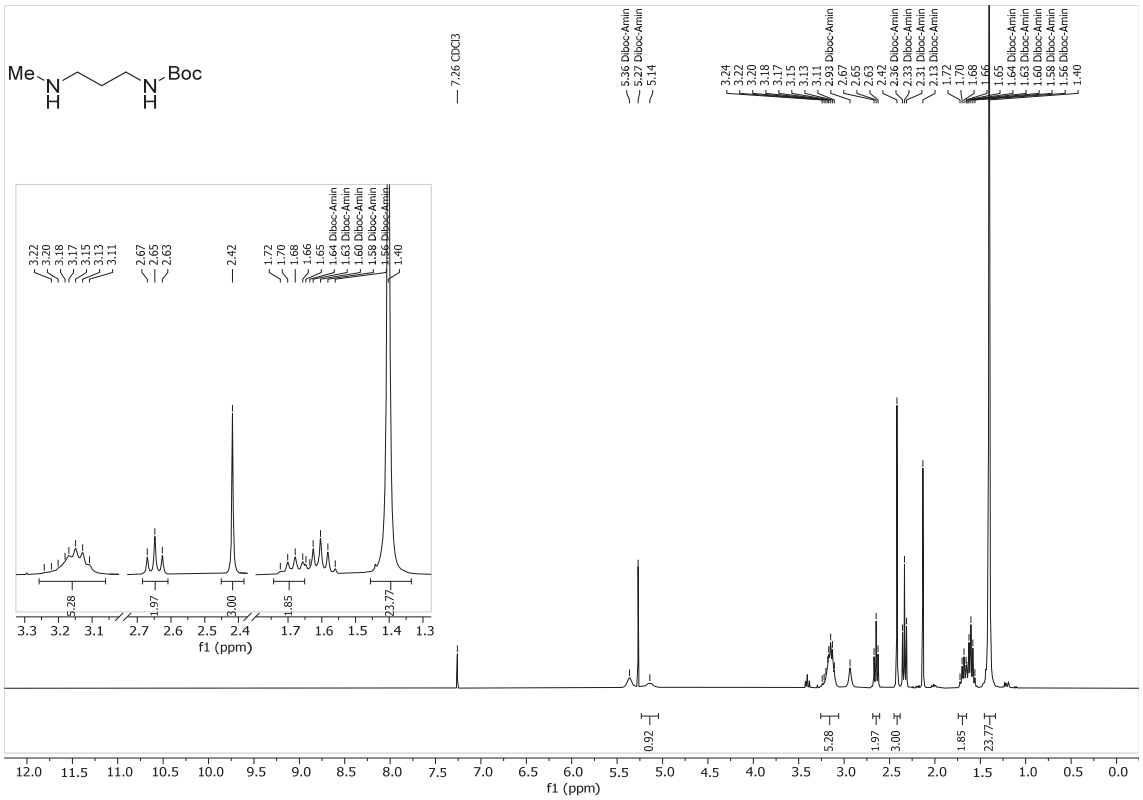


Abbildung 5.109. ^{1}H NMR-Spektrum zu **205b**.

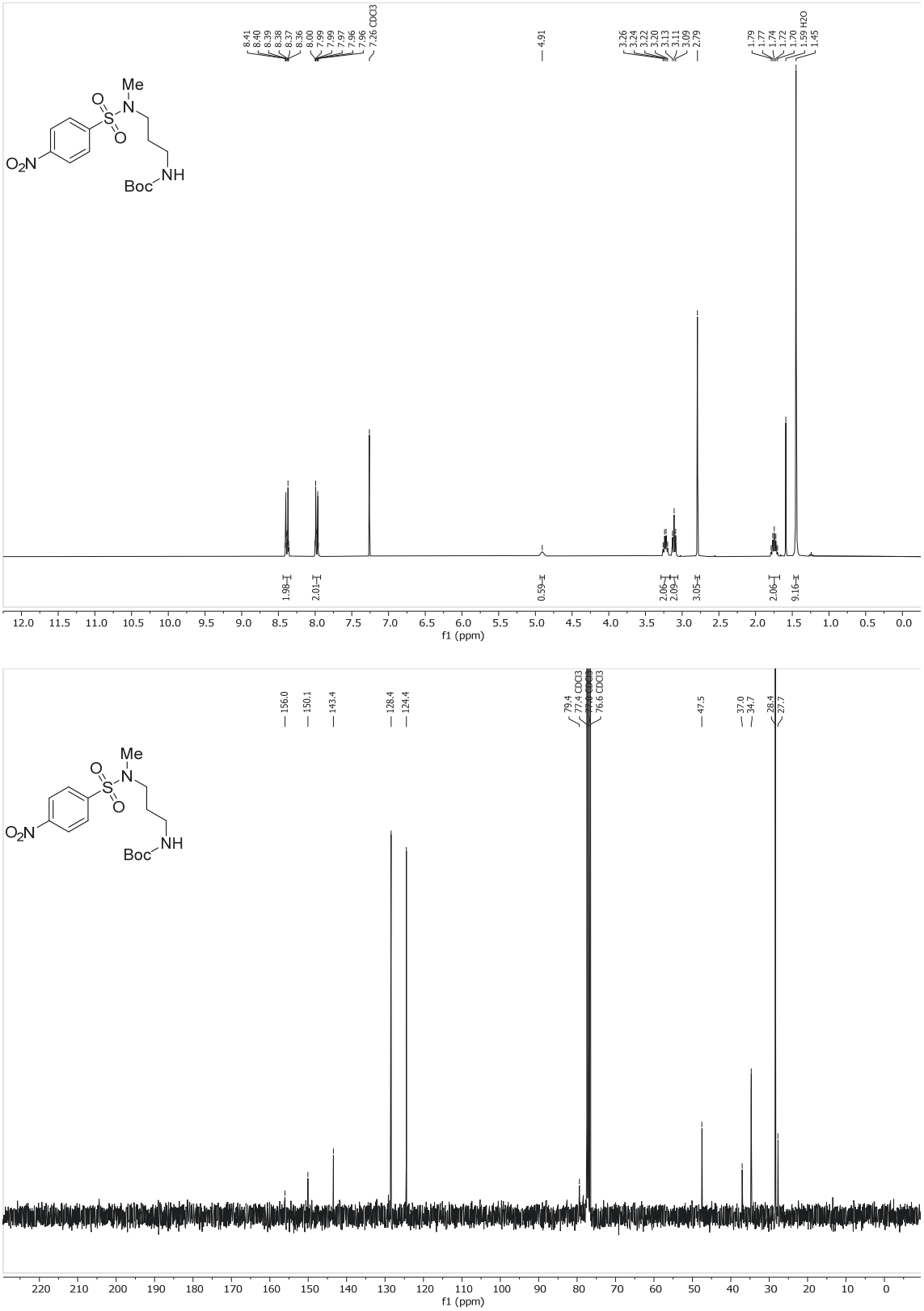


Abbildung 5.110. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **206b**.

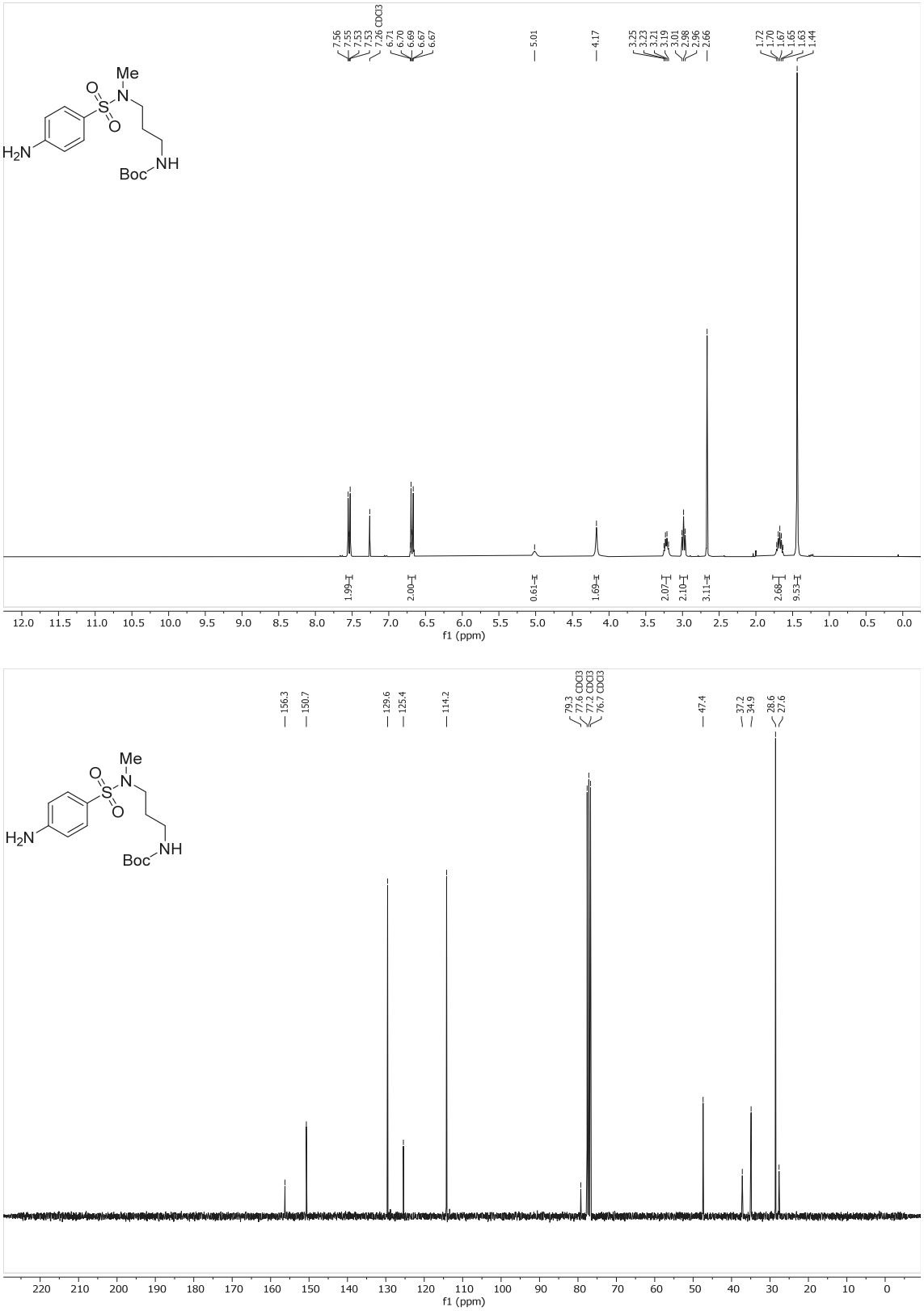


Abbildung 5.111. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **207b**.

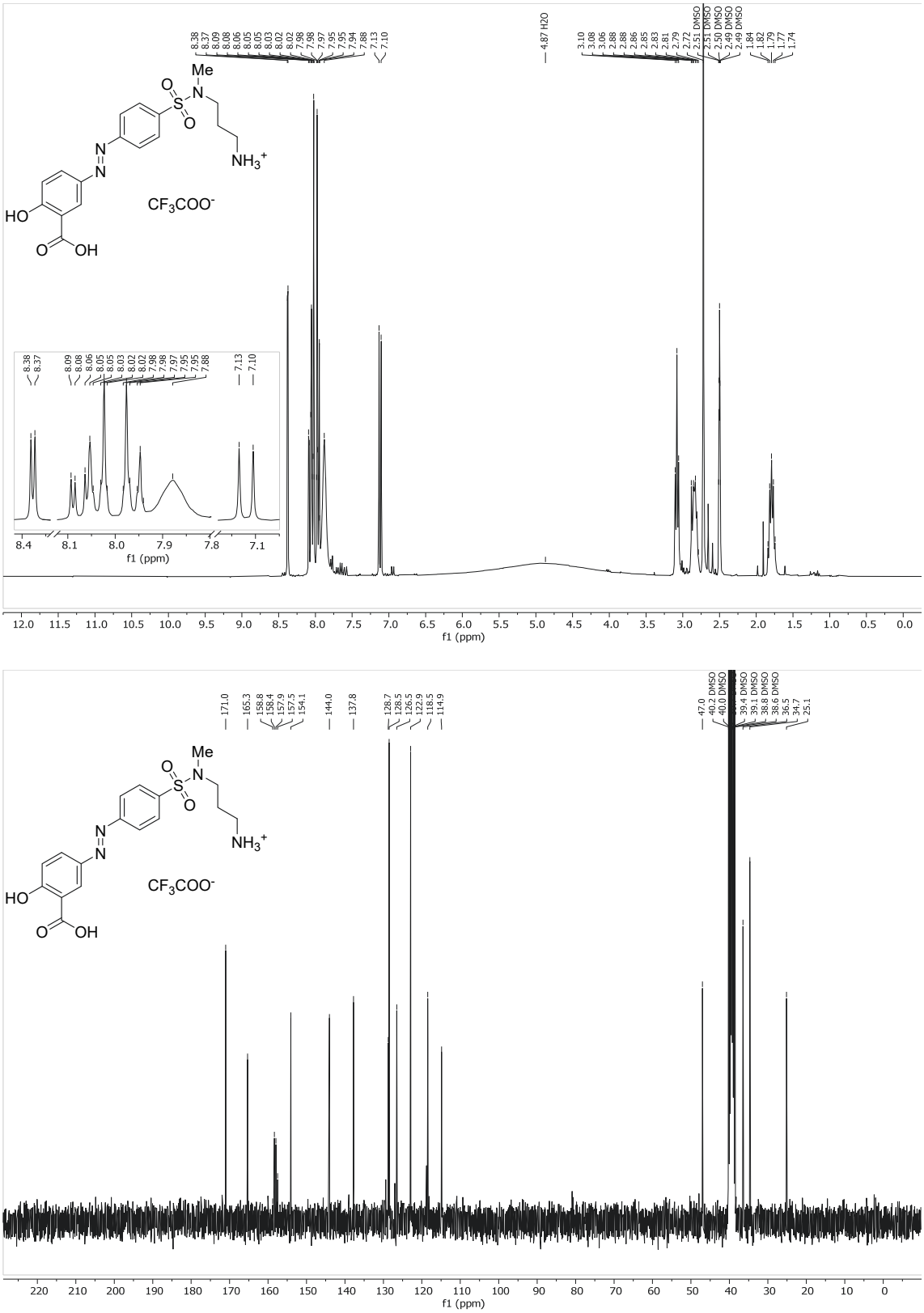


Abbildung 5.112. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **185d**.

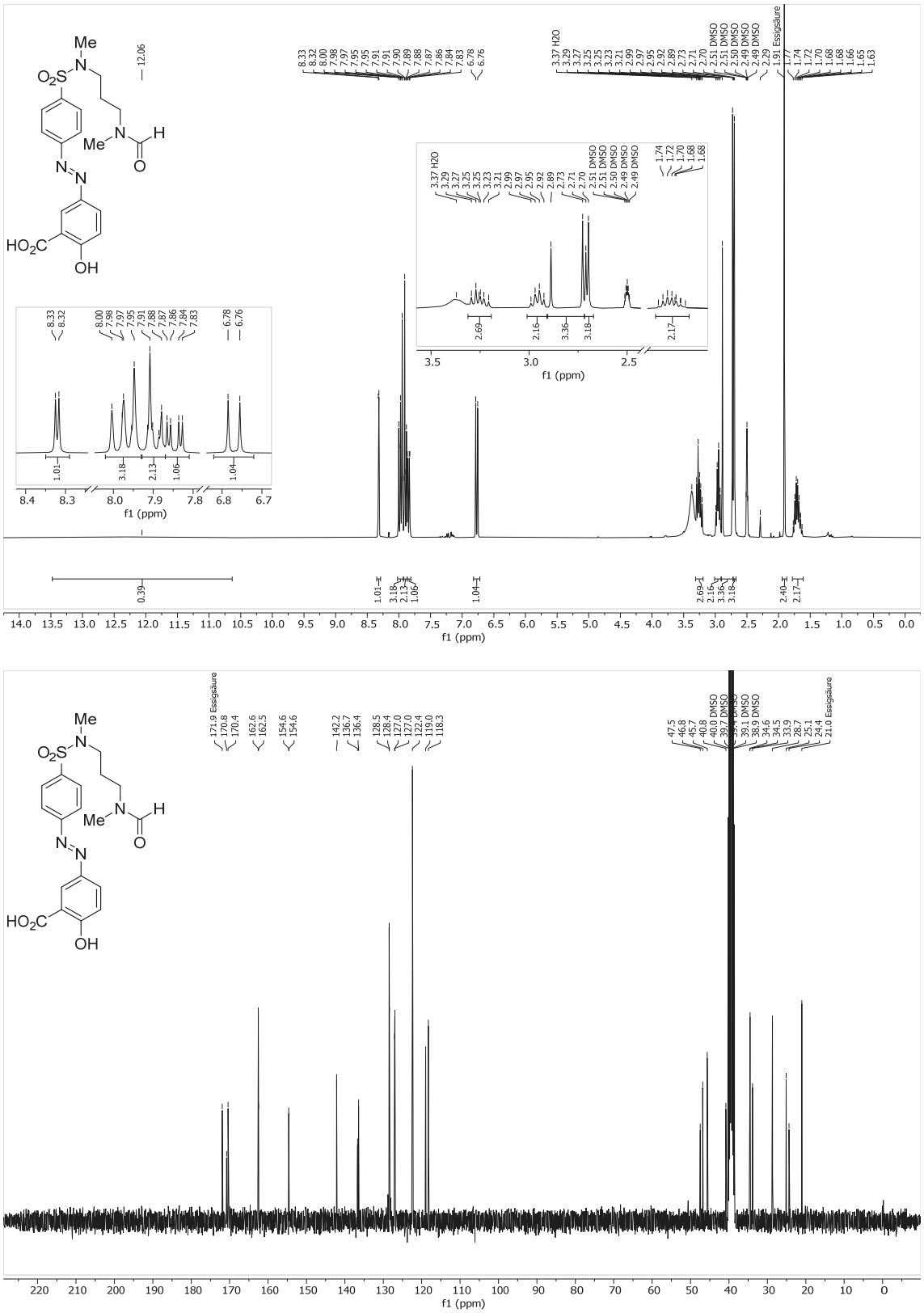


Abbildung 5.113. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **197**.

