

Wasserlösliche Pyrrolopyrrol-Cyaninfarbstoffe und deren Entwicklung zu pH-sensitiven NIR-Fluoreszenzindikatoren

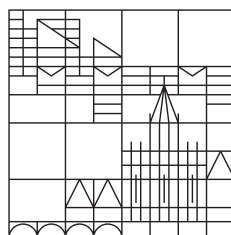
Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
des Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Simon Wiktorowski

an der

Universität
Konstanz



Mathematisch-Naturwissenschaftliche Sektion
Fachbereich Chemie

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dezember 2014

1. Referent: Prof. Dr. A. Zumbusch
2. Referent: Prof. Dr. R. Winter

Meinem Freund Turgay



Vi Veri Veniversum Vivus Vici

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Januar 2011 bis Dezember 2014 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Andreas Zumbusch am Lehrstuhl für Physikalische Chemie im Fachbereich Chemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Sektion der Universität Konstanz.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Andreas Zumbusch für die Überlassung dieses interessanten Forschungsthemas und für die immer stressfreie und positive Atmosphäre, in welcher ich bei ihm diese Arbeit anfertigen durfte.

Herrn Prof. Dr. Rainer Winter danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ewald Daltrozzo für die Unterstützung in etlichen Fragen rund um Synthese und Spektroskopie. Seine ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft war für mich ebenso wertvoll wie die vielen Anekdoten aus dem reichen Fundus seiner Lebenserfahrungen.

Ich danke allen Mitgliedern der Arbeitsgruppen Zumbusch und Wöll für die wunderbare Arbeitsatmosphäre und das kollegiale Klima, welche die vergangenen Jahre zu einem sehr angenehmen Lebensabschnitt machten. Dr. Georg Fischer danke ich besonders, dass er mich vor einigen Jahren so begeistert in dieses spannende Thema einführte.

Dr. Martin Winterhalder danke ich für die technische Unterstützung rund um Mikroskopie und optische Aufbauten und Dr. Christelle Rosazza für die Einführung in die Handhabung der Zellkulturen. Dr. Matthias Klein und Dr. Timo Marks danke ich für viele nützliche Diskussionen und die spaßigen Zeiten im Labor.

Ich danke den von mir betreuten Bachelorstudenten für ihren Einsatz in meiner Arbeit. Dies sind Rebecca Faißt, Lena Schneider, Thomas Josephy und Tobias Köngeter.

Ulrich Haunz danke ich für die Unterstützung bei der Aufnahme diverser Kernresonanzspektren und Holger Bußkamp für die Unterstützung bei der Aufnahme von Massenspektren.

Mein liebevollster Dank gilt meinen Freunden, meiner Familie und insbesondere meinen Eltern, derer bedingungslosen Unterstützung ich mir immer sicher sein konnte.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	NIR-Fluoreszenzfarbstoffe	1
1.1.1	Grundlagen und Anwendungen	1
1.1.2	Photophysik von Farbstoffen: Jablonski-Termschema	5
1.1.3	NIR-Farbstoffklassen	7
1.2	Diketopyrrolopyrrole	10
1.3	Pyrrlopyrrol-Cyanine	12
1.3.1	Symmetrische Pyrrlopyrrol-Cyanine	12
1.3.2	Monosubstituierte und asymmetrische Pyrrlopyrrol-Cyanine	14
1.3.3	Erweiterte Systeme: Bis-Pyrrlopyrrol-Cyanine	16
1.3.4	Anwendungen von Pyrrlopyrrol-Cyaninen	16
1.4	pH-sensitive NIR-Fluoreszenzindikatoren	19
1.4.1	Wasserlösliche NIR-Farbstoffe	19
1.4.2	NIR-Fluoreszenzindikatoren	22
1.5	Aufgabenstellung	26
2	Ergebnisse und Diskussion	29
2.1	Gliederung des Ergebnisteils	29
2.2	Aminophenylsubstituierte Pyrrlopyrrol-Cyanine	30
2.2.1	Synthese der aminophenylsubstituierten DPPs	30
2.2.2	Synthese der PPCys	34
2.2.3	Spektroskopische Eigenschaften der PPCys	37
2.2.4	Interpretation der photophysikalischen Eigenschaften	45
2.3	Wasserlösliche Pyrrlopyrrol-Cyanine	49
2.3.1	Konzepte und Syntheserouten	49
2.3.2	Synthese der PPCys	63
2.3.3	Spektroskopische Eigenschaften der PPCys	68
2.3.4	Fluoreszenzexperimente an Säugetierzellen	72
2.4	PPCys als pH-sensitive NIR-Fluoreszenzindikatoren	78