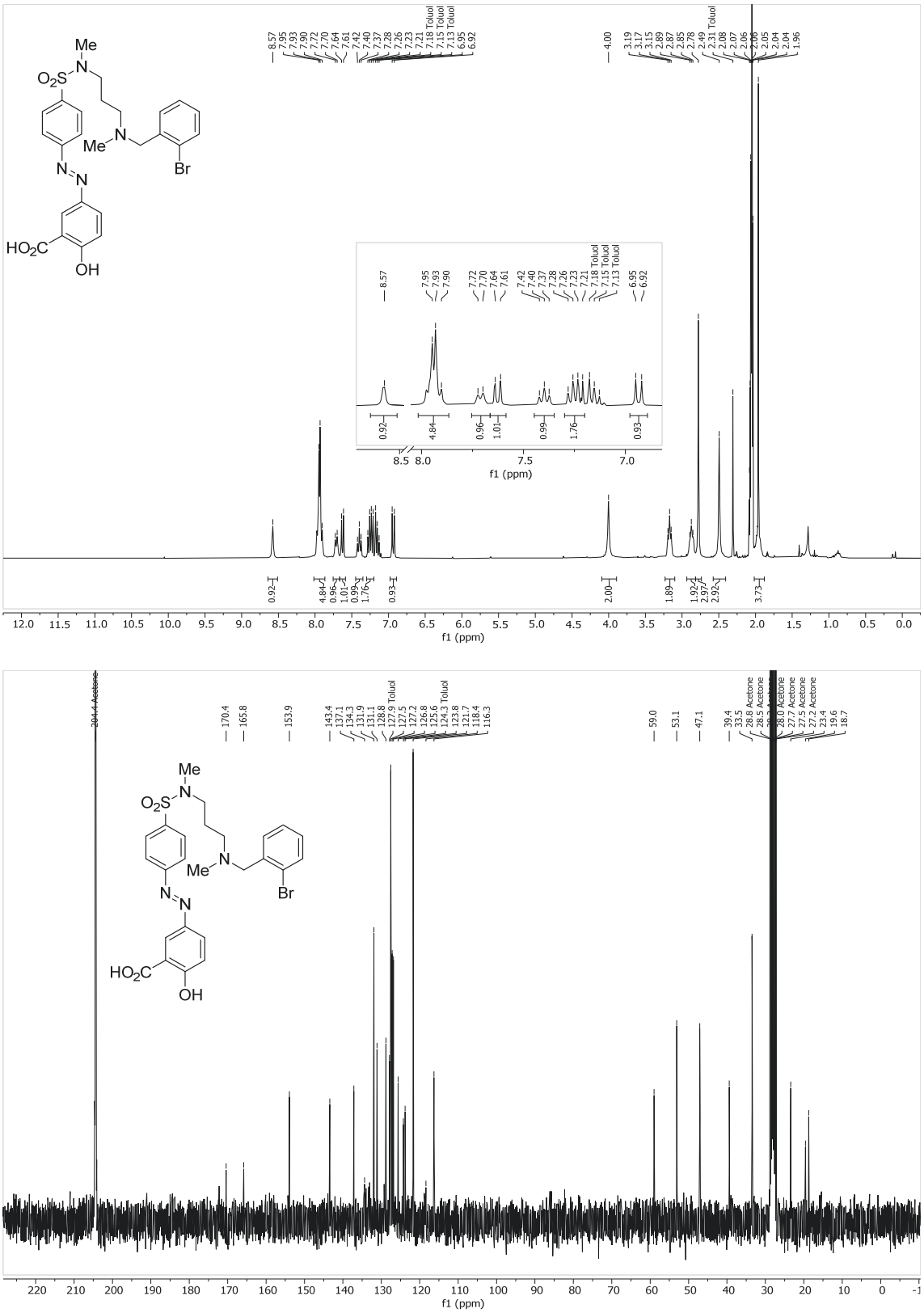


Abbildung 5.114. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **199**.

5.5.3 Sulfasalazinderivate

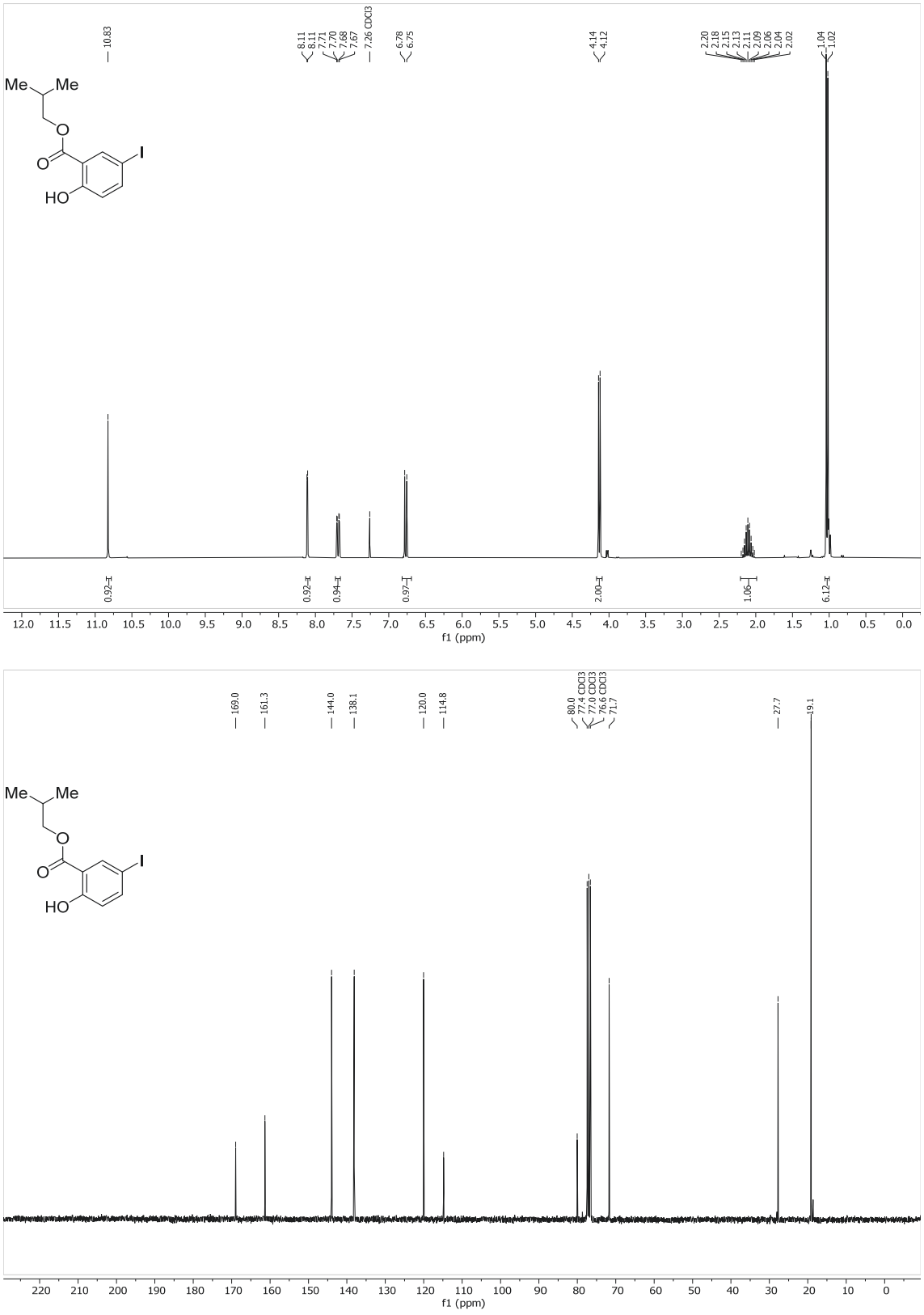


Abbildung 5.115. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **213**.

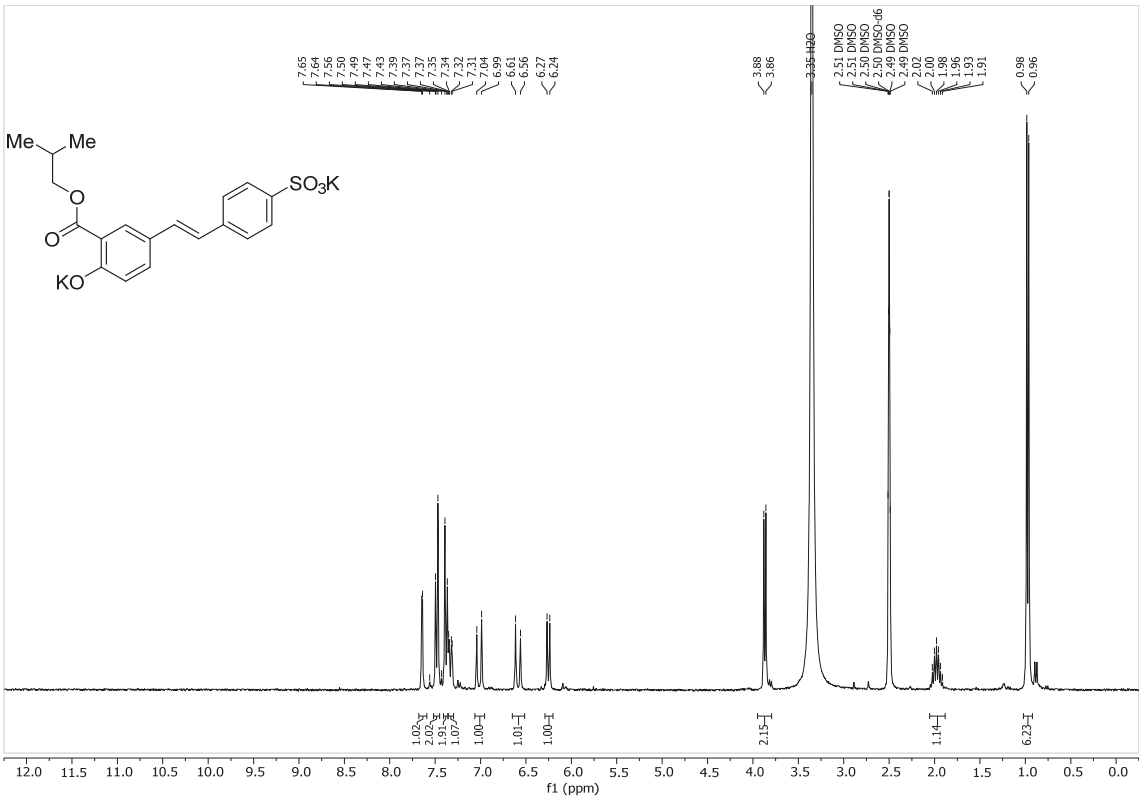


Abbildung 5.116. ^{1}H-Spektrum zu **214**.

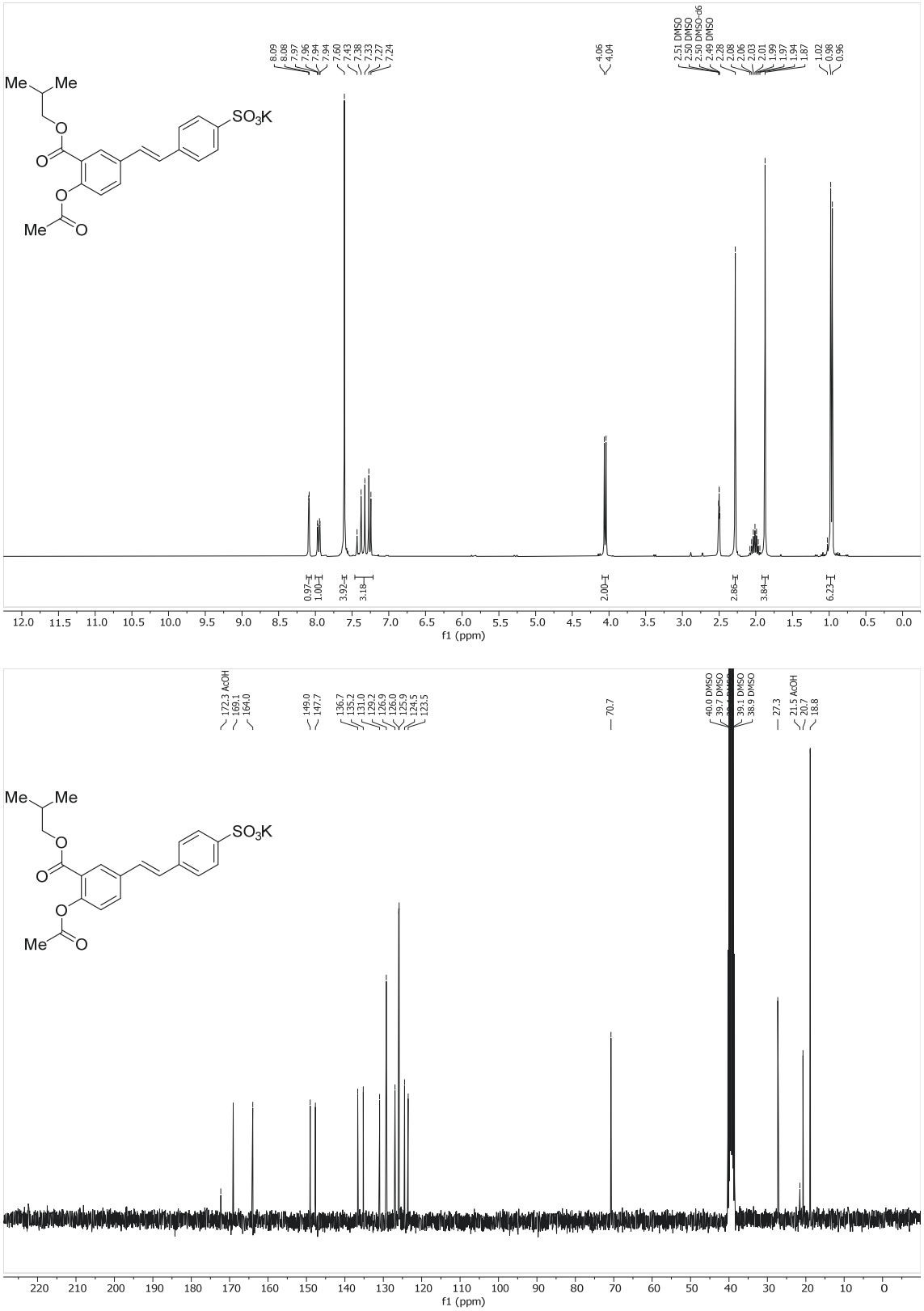


Abbildung 5.117. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **215**.

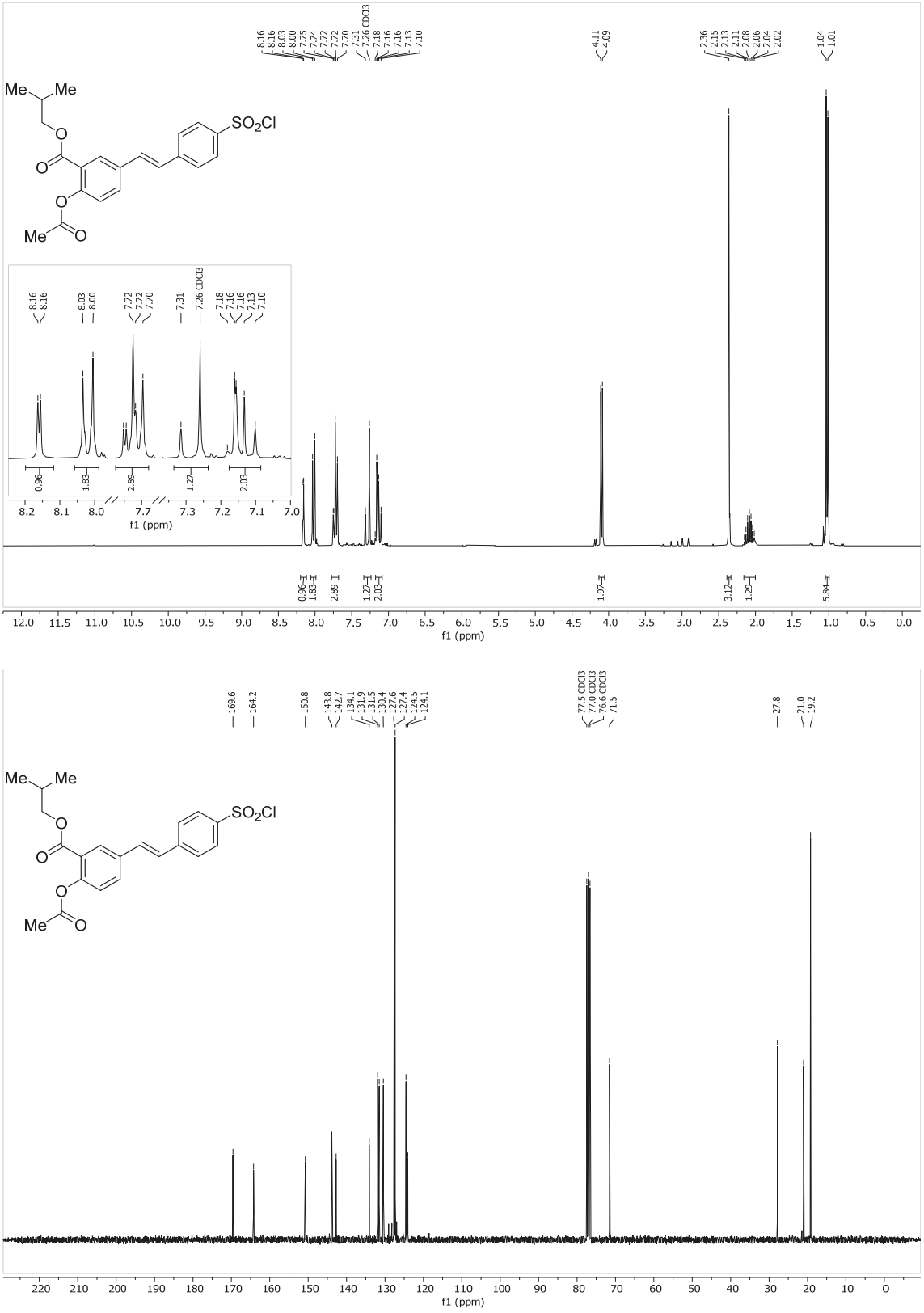
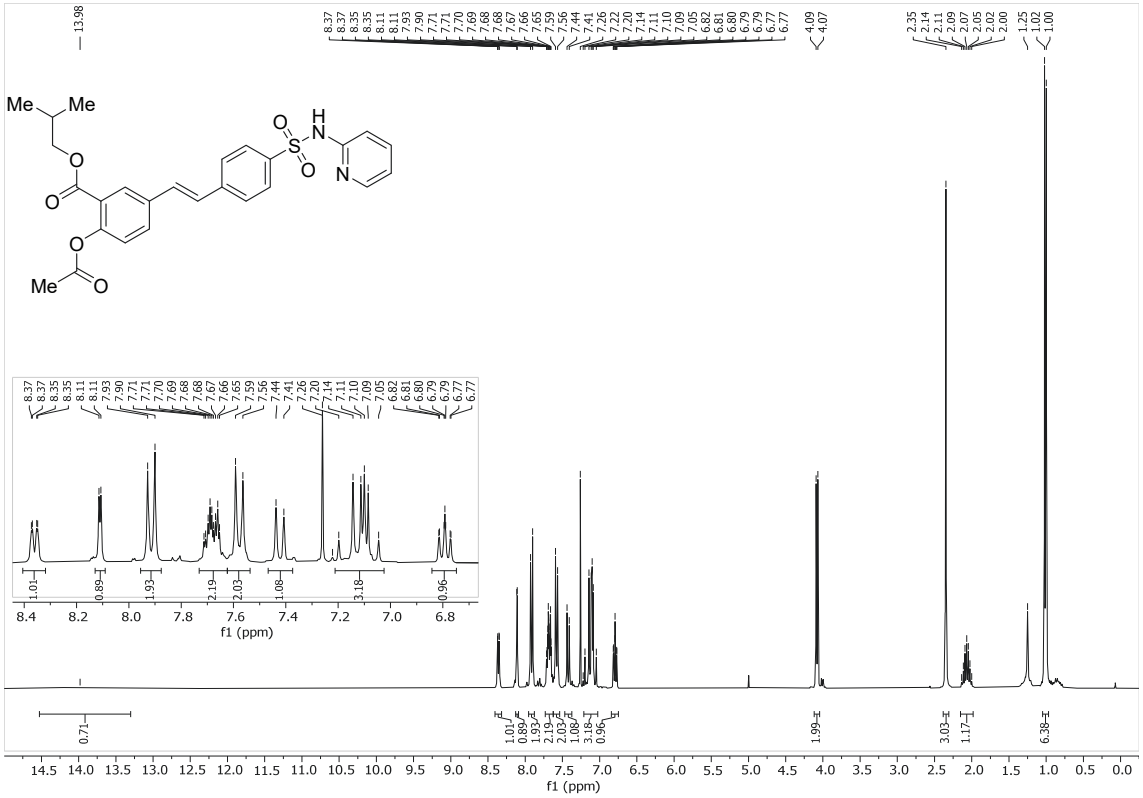


Abbildung 5.118. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **216**.



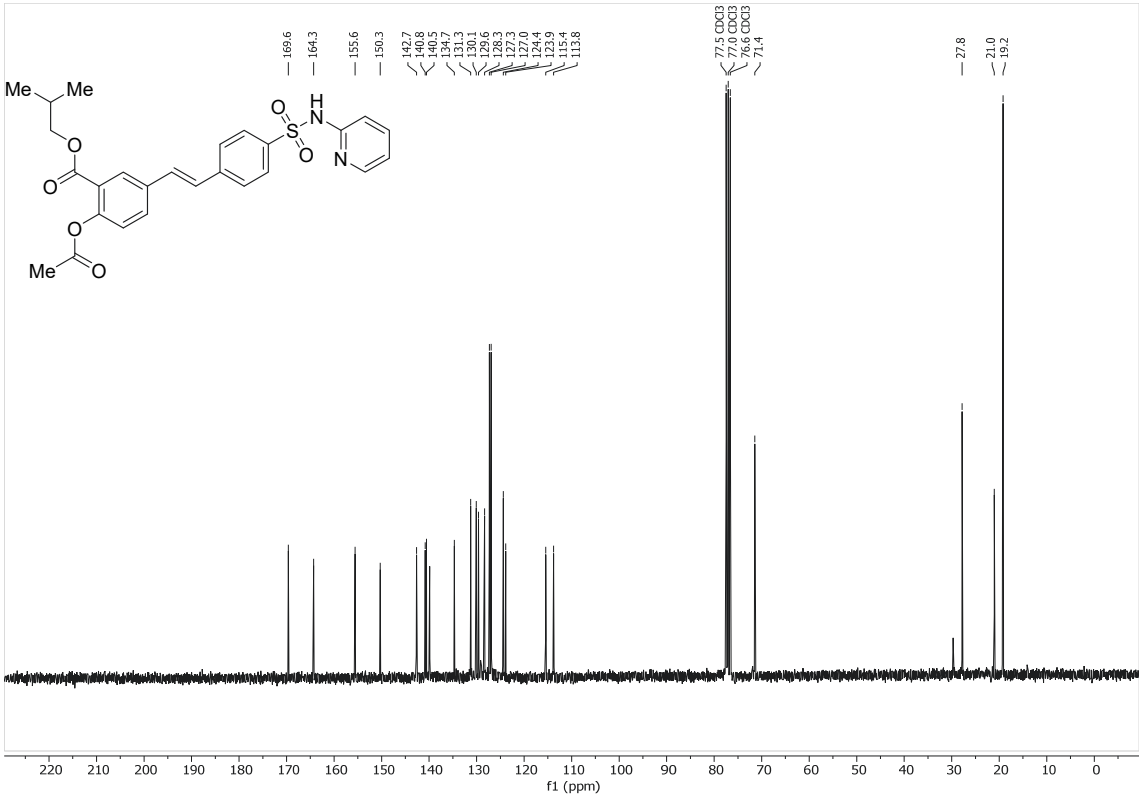


Abbildung 5.119. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **218a**.

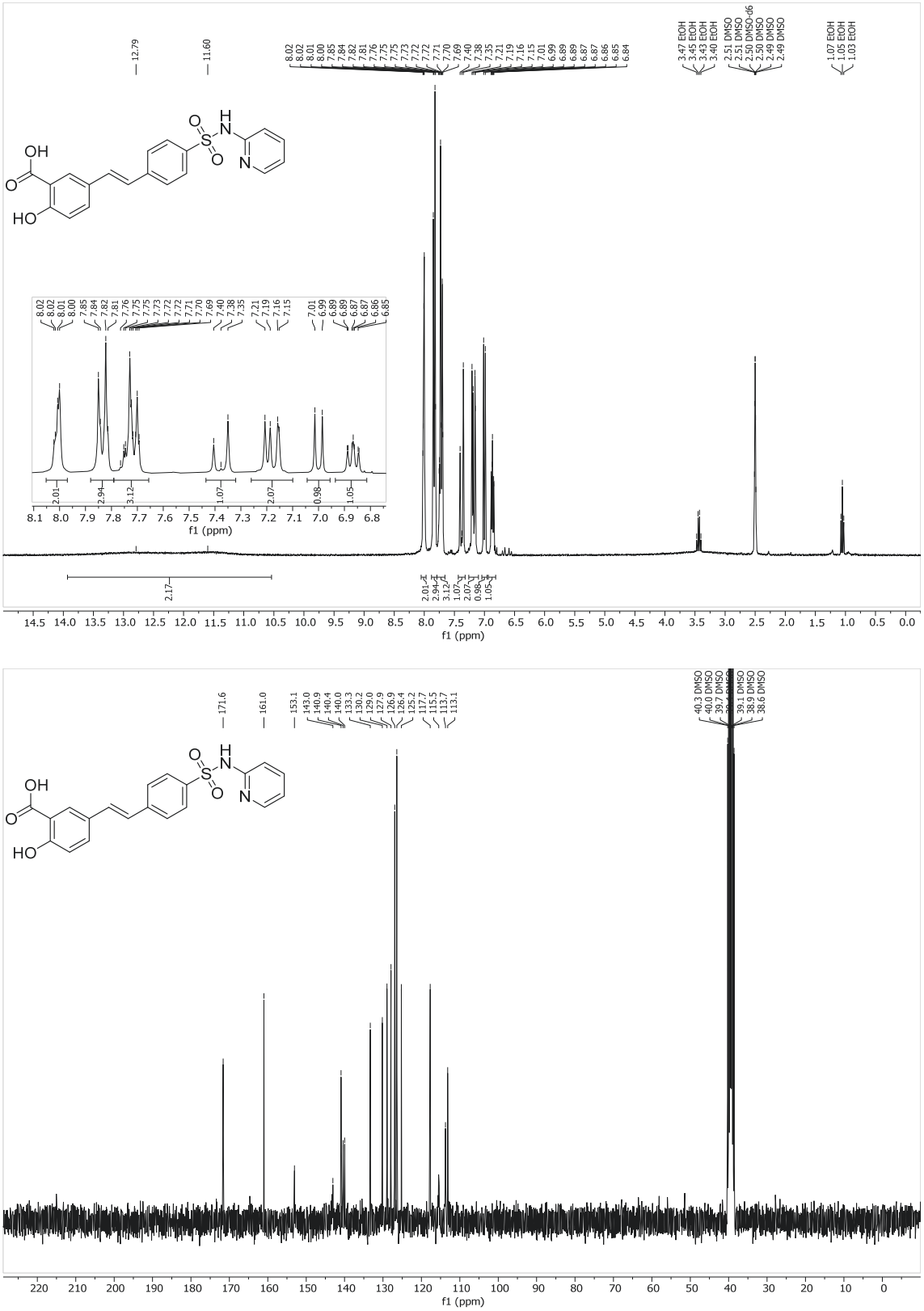


Abbildung 5.120. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **SSA01**.

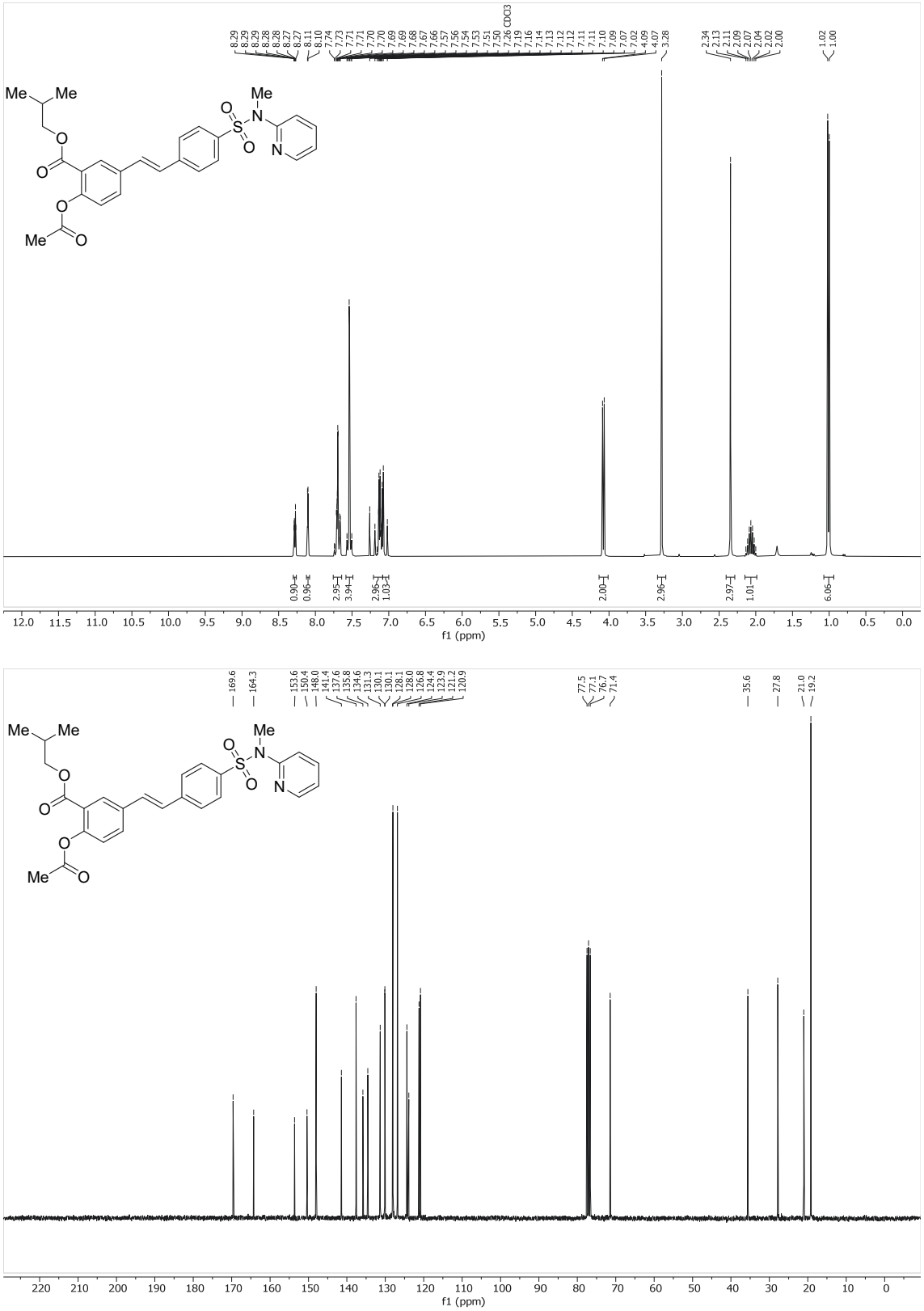


Abbildung 5.121. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **218b**.

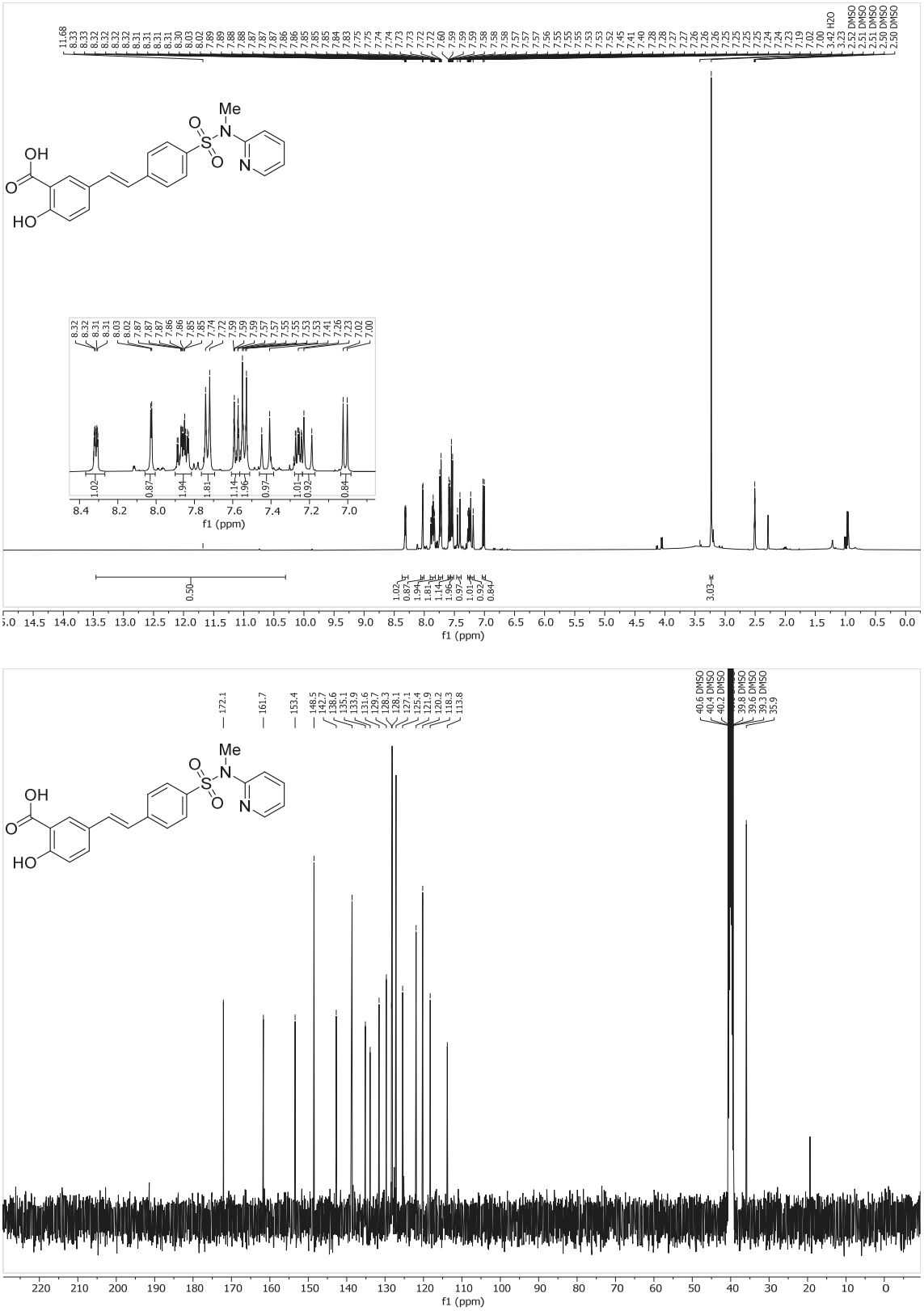


Abbildung 5.122. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **SSA02**.

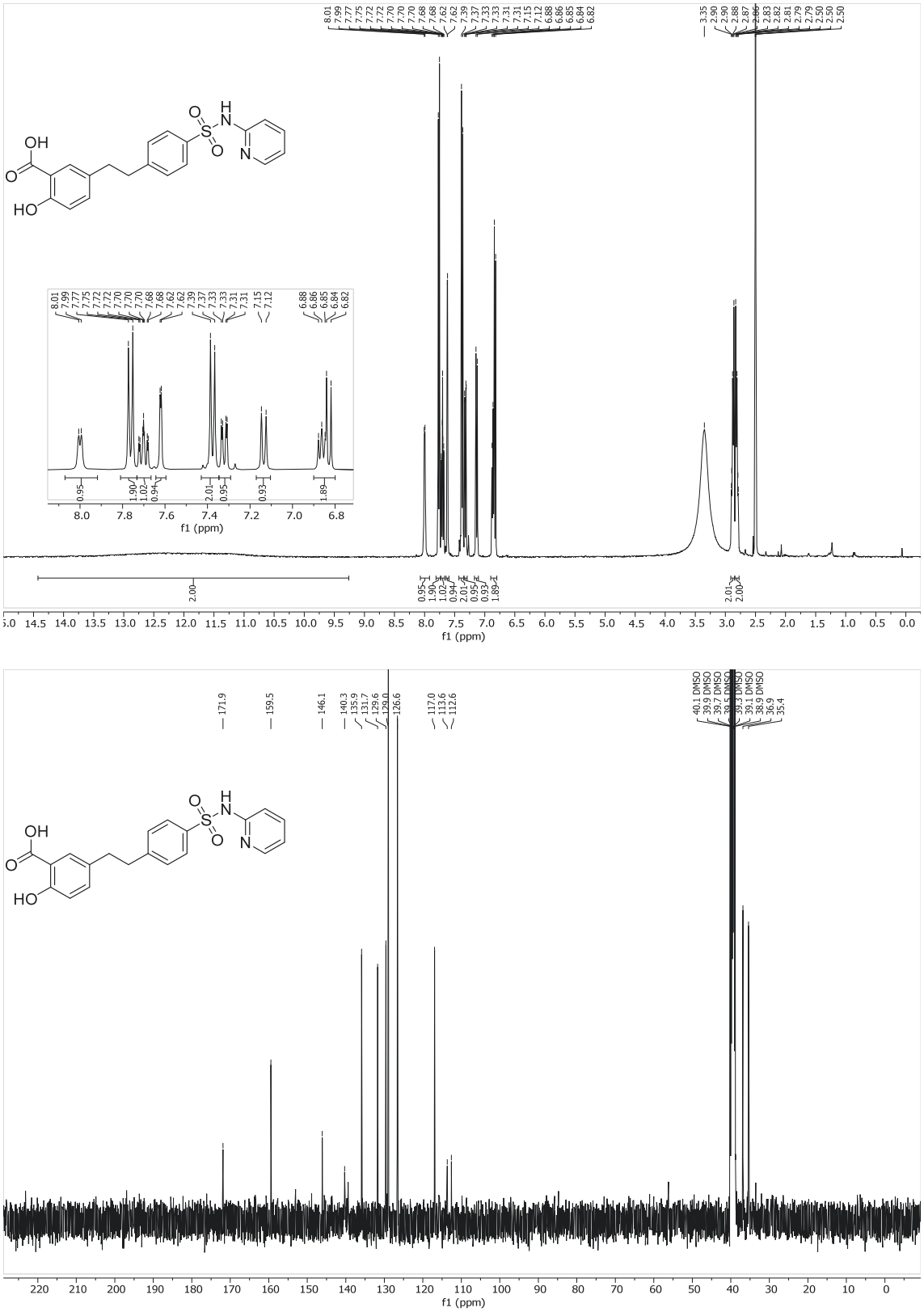


Abbildung 5.123. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **SSA03**.