2.4.1	Wasserlöslichkeit bei aminophenylsubstituierten PPCys	78
2.4.2	Synthese der PPCy pH-Indikatoren	80
2.4.3	Spektroskopische Eigenschaften der PPCy pH-Indikatoren	84
2.4.4	Fluoreszenzexperimente mit PPCy pH-Indikatoren	90
3	Zusammenfassung	95
4	Ausblick	99
5	Experimenteller Teil	103
5.1	Allgemeiner Teil	103
5.1.1	Präparatives Arbeiten	103
5.1.2	Analytische und spektroskopische Methoden	103
5.2	Benzonitrile	106
5.3	Diketopyrrolopyrrole (DPPs)	107
5.3.1	DPP 55	107
5.3.2	DPP 56	109
5.3.3	4-Methyl(octyl)amino-DPP (61)	110
5.3.4	4-Butyl(phenyl)amino-DPP (57)	112
5.3.5	4-Bis(<i>tert</i> -Butylphenyl)amino-DPP (58)	114
5.3.6	4-Dihexenylamino-DPP (142)	115
5.3.7	4-Hexenyloxy-DPP (118)	117
5.3.8	3,4-Dihexenyloxy-DPP (125)	118
5.4	Heteroarylacetonitrile (HAAs)	119
5.4.1	2-(6- <i>tert</i> -Butylchinolin-2-yl)-acetonitril (73)	119
5.4.2	HAA 93	122
5.4.3	2-(6-(3-(Dimethylamino)prop-1-in-1-yl)chinolin-2-yl)acetonitril (95)	123
5.4.4	HAA 97	124
5.4.5	2-(6-((Pent-4-in-1-yloxy)methyl)chinolin-2-yl)acetonitril (147)	125
5.4.6	2-(1-(Pent-4-in-1-yl)benzimidazol-2-yl)acetonitril (152)	126
5.5	Komplexierungsreagenzien	127
5.5.1	Chlorodiphenylboran (182)	127
5.5.2	Chlorodi- <i>n</i> -hexylboran (100)	128
5.5.3	Chlorodi- <i>c</i> -hexylboran (101)	129
5.5.4	Chlorodi(brompropyl)boran (98)	129
5.6	H-Pyrrolopyrrol-Cyanine (H-PPCys)	130
5.6.1	Aminophenylsubstituierte H-PPCys	130

5.6.2	Alkoxyphenylsubstituierte H-PPCys	135
5.7	BF ₂ -Pyrrolopyrrol-Cyanine (BF ₂ -PPCys)	139
5.7.1	Aminophenylsubstituierte BF ₂ -PPCys	139
5.7.2	Alkoxyphenylsubstituierte BF ₂ -PPCys	143
5.8	BPh ₂ -Pyrrolopyrrol-Cyanine (BPh ₂ -PPCys)	144
5.8.1	Aminophenylsubstituierte BPh ₂ -PPCys	145
5.8.2	Alkoxyphenylsubstituierte BPh ₂ -PPCys	150
5.9	BAlk ₂ -Pyrrolopyrrol-Cyanine (BAlk ₂ -PPCys)	153
5.10	Postfunktionalisierte Pyrrolopyrrol-Cyanine (pf-PPCys)	156
5.10.1	pf-BF ₂ -PPCy 122	156
5.10.2	pf-BF ₂ -PPCy 128	157
5.10.3	Ionisches pf-BPh ₂ -PPCy 139	158
5.10.4	Ionisches pf-BPh ₂ -PPCy 138	161
5.10.5	Nicht-ionische pf-PPCys	163
5.11	Biologisches Arbeiten und Fluoreszenzmikroskopie	168
5.11.1	Wasserlösliche PPCys in Säugetierzellen (CHOs)	168
5.11.2	pH-sensitive PPCys in Säugetierzellen (CHOs)	169
Abkürzungsverzeichnis		171
Literaturverzeichnis		173
6	Anhang	189
6.1	Strukturformeln	189