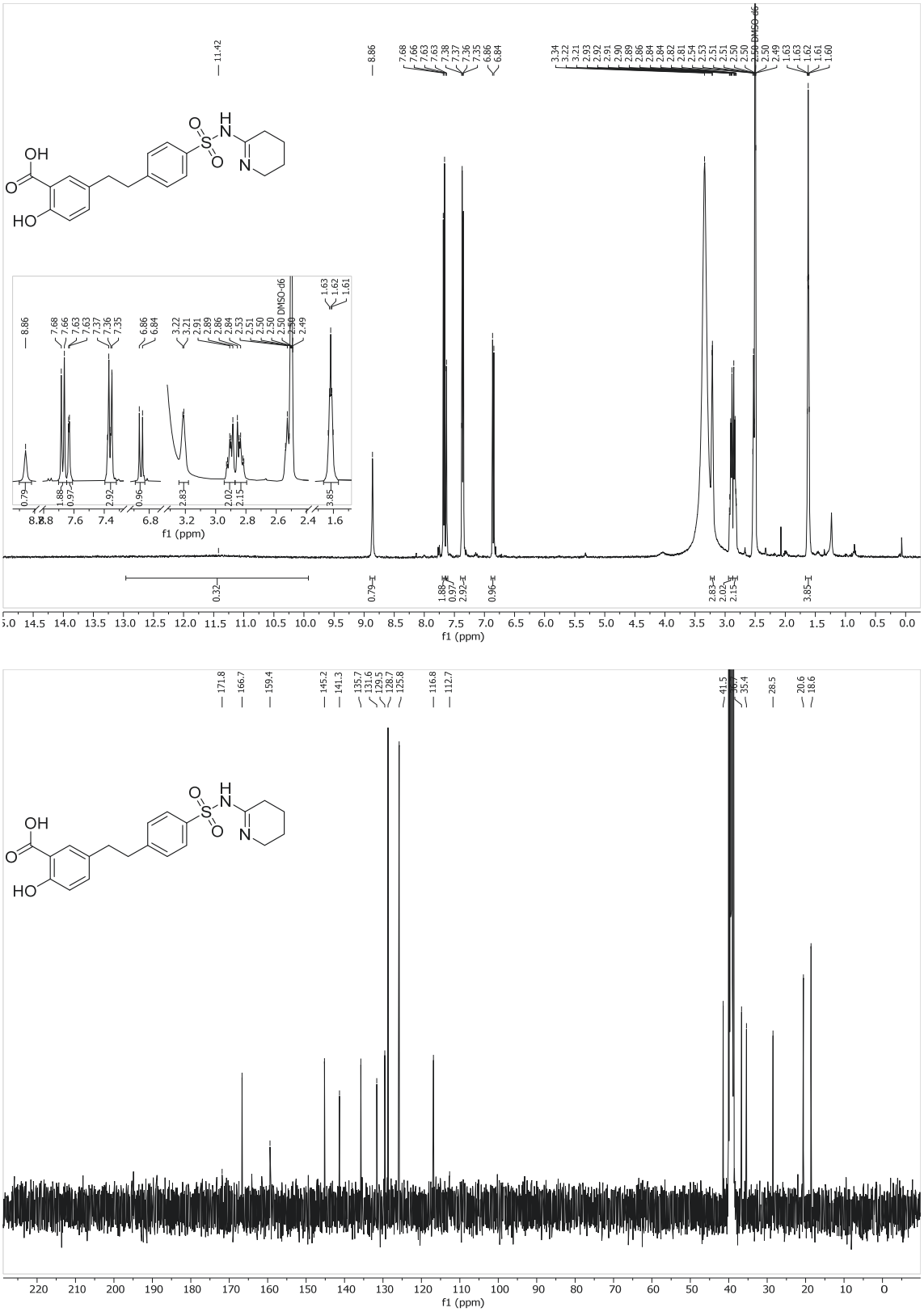


Abbildung 5.124. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **SSA10**.

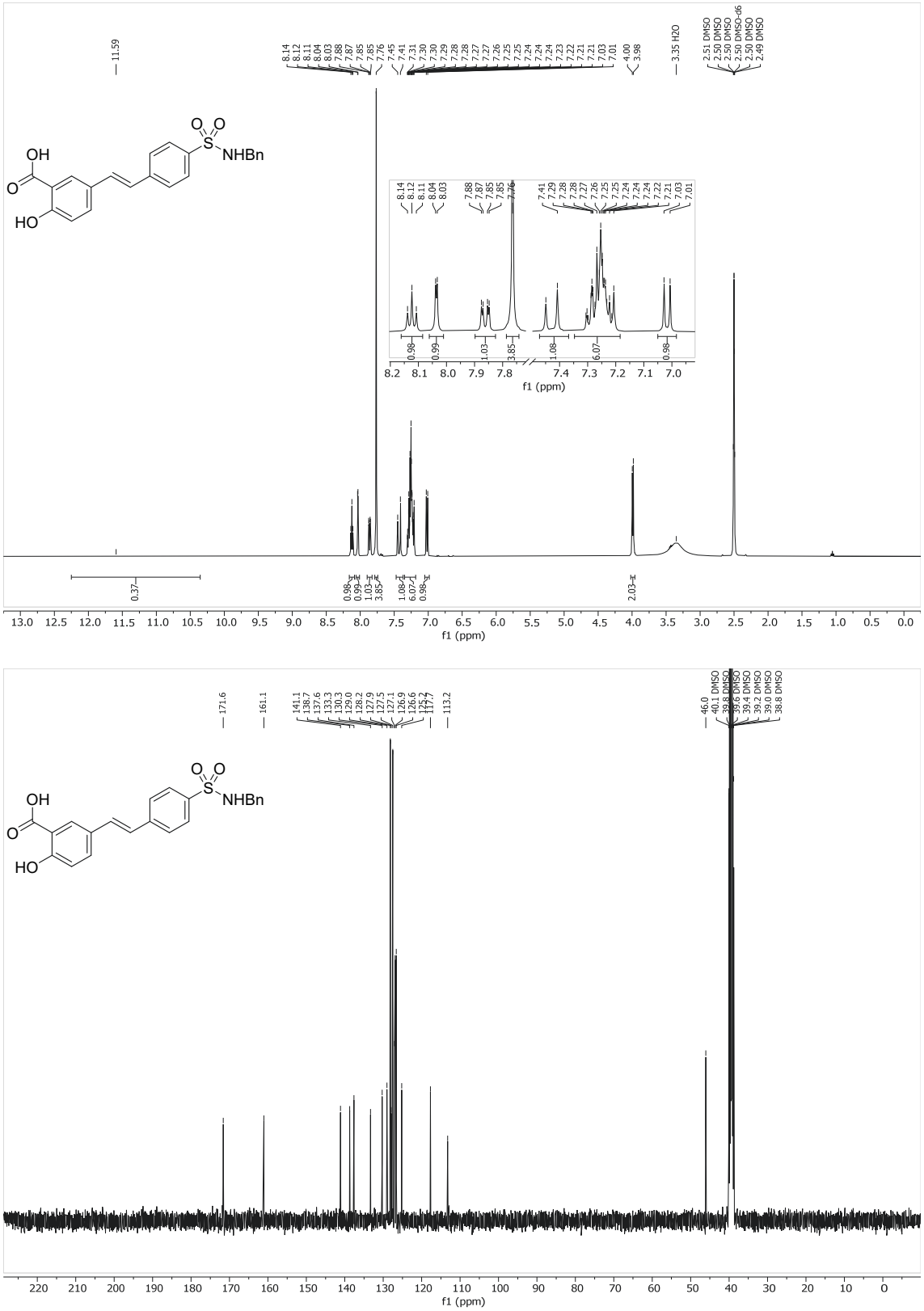


Abbildung 5.125. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **SSA04**.

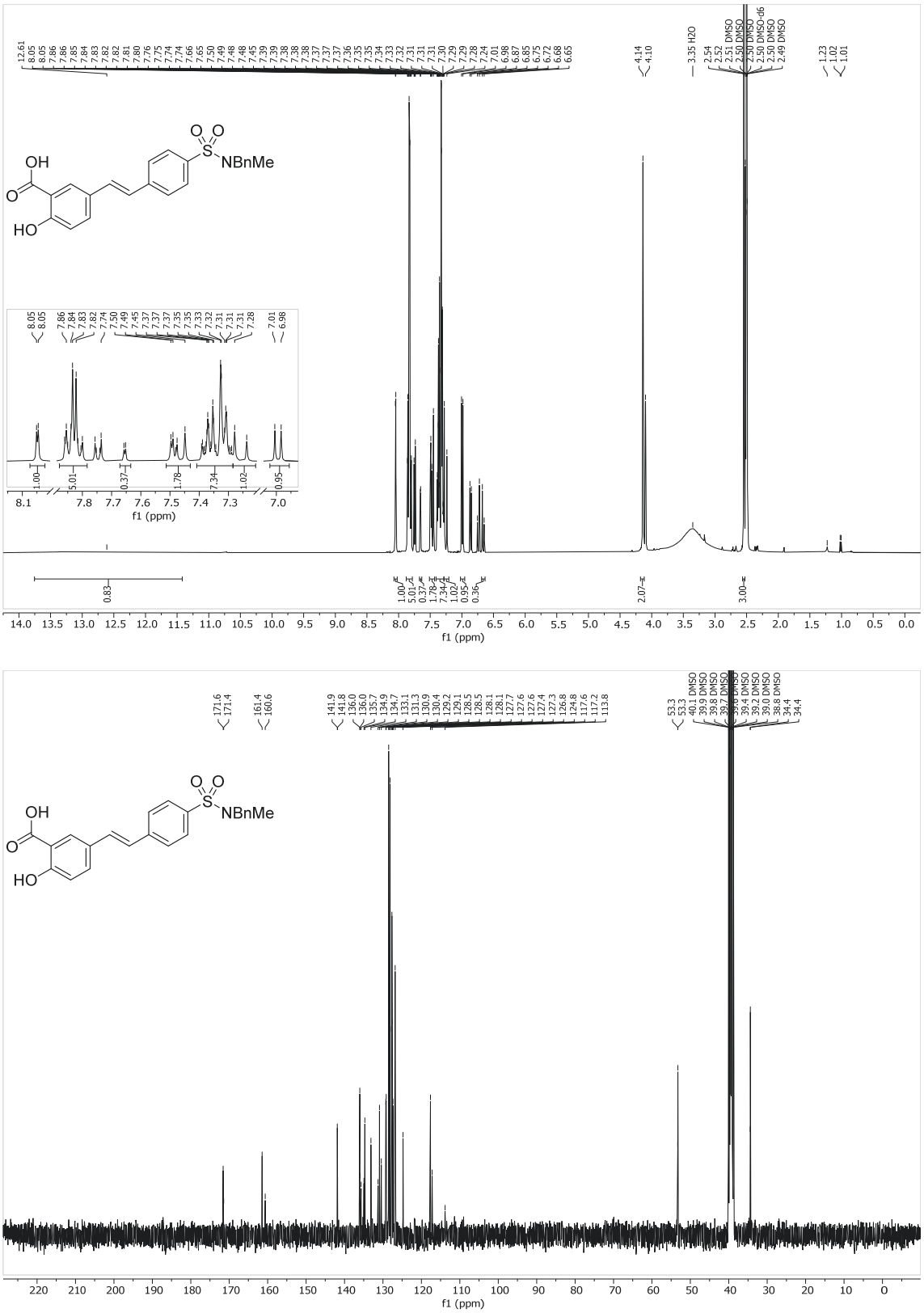


Abbildung 5.126. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **SSA05**.

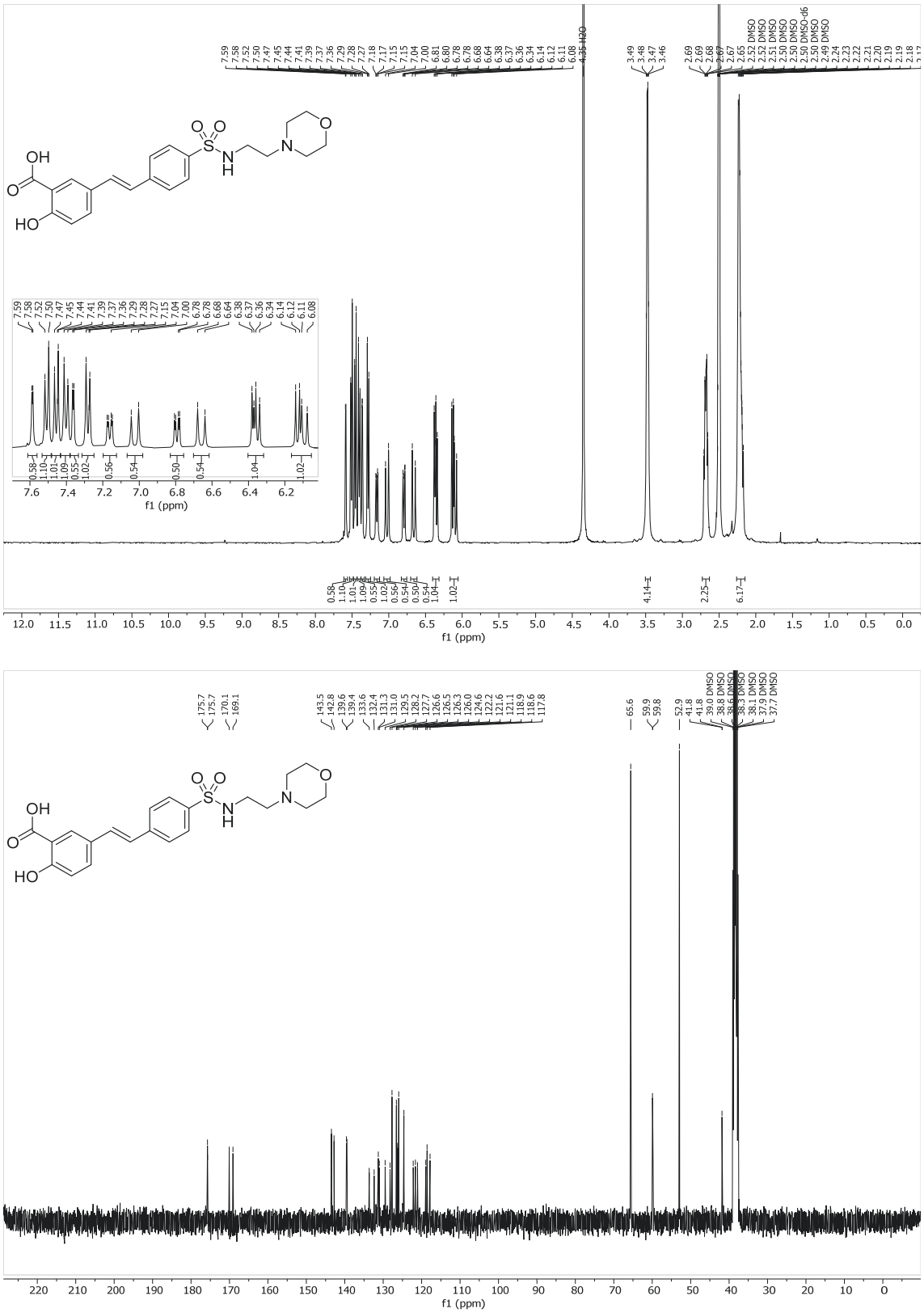


Abbildung 5.127. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **SSA06**.

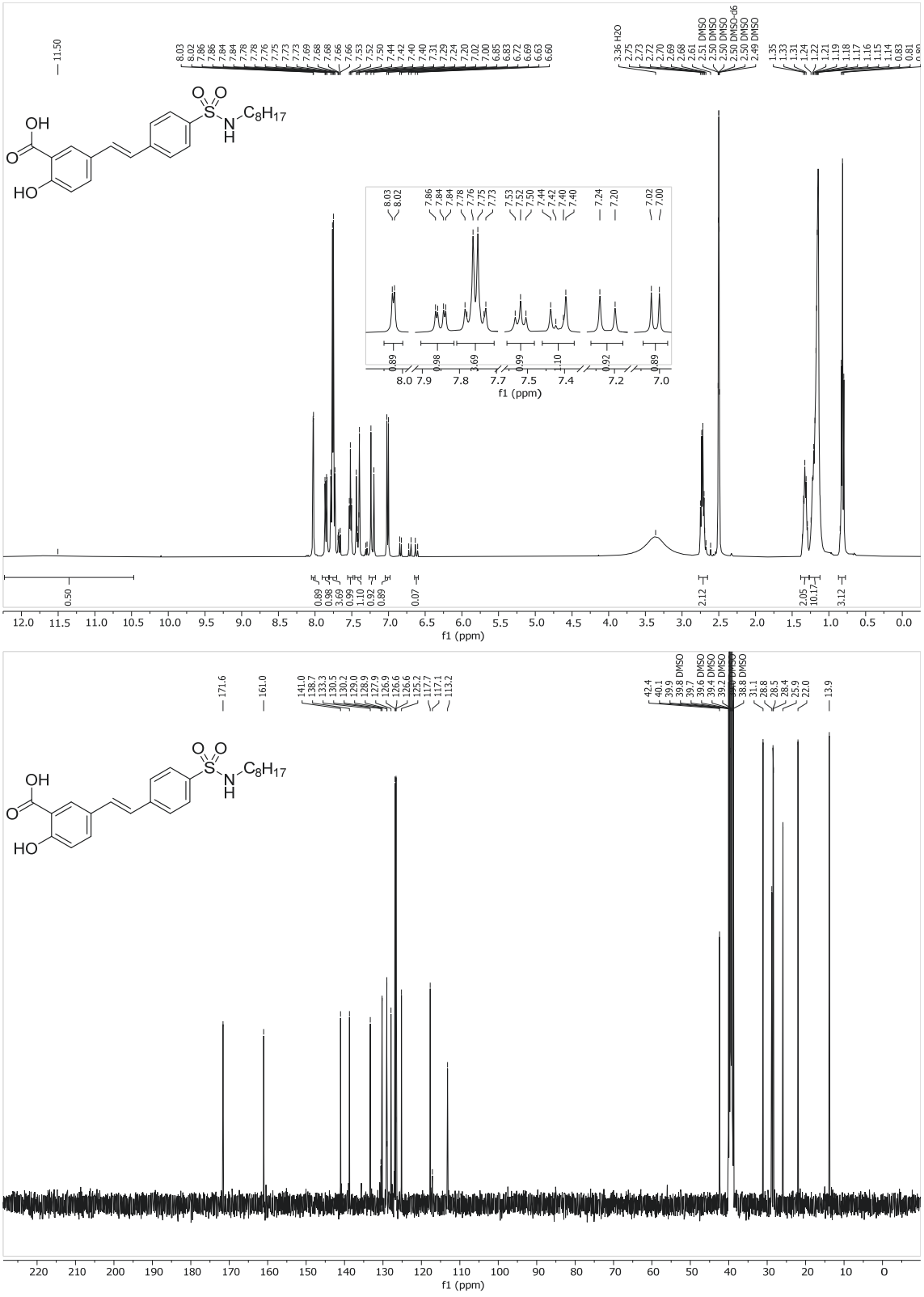


Abbildung 5.128. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **SSA07**.

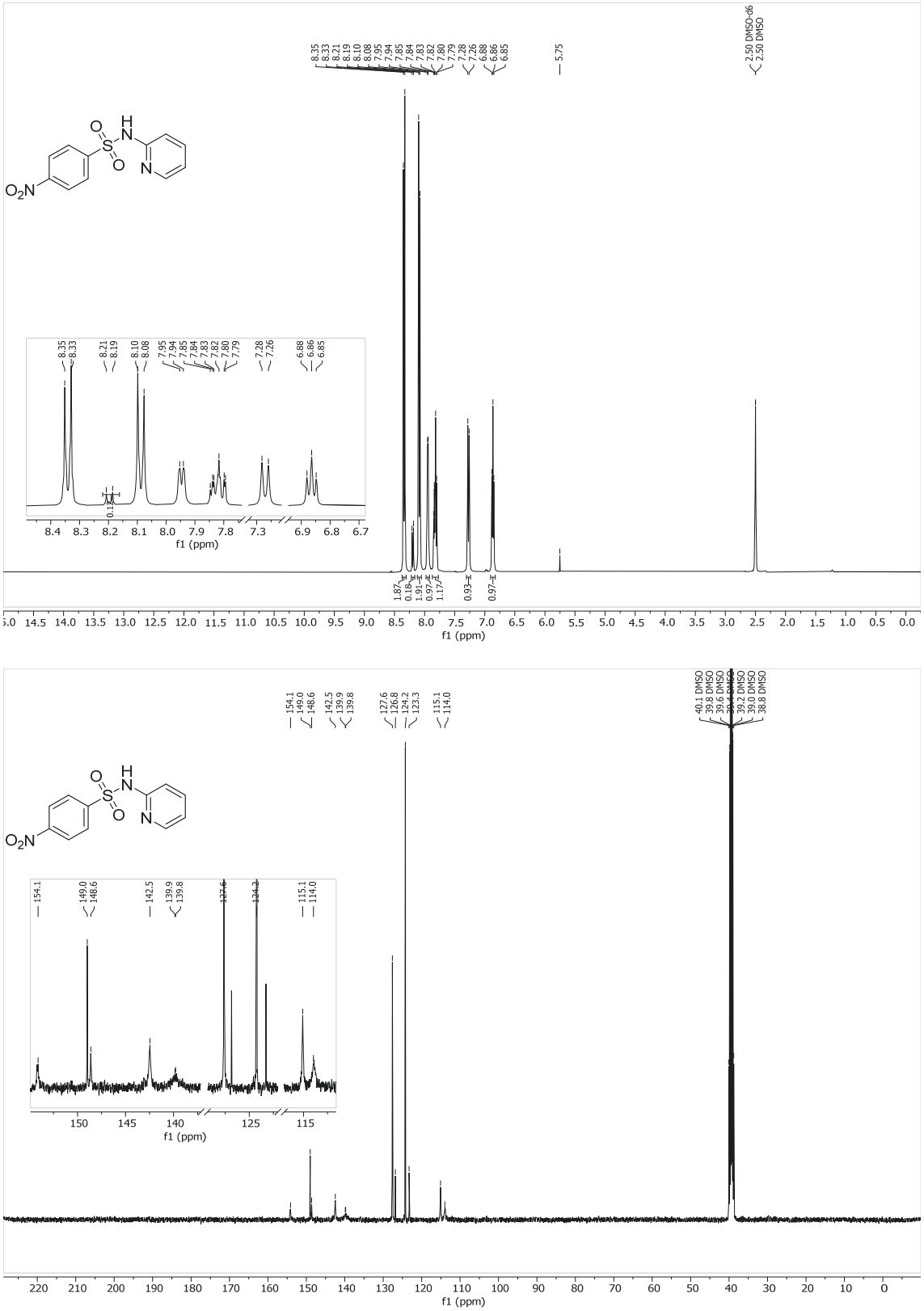
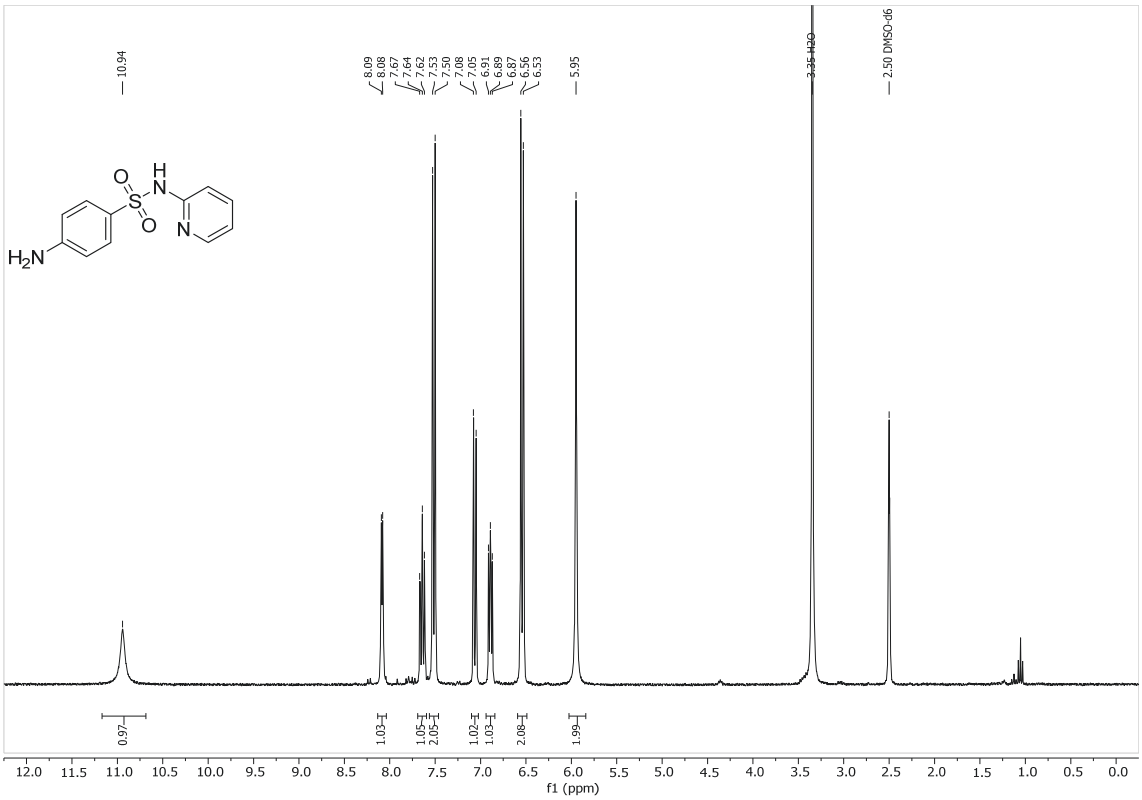


Abbildung 5.129. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **221**.



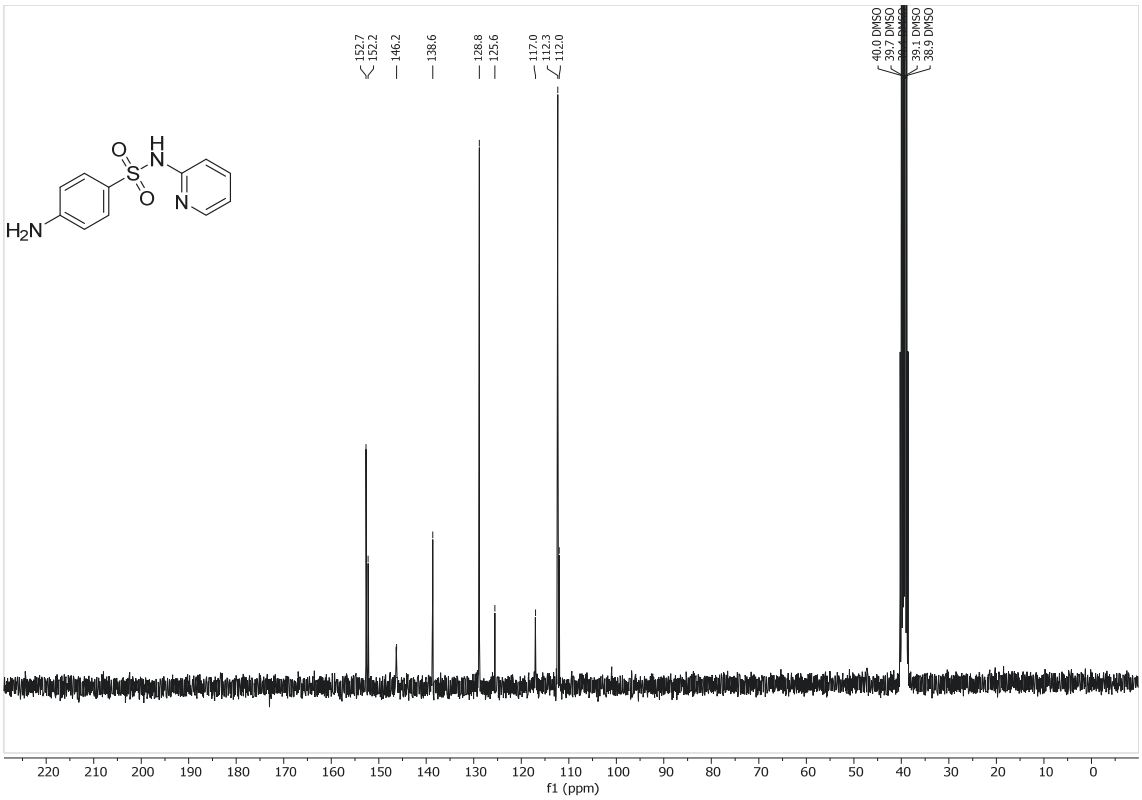


Abbildung 5.130. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **222**.

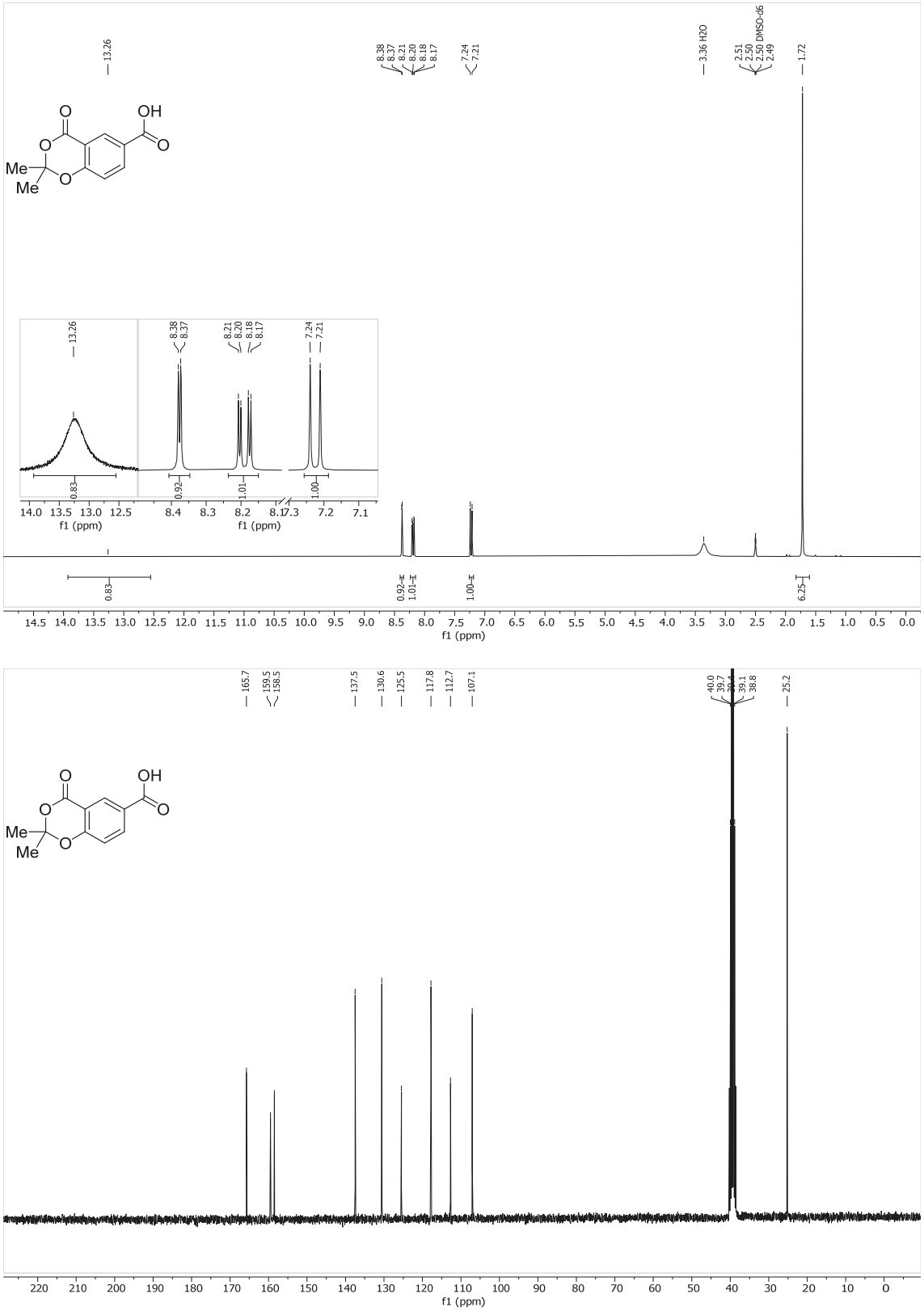


Abbildung 5.131. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **224**.

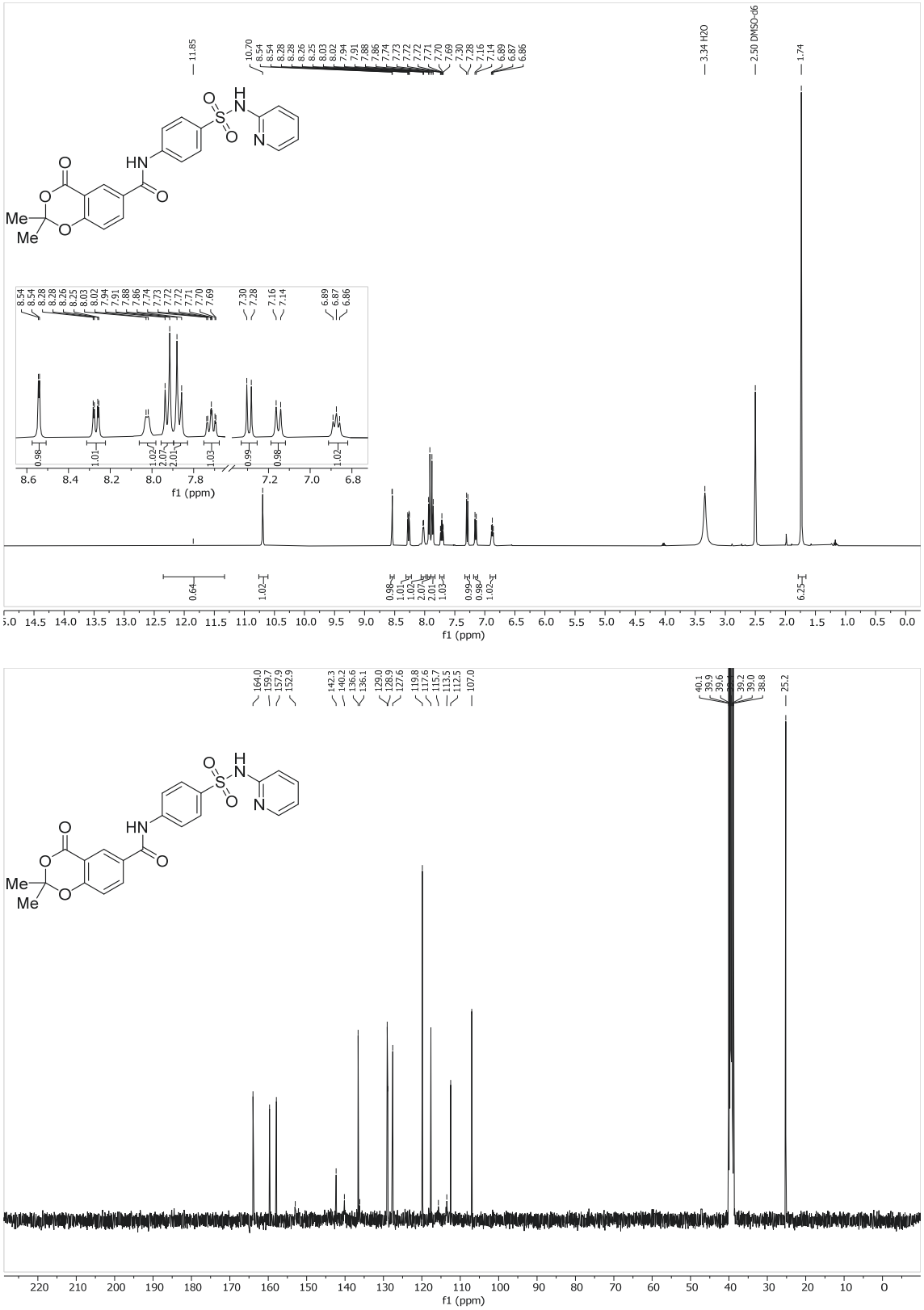


Abbildung 5.132. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **225**.

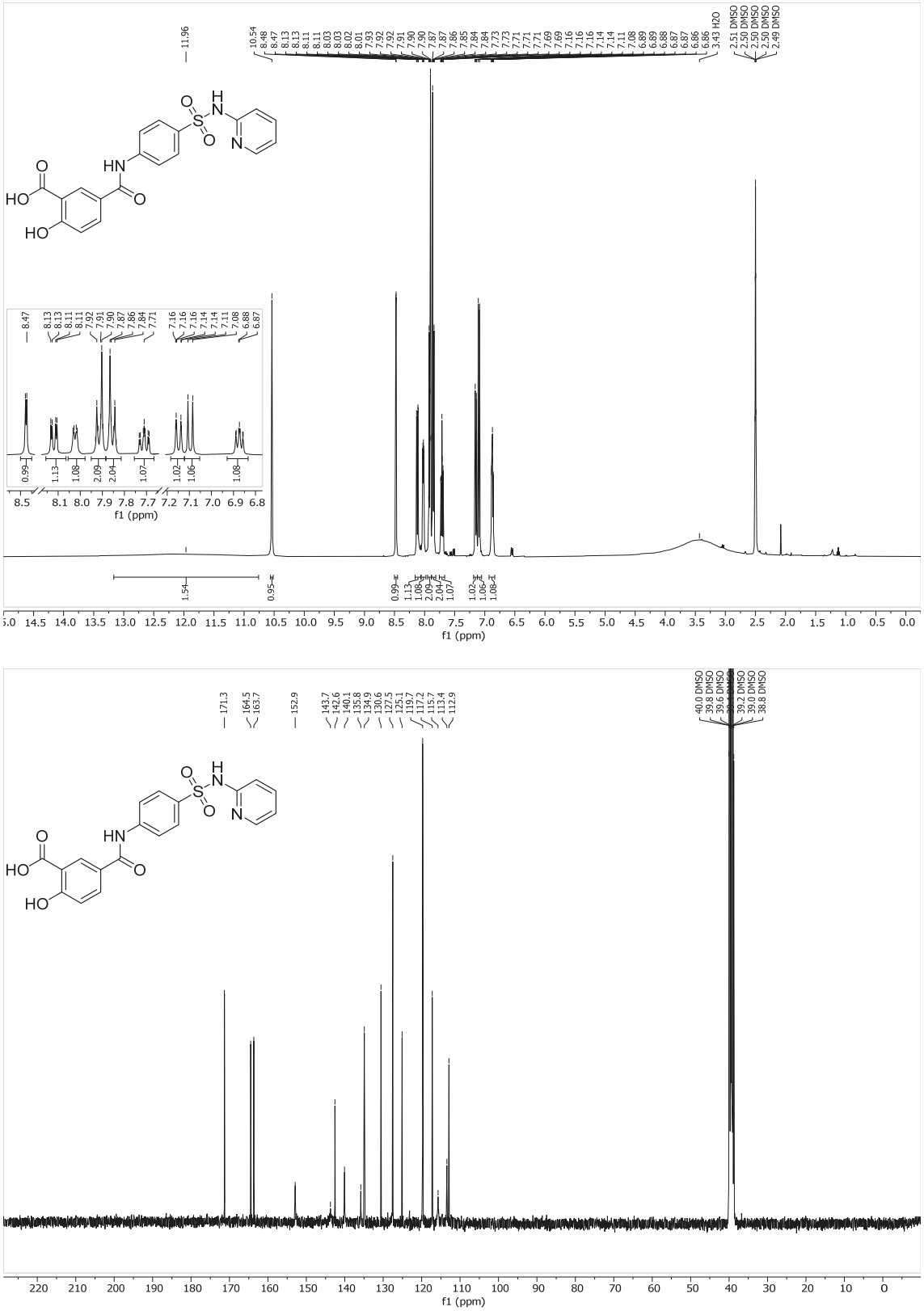


Abbildung 5.133. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **SSA09**.