1 Einleitung

1.1 NIR-Fluoreszenzfarbstoffe

1.1.1 Grundlagen und Anwendungen

Aus dem Spektrum elektromagnetischer Strahlung kann das menschliche Auge nur einen kleinen Ausschnitt zwischen ca. 380 und 750 nm (Vis; von engl. *visible* „sichtbar“) wahrnehmen. Chemische Verbindungen, welche Licht in diesem Wellenlängenbereich absorbieren oder emittieren, wurden ursprünglich als Farbstoffe bezeichnet. Der Mensch verwendet Farbstoffe schon seit Urzeiten in Höhlenmalereien oder zur Einfärbung. So konnte beispielsweise Indigotin auf ägyptischen Textilien nachgewiesen werden, die über 3000 Jahre alt sind.^[1] Den Begriff der „Fluoreszenz“, den er vom fluoreszierenden Mineral „Fluorit“ (Flußspat) ableitete, prägte 1852 der irische Mathematiker und Physiker *Sir G. G. Stokes*. Bis in die Neuzeit wurden nur natürlich vorkommende Farbstoffe verwendet, bis ebenfalls Mitte des 19. Jahrhunderts der Grundstein für die synthetische Farbstoffindustrie durch *F. F. Runge* gelegt wurde, welcher Anilin aus Steinkohlenteer isolierte. So entdeckte 1856 der junge Chemiker *W. H. Perkin*, bei dem Versuch Chinin aus Anilin herzustellen, zufällig das Mauvein, welches heute als der erste synthetische Farbstoff gilt. Infolge der daraus entstandenen Farbstoffindustrie, unter anderem der Gründung der *Badischen Anilin- und Soda-Fabrik* (BASF) 1865, wurde bis heute eine Myriade künstlicher Farbstoffe entwickelt.^[2] Die Begriffsdefinition von Farbstoffen wurde mit der Erforschung von deren photophysikalischen Eigenschaften im Laufe der Jahre auf den ultravioletten Bereich (UV) ausgedehnt - ein Beispiel für UV-Farbstoffe sind optische Aufheller in Waschmitteln.

Infrarotstrahlung ist elektromagnetische Strahlung, deren Wellenlänge größer ist als die größte Wellenlänge roter Strahlung im sichtbaren Bereich aber kleiner als die der Mikrowellenstrahlung. Die Infrarotregion umfasst grob die Wellenlängen (Frequenzen) zwischen 750 nm (400 THz) und 1 mm (300 GHz) und wird in drei Abschnitte unterteilt: das nahe, mittlere und ferne Infrarot. Das Nahinfrarot (NIR) fällt typischerweise in den Bereich zwischen 750 nm (400 THz) und 2500 nm (120 THz).^[3] Diese Bereiche sind aber oft fachgebietsspezifisch definiert, so wird in der Chemie und Biologie meist vom nahen Infrarot bei Wellenlängen zwischen 720 und 1400 nm gesprochen. Erste organische Verbindungen,

welche Absorption im NIR aufweisen wurden bereits Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben. So postulierte *J. Picard*, dass für gewisse Oxidationsprodukte des Phenylendiamins und Benzidins die Absorption im NIR liege,^[4,5] was aber erst Jahre später durch die Aufnahme von Elektronenspektren bestätigt werden konnte. Seit Mitte der 1980er Jahre stellt die technische Seite keine Einschränkung mehr dar, da das Fortschreiten der Halbleitertechnik effiziente Anregungsquellen (Diodenlaser) und Detektoren (Germaniumdioden, CCD-Kameras) für das nahe Infrarot lieferte.^[6] Die Suche nach Farbstoffen, deren Absorptions- und Fluoreszenzmaximum im NIR liegt, hat sich heutzutage zu einem wichtigen Zweig der universitären und industriellen Forschung entwickelt. Noch immer ist die Bandbreite an NIR-absorbierenden Farbstoffen im Vergleich zum UV/Vis-Bereich sehr klein und darüber hinaus ist der Anteil an Verbindungen, welche zudem Fluoreszenz bei Raumtemperatur zeigen, gering.

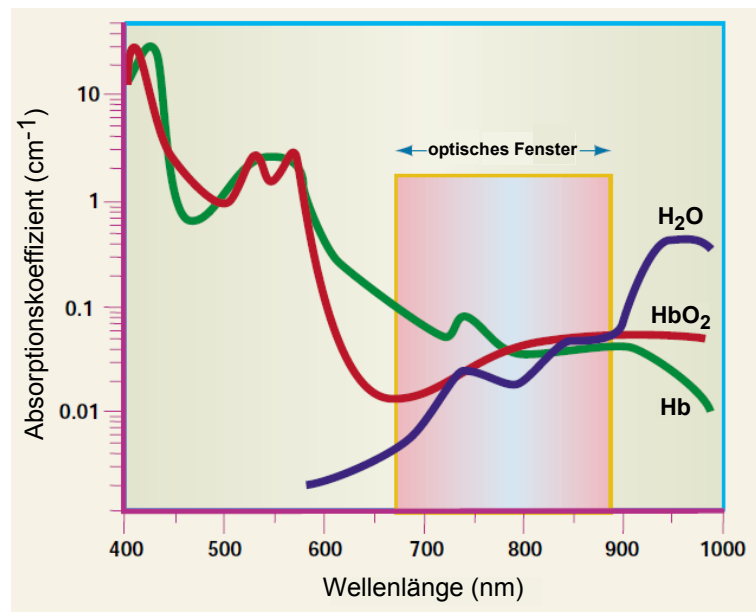


Abbildung 1.1: Absorptionsspektren wichtiger Gewebebestandteile: Oxyhämoglobin HbO₂ (rote Linie), Desoxyhämoglobin Hb (grüne Linie) und Wasser H₂O (blaue Linie) (Abb. modifiziert aus Lit.^[7]).

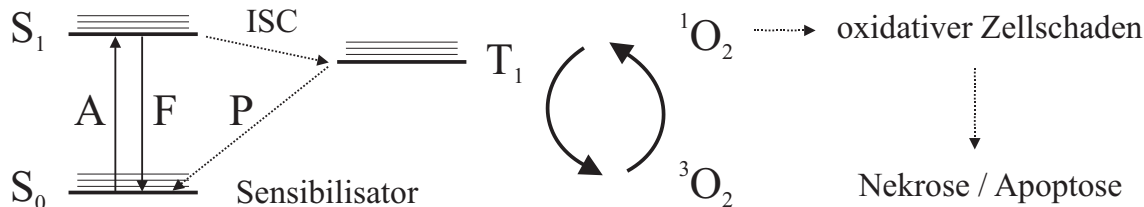
Inzwischen existieren viele Anwendungsfelder, die die Entwicklung neuer NIR-Farbstoffe motivieren. So besteht in der Biologie und Medizin ein großer Bedarf an photostabilen, starken NIR-Fluorophoren, die bei der Markierung (Labeling) von (Bio-)Molekülen, Zellbestandteilen und Gewebe Verwendung finden.^[8–14] Nach dem synthetischen Anbinden an Zielmoleküle oder dem Einfärben bestimmter Zellstrukturen können die Farbstoffe über