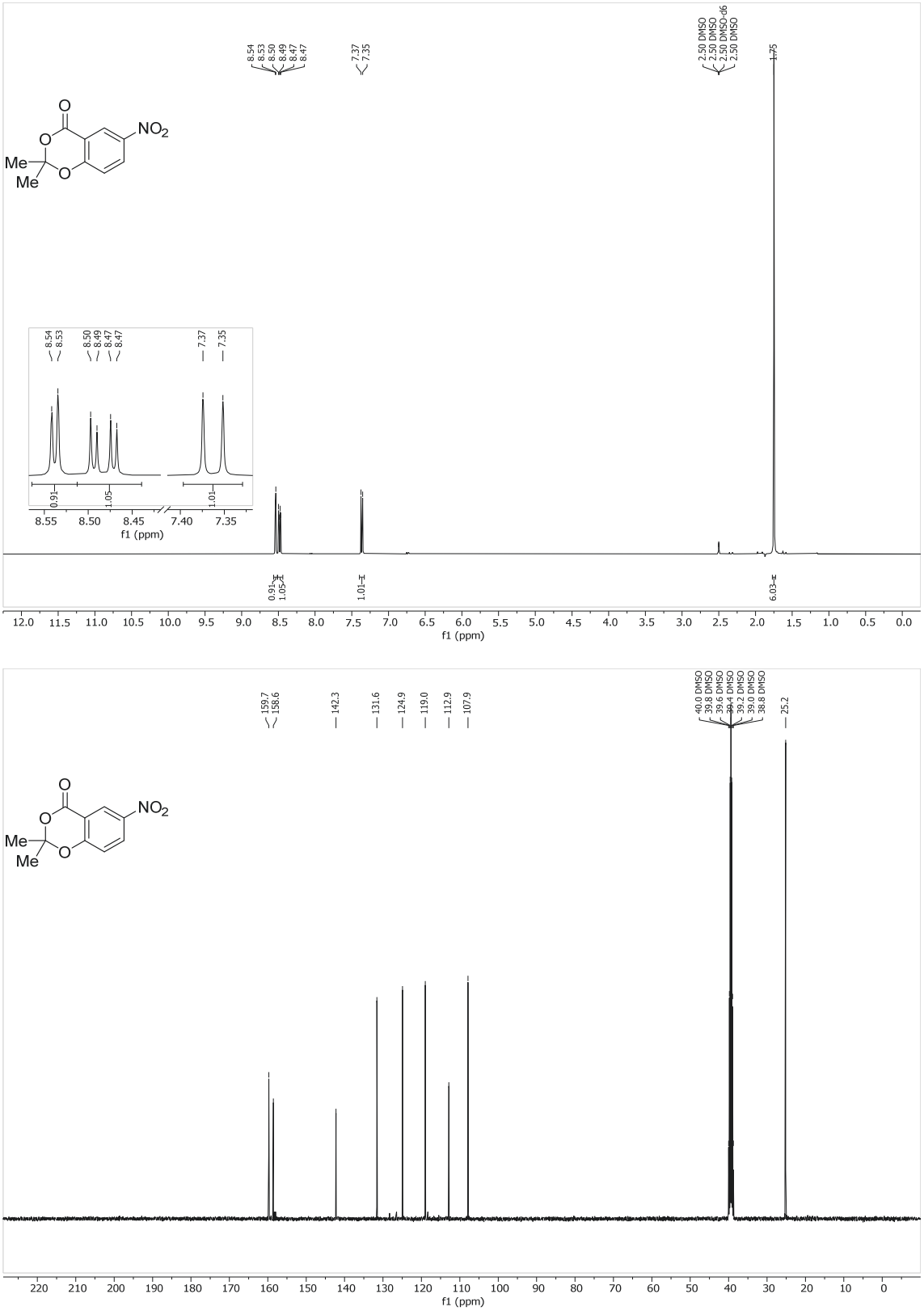


Abbildung 5.134. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **227**.

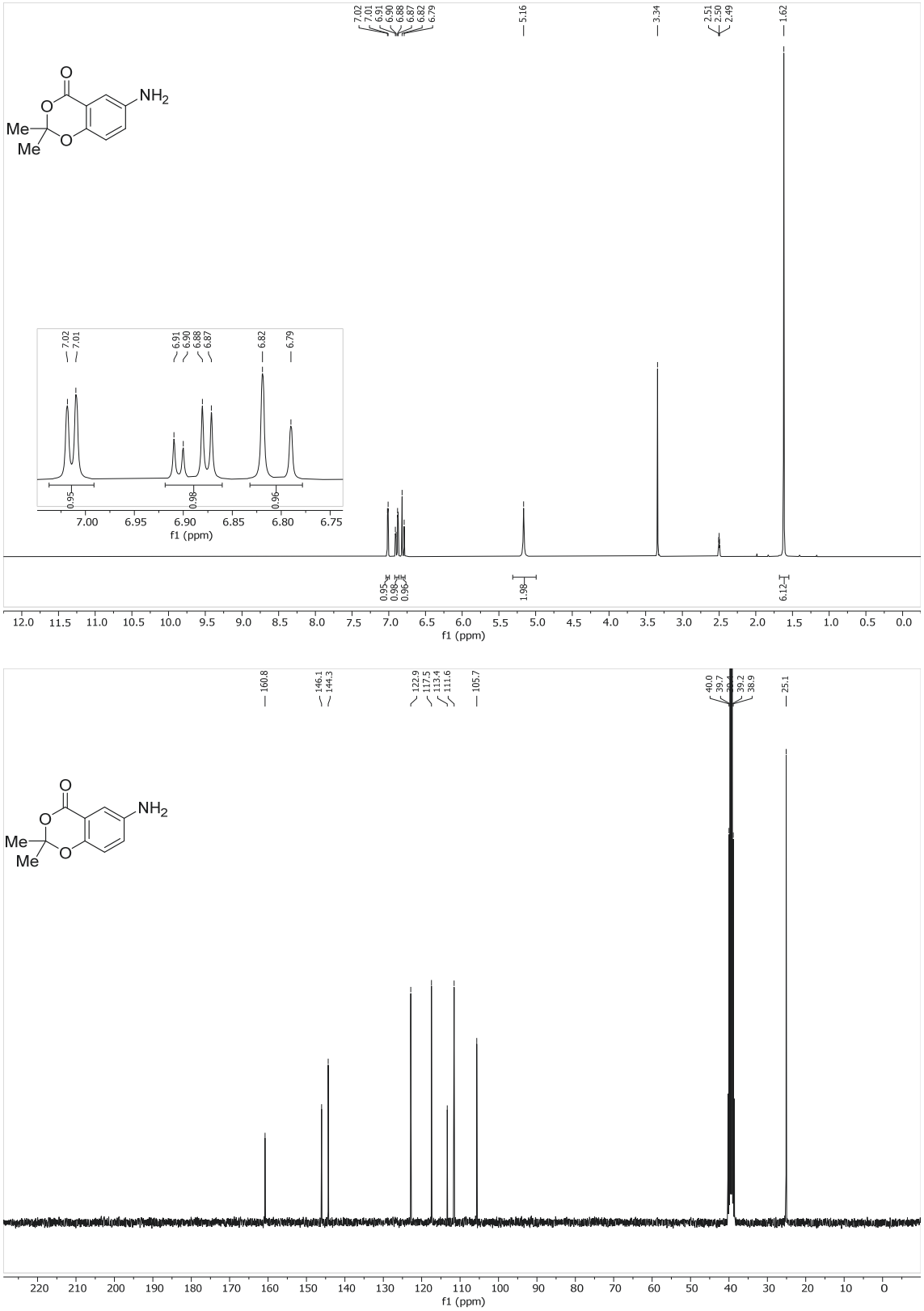


Abbildung 5.135. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **228**.

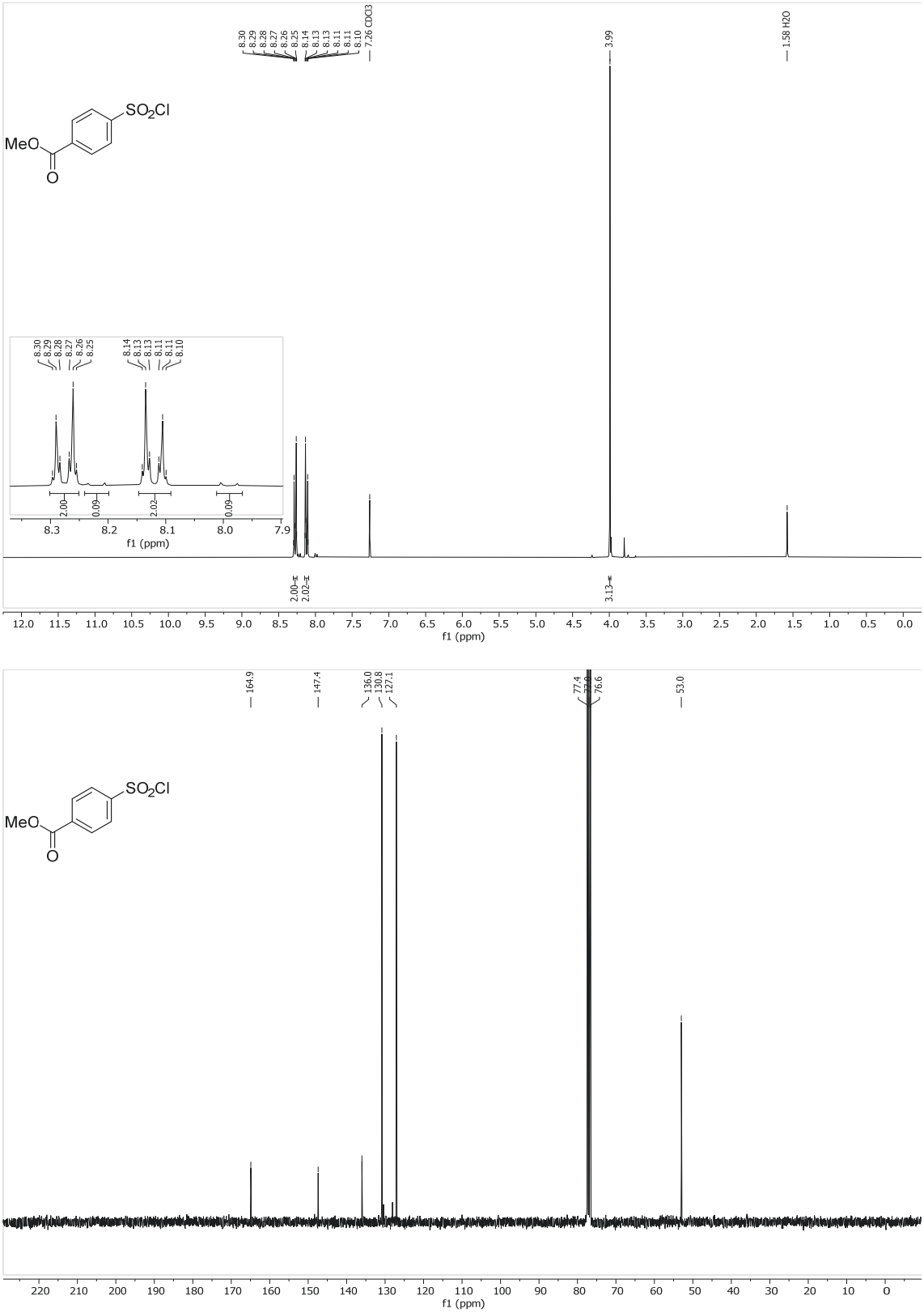


Abbildung 5.136. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **230**.

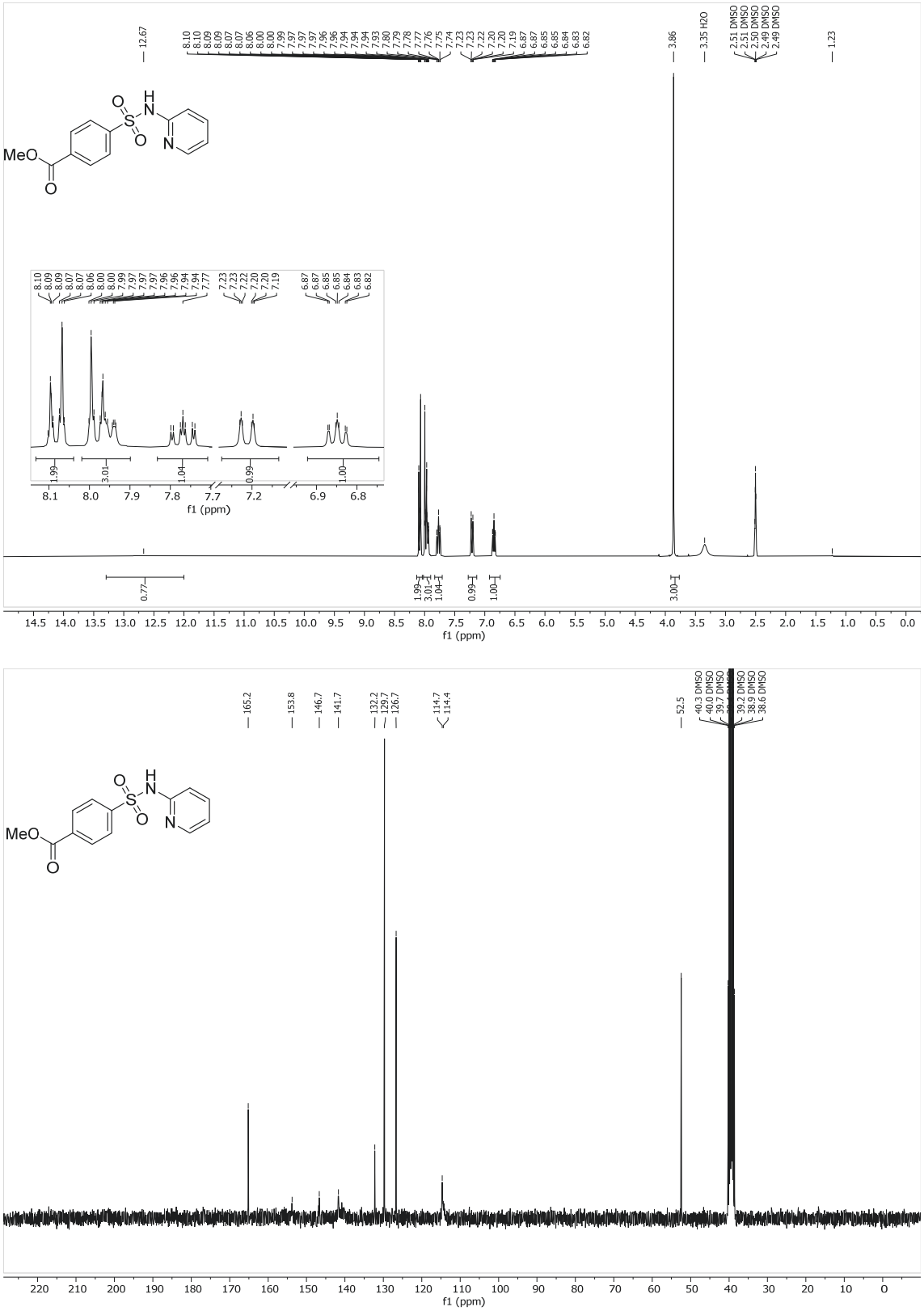


Abbildung 5.137. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **231**.

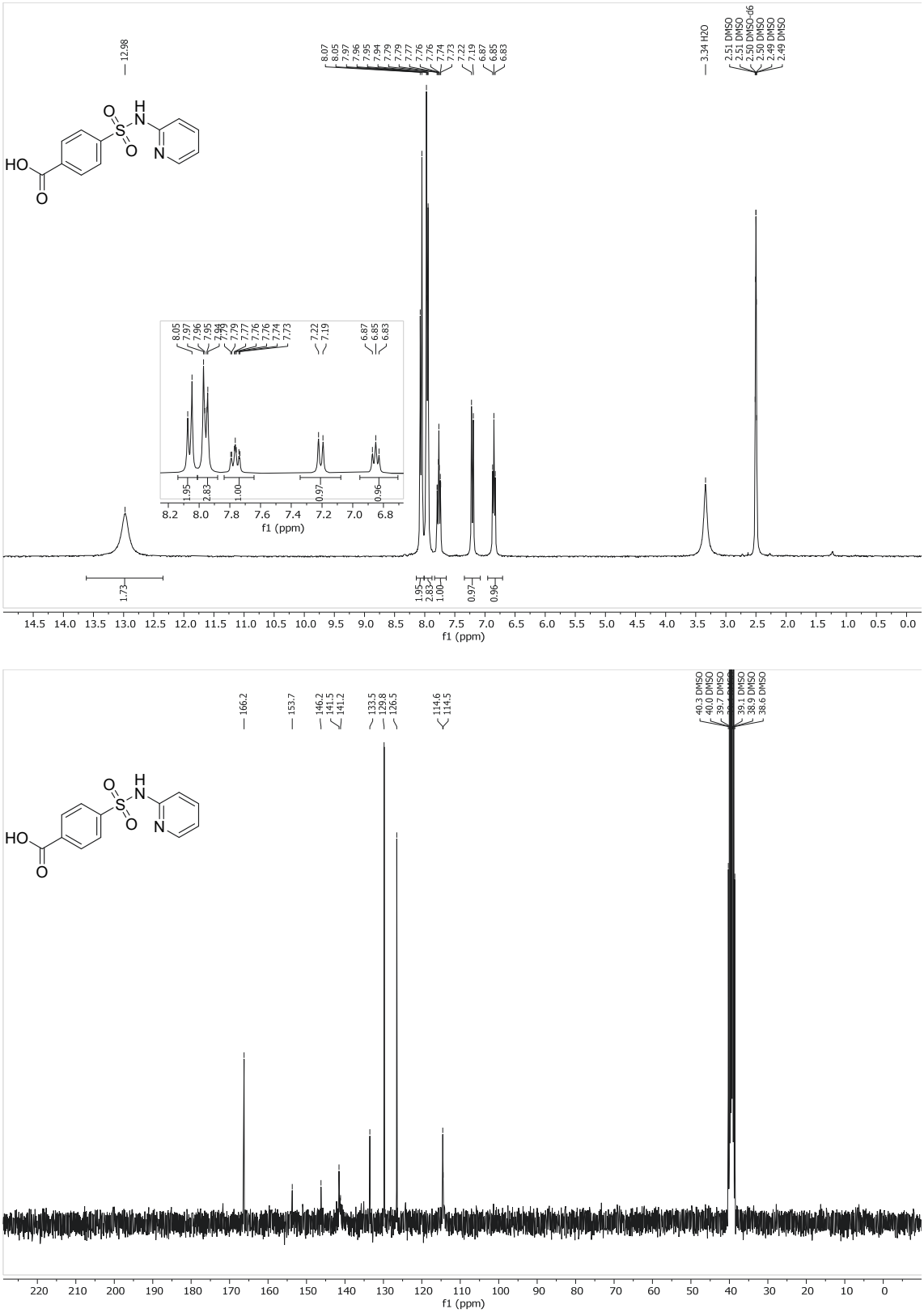


Abbildung 5.138. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **232**.