Fluoreszenzmikroskopie detektiert und dadurch lokalisiert werden, was zudem das Beobachten von Transportprozessen ermöglicht.^[15,16] Bei Verwendung verschiedener Fluorophore mit deutlich separierten Absorptions- und Fluoreszenzmaxima in Mehrfarbenexperimenten können, wenn die Fluorophore organellspezifisch einfärben, Zellstrukturen kontrastiert^[17–19] oder, wenn die Fluorophore kolokalisieren, mechanistische Aspekte von Zellprozessen wie beispielsweise Endozytose aufgeklärt werden.^[20,21] Diagnostische Bildgebungsverfahren in der Humanmedizin, wie die Angiographie oder Mammographie, nutzen NIR-Fluorophore als Kontrastmittel.^[22–27] So können auf nicht-invasivem Weg dreidimensionale Bilder von Tumoren abgebildet werden, wenn diese durch mit NIR-Fluorophoren gelabelte Tumormarker eingefärbt wurden.^[28]

Für den in zuvor genannten Anwendungen bevorzugten Einsatz von NIR-Fluorophoren gegenüber solchen, die im sichtbaren Bereich fluoreszieren, gibt es vielfältige Gründe. Licht mit einer Wellenlänge zwischen ca. 650 und 900 nm kann tiefer ($> 500 \mu\text{m}$ bis cm) in Gewebe eindringen, da Zellbestandteile wie Oxy- bzw. Desoxyhämoglobin und Wasser in diesem Bereich nur schwach absorbieren^[7] und Biomoleküle wie FAD, NADH oder Porphyrine nur eine geringfügige Fluoreszenz aufweisen. Man spricht deshalb auch vom „optischen Fenster“ (vgl. Abb. 1.1). Desweiteren ist die *Rayleigh*-Streuung wegen ihrer ν^4 -Abhängigkeit für NIR-Licht deutlich geringer, und da es signifikant energieärmer ist als kürzerwelliges, sichtbares Licht treten weit weniger Photoschäden auf.

Eine weitere Anwendung von NIR-Fluorophoren in der humanen Krebsmedizin, welche besonders hervorzuheben ist, ist die photodynamische Therapie (PDT). Hier werden dem Patienten NIR-Licht absorbierende Marker (Sensibilisatoren) in das Tumorgewebe eingebracht und durch nahinfrarote Bestrahlung angeregt ($A = \text{Absorption}$; Schema 1.1). Aus dem ersten elektronisch angeregten Singulett Zustand (S_1) kann der Farbstoff über spinverbotene Interkombination (ISC = *intersystem crossing*) in den ersten elektronisch angeregten Triplett Zustand (T_1) übergehen, wobei die Übergangsrates k_{ISC} durch in der Struktur inkorporierte Schweratome begünstigt wird.^[29–31] Aus diesem Zustand kann der Sensibilisator dann Energie an den in der Zelle vorhandenen Triplett-Sauerstoff ($^3\text{O}_2$) abgeben und diesen dabei in den energetisch höherliegenden Singulettzustand ($^1\text{O}_2$) anregen, wobei er selbst in den Grundzustand abgeregt wird. Der so erzeugte, kurzlebige Singulett-Sauerstoff ist hochreaktiv und kann die Tumorzellen oxidativ schädigen, was zum spontanen (Nekrose) oder programmierten Zelltod (Apoptose) führt. Die PDT wirkt hochselektiv, da für eine effiziente Photoschädigung insgesamt drei Faktoren zusammenspielen müssen: das Anregungslicht, die Sauerstoff- und die Sensibilisatorkonzentration. Die höhere Eindringtiefe von NIR-Licht in Gewebe spricht auch hier für den Einsatz von Farbstoffen mit elektronischen Übergängen im Nahinfrarot. Nur so können tieferliegende (mm bis cm) Tumore entsprechend adressiert

werden, was mit kürzerwelligem Licht kaum möglich ist.