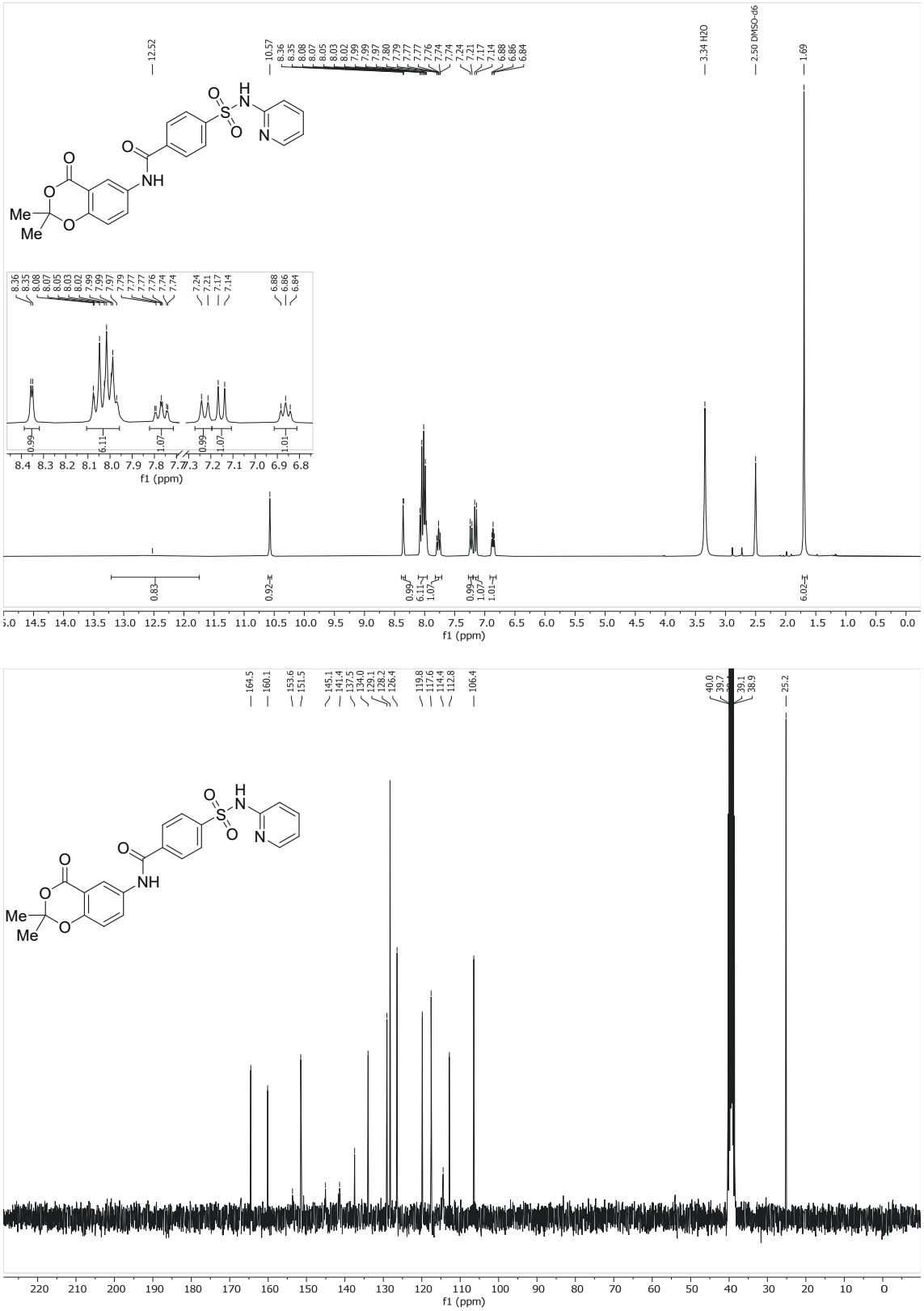


Abbildung 5.139. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **225a**.

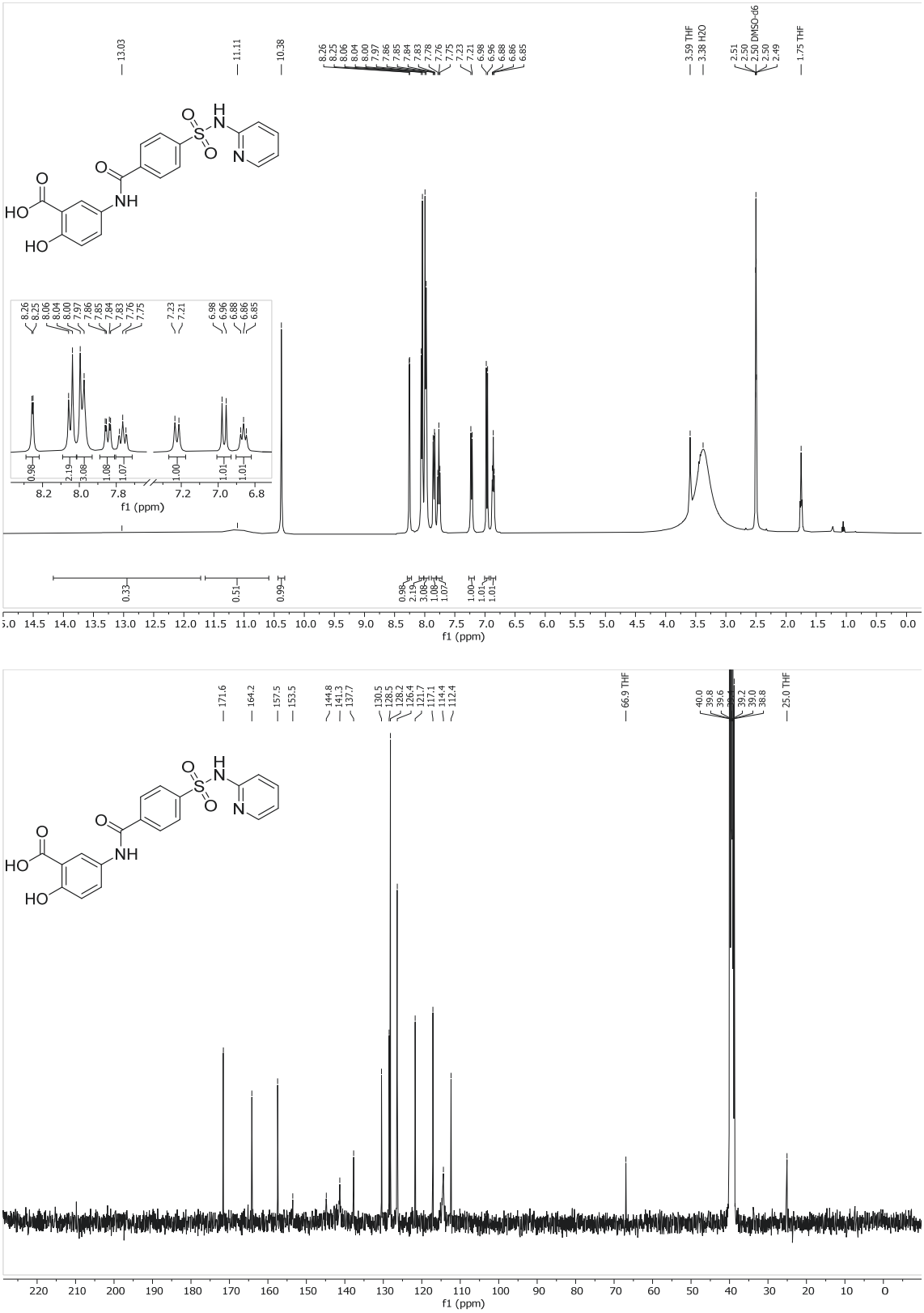


Abbildung 5.140. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **SSA08**.

5.5.4 Farbstoffe & Linker

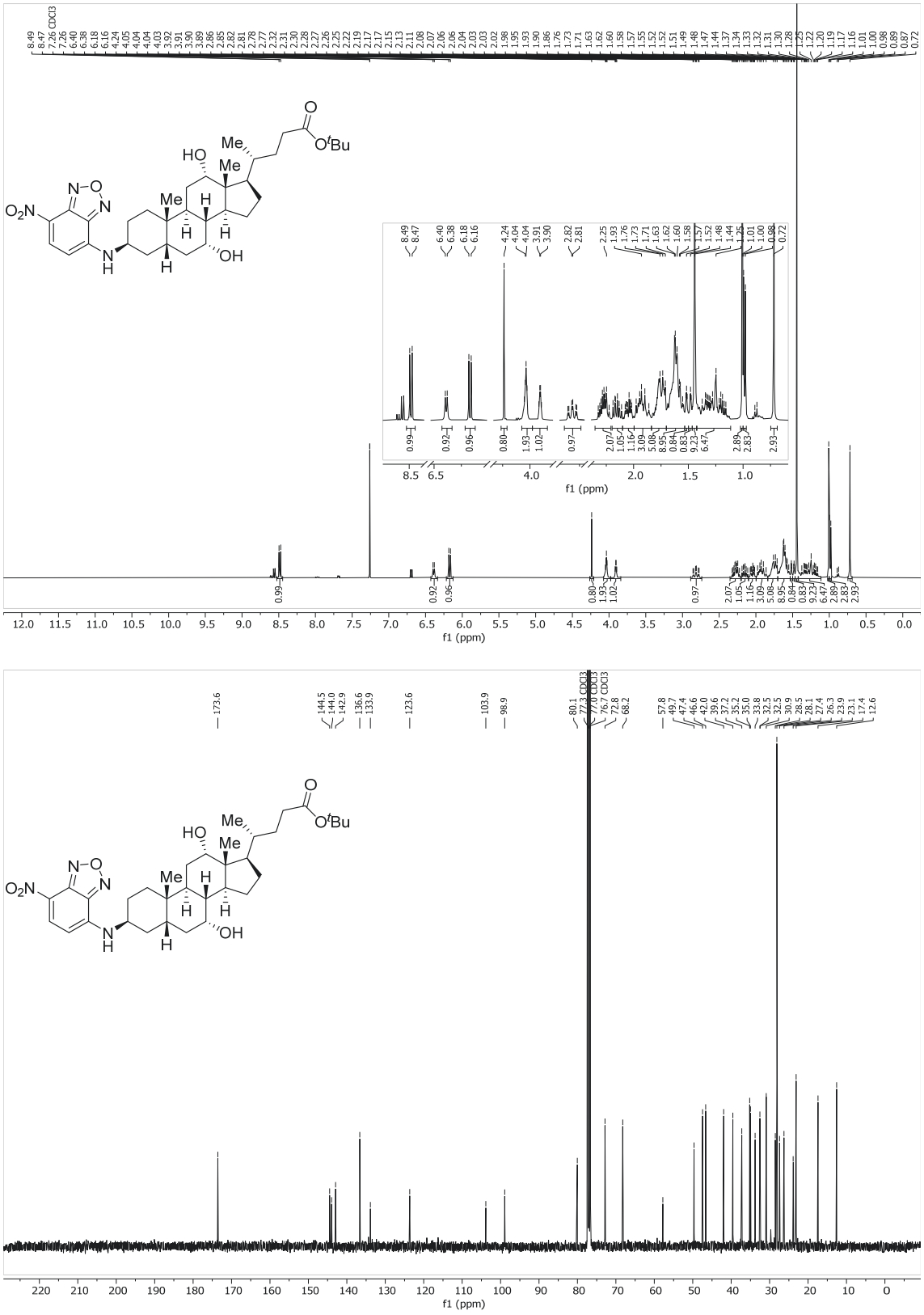


Abbildung 5.141. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **211**.

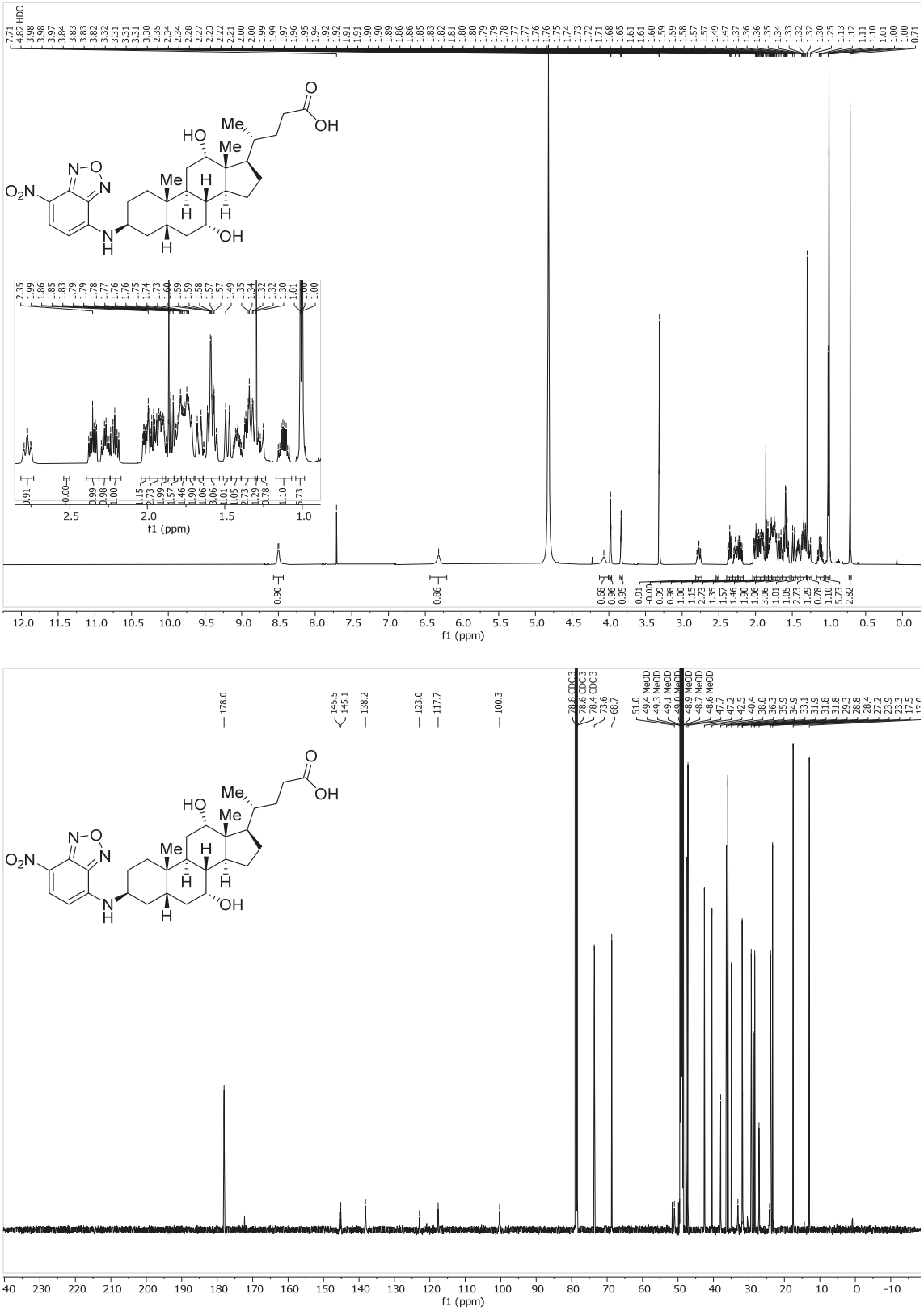
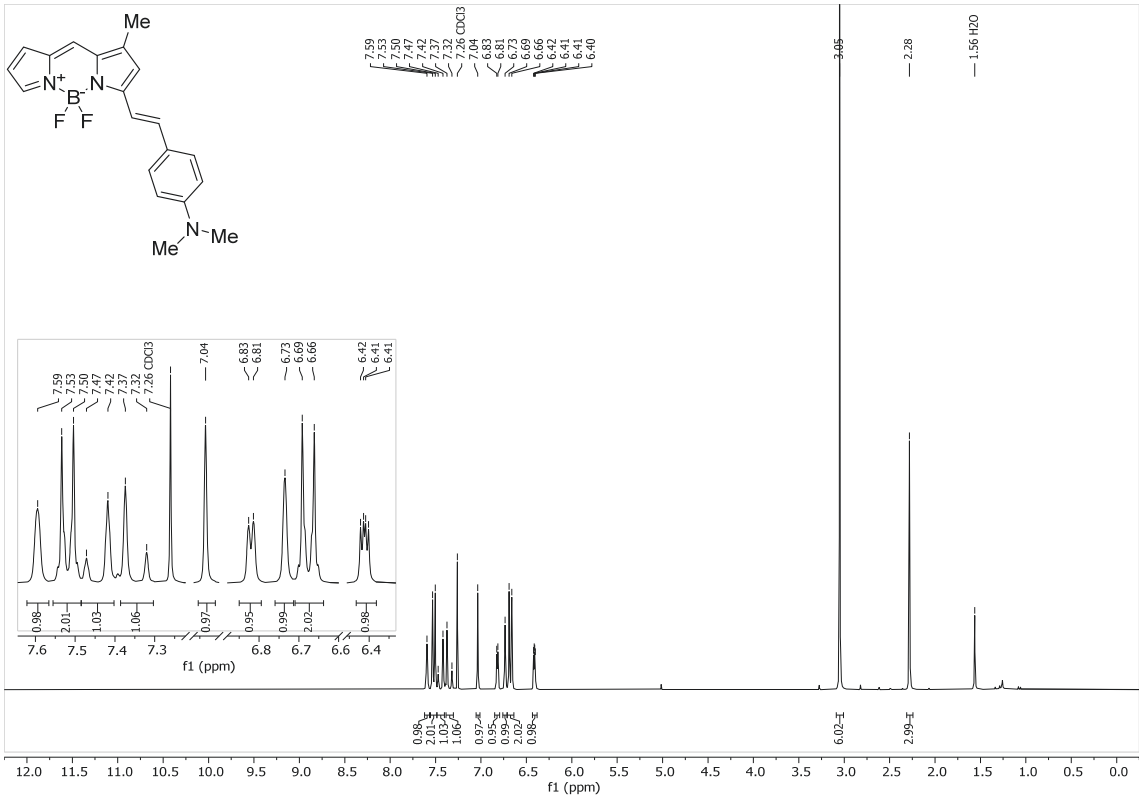
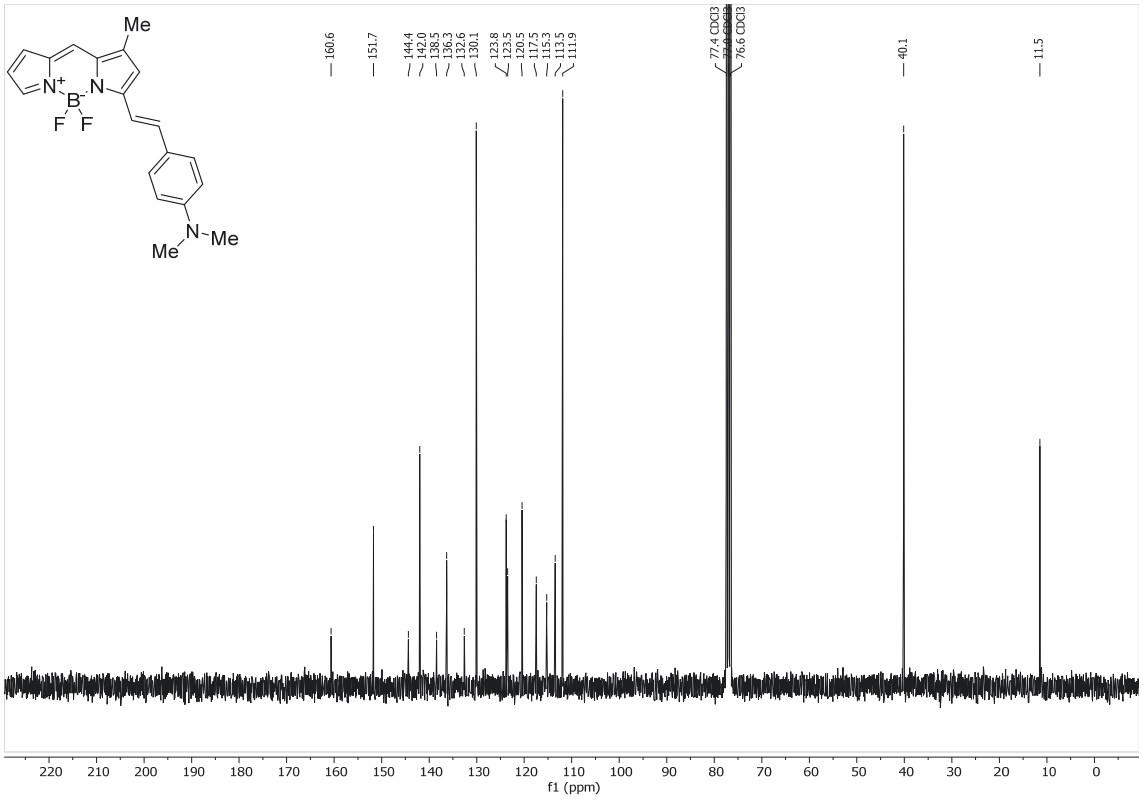


Abbildung 5.142. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **NBDChA**.


Me
N+
B
N
F F
N
Me
Me
7.59
7.53
7.50
7.47
7.42
7.37
7.32
7.26 CDCl3
7.04
6.83
6.81
6.73
6.69
6.66
6.42
6.41
6.41
6.40
3.05
2.28
1.56 H2O
0.98
2.01
1.03
1.06
0.97
0.95
0.99
2.02
0.98
6.02
2.99
f1 (ppm)


Me
N+
B
N
F F
N
Me
Me
160.6
151.7
144.4
142.0
138.5
136.3
132.6
130.1
123.8
123.5
120.5
117.5
115.3
113.5
111.9
77.4 CDCl3
76.6 CDCl3
40.1
11.5
f1 (ppm)

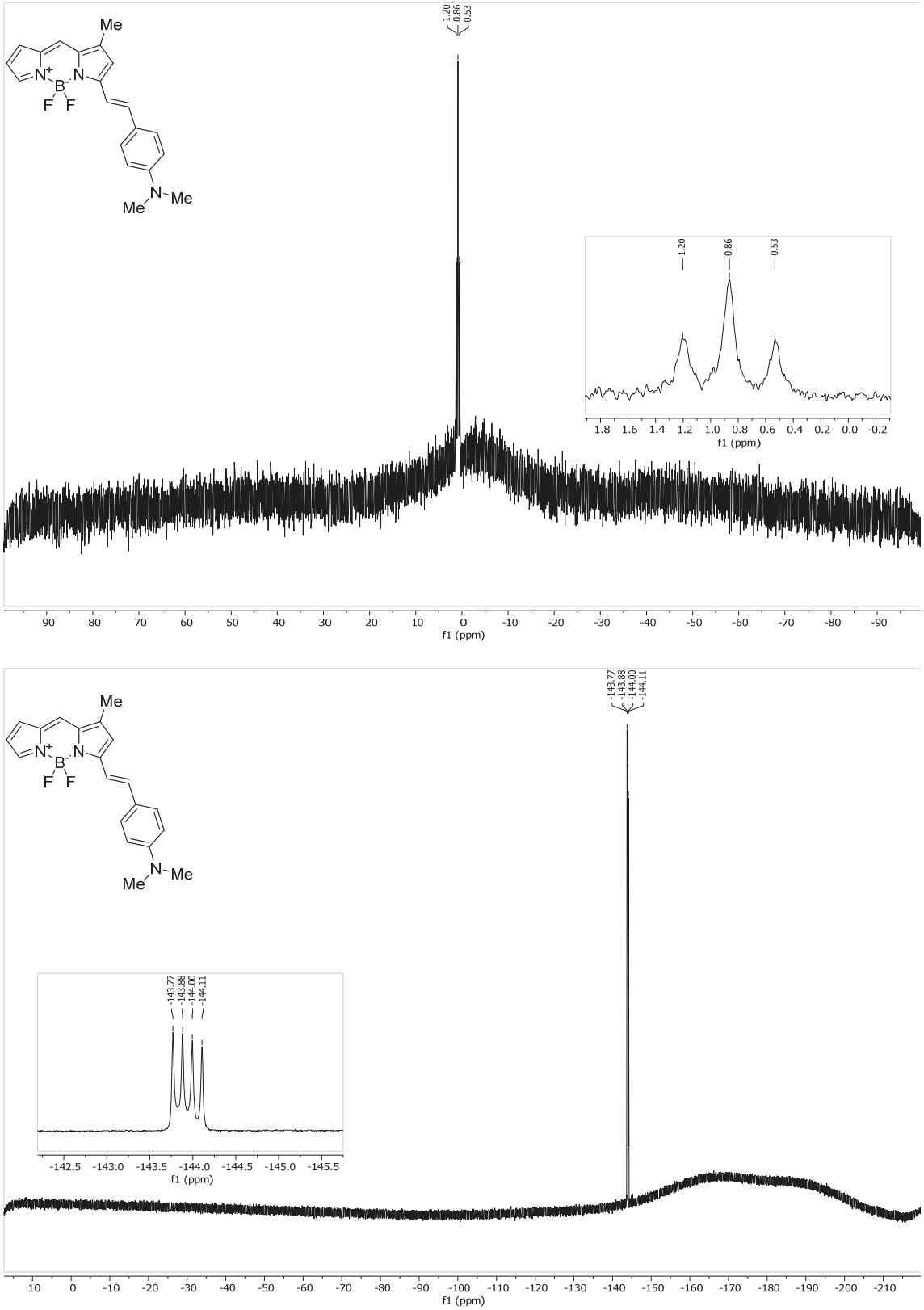


Abbildung 5.143. ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$, ^{11}B und ^{19}F NMR-Spektren zu **4DM-BODIPY**.

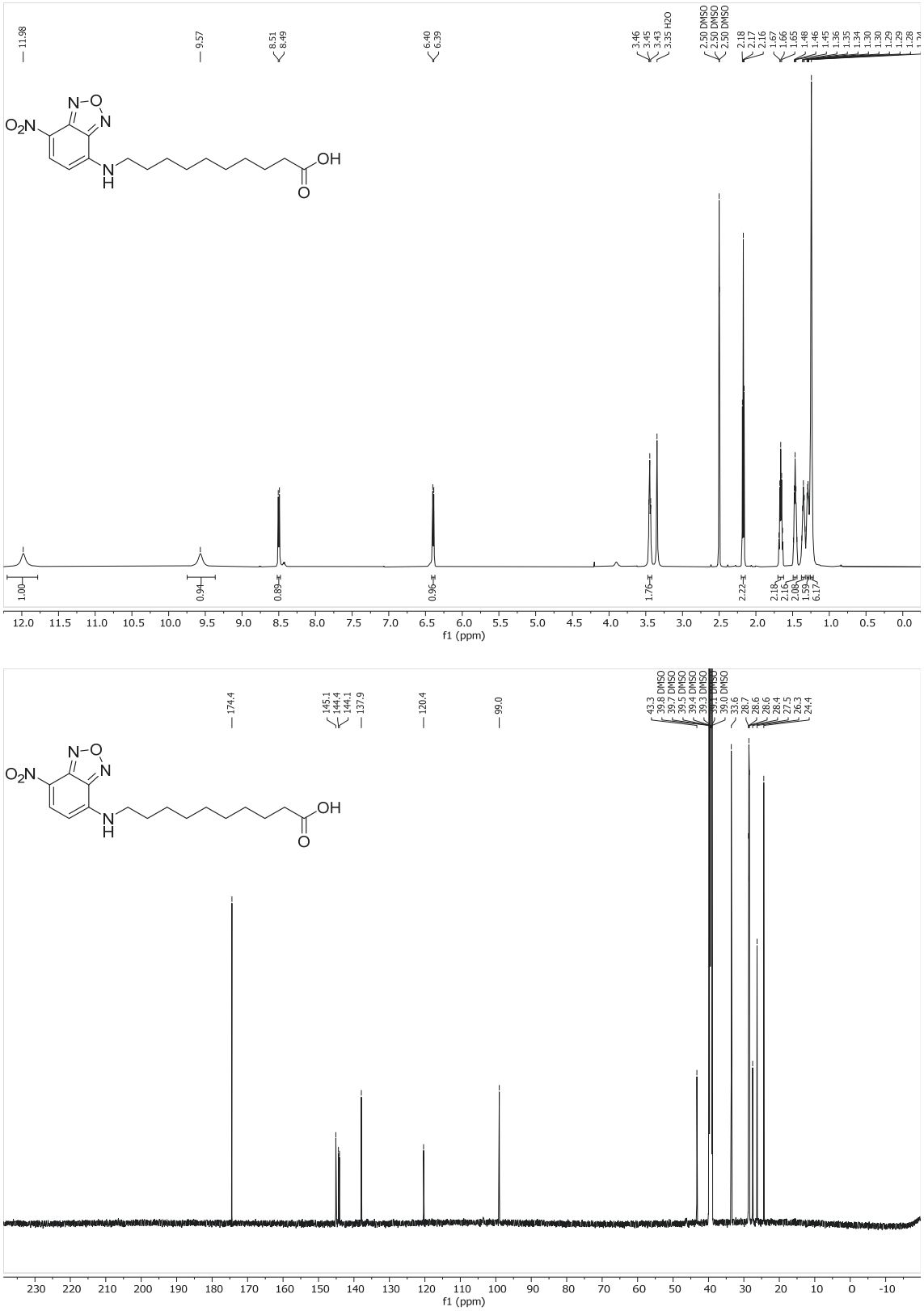


Abbildung 5.144. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **NBDC10**.

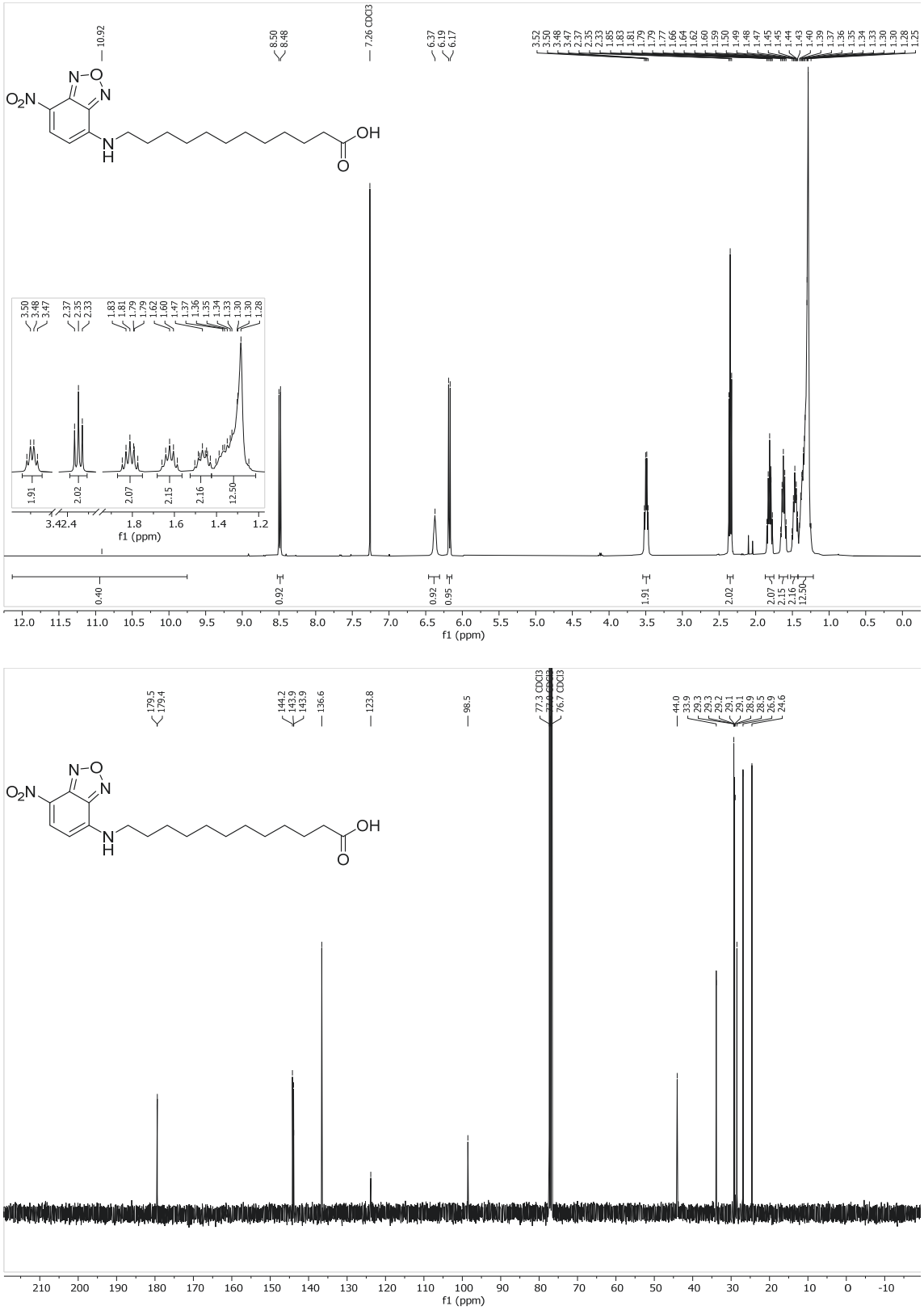


Abbildung 5.145: ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **NBDC12**.

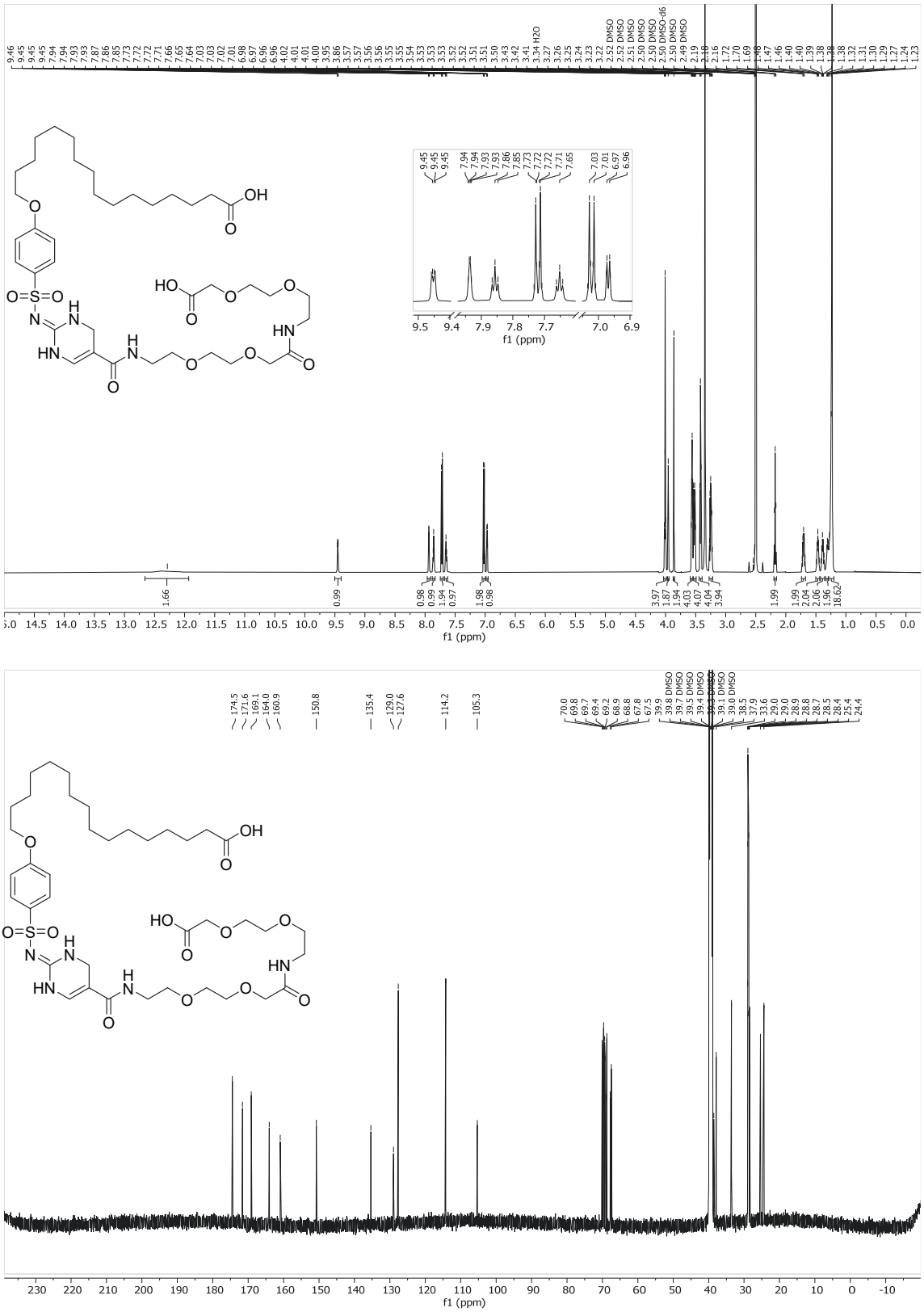


Abbildung 5.146. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **L4**.

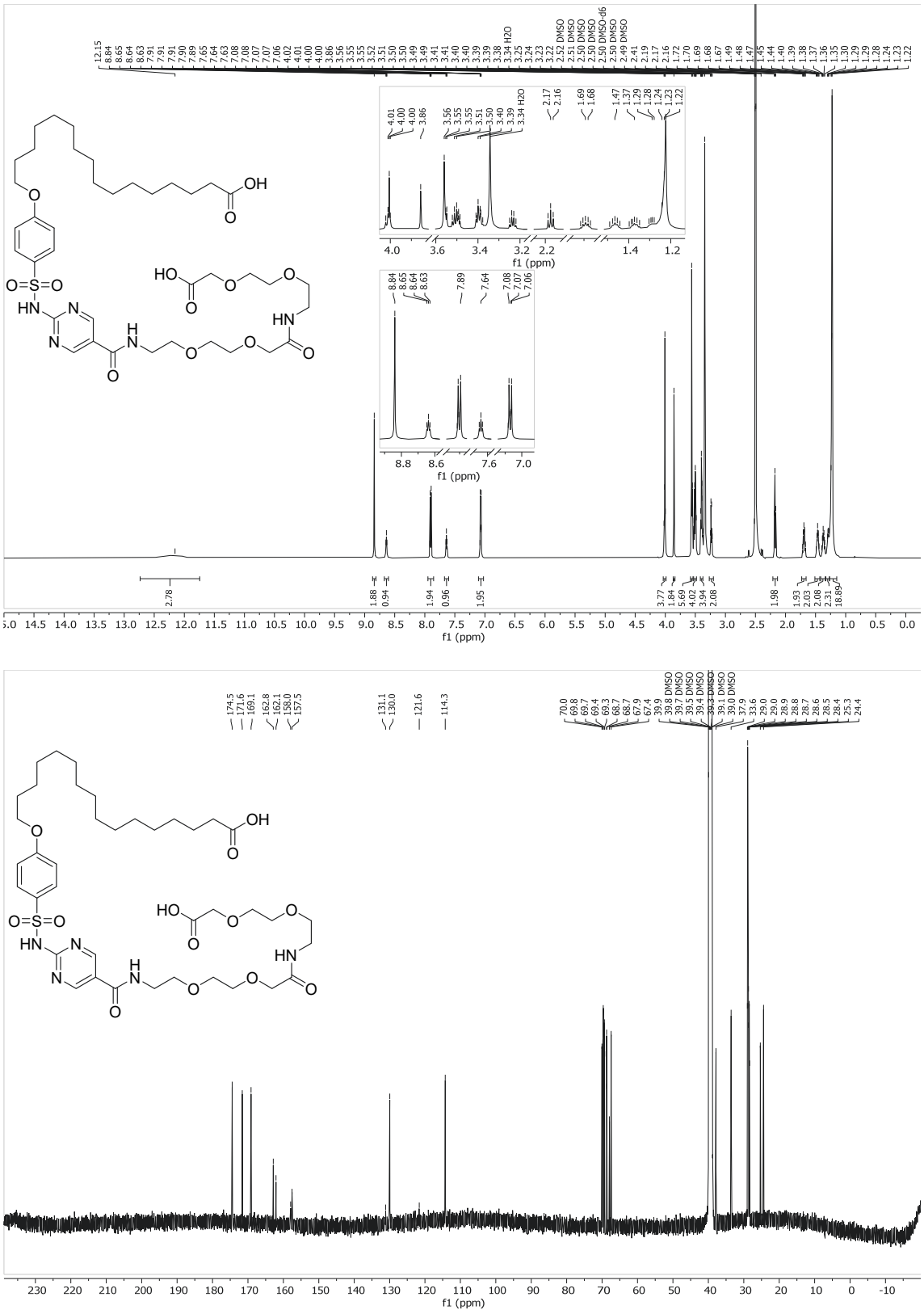


Abbildung 5.147. ^{1}H und $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR-Spektren zu **L5**.

5.6 Lebenslauf

Persönliche Daten

[redacted]

Ausbildung

[redacted]

Berufserfahrung & Praktika

[redacted]

Publikationen

[redacted]

Konferenzteilnahmen

[redacted]

5.7 Danksagung

[redacted]

[redacted]

Vielen herzlichen Dank!