Schema 1.1: Jablonski-Schema (vereinfacht) zur Darstellung der photophysikalischen Prozesse bei der photodynamischen Therapie (A = Absorption, F = Fluoreszenz, P = Phosphoreszenz, ISC = *intersystem crossing*).

In materialwissenschaftlichen und technischen Forschungsfeldern haben NIR-Farbstoffe ebenfalls Bedeutung erlangt, wobei hier oft die NIR-absorbierenden Eigenschaften gegenüber der Fluoreszenz bedeutsamer sind. NIR-absorbierende Pigmente¹ finden Einsatz als ladungserzeugende Materialien in Laserdruckern und digitalen Kopiergeräten,^[32] oder als Informationsspeichermaterialien in optischen Speichermedien (z.B. CD-R).^[33] Sie können als Wärmeabsorber in Fensterfolien eingesetzt werden um Innenräume gegen Erwärmung zu schützen oder als optische Filter, um NIR-Strahlung aus elektronischen Geräten abzuschirmen.^[34] Natürlich ist hier neben einer starken NIR-Absorption wichtig, dass die Absorption im sichtbaren Bereich vernachlässigbar ist, um transparente Materialien zu erhalten.^[3] Auch der Einsatz als Farbstoffe für das Laserschweißen von Kunststoffbauteilen ist möglich.^[32] Nahezu 50% der Sonnenstrahlung, welche auf die Erdoberfläche trifft, fällt in den nahinfraroten Spektralbereich, eine Tatsache, die neue NIR-absorbierende, photovoltaische Materialien für die Solarindustrie fordert. Einer der am stärksten limitierenden Faktoren für farbstoffsensibilisierte (*dye-sensitized solar cells*, DSSC) oder organische Solarzellen (*small molecule-* oder *Polymer-Solarzellen*)^[35,36] ist die Diskrepanz zwischen den Absorptionsspektren ihrer aktiven Schichten und dem Emissionsspektrum der Sonne. Die Verwendung NIR-absorbierender organischer Materialien,^[37–40] mit Wellenlängen auch über 1000 nm hinaus, kann die Energieeffizienz solcher Solarzellen theoretisch verdoppeln.^[3]

NIR-emittierende organische Materialien finden technische Anwendung in der Telekommunikation, in Displays, OLEDs (*organic light emitting diodes*), Nachtsichtgeräten und Sensoren.^[41–44] Die derzeitigen optischen Kommunikationsnetzwerke nutzen NIR-Licht bei 1310 und 1550 nm für die Signalübertragung.^[45,46] Es ist eine große Herausforderung auf organischen Materialien basierende Systeme zu entwickeln, welche bei diesen Wellenlängen

¹Pigmente bilden zusammen mit Farbstoffen die Gruppe der Farbmittel und grenzen sich von Farbstoffen definitionsgemäß darin ab, dass sie in ihren Anwendungsmedien unlöslich bzw. schwerlöslich sind.

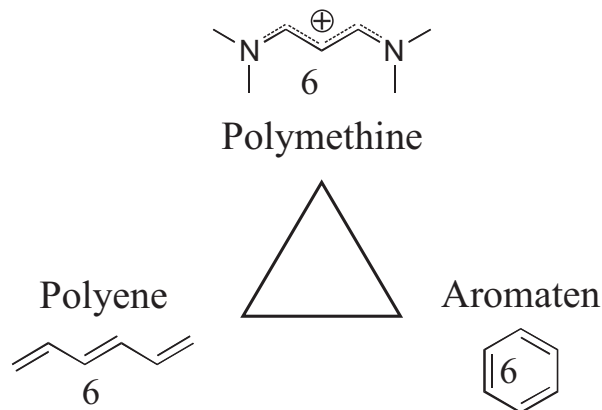


Abbildung 1.2: Einteilung von Farbstoffen nach der Triadenlehre am Beispiel von Systemen mit 6 π -Elektronen.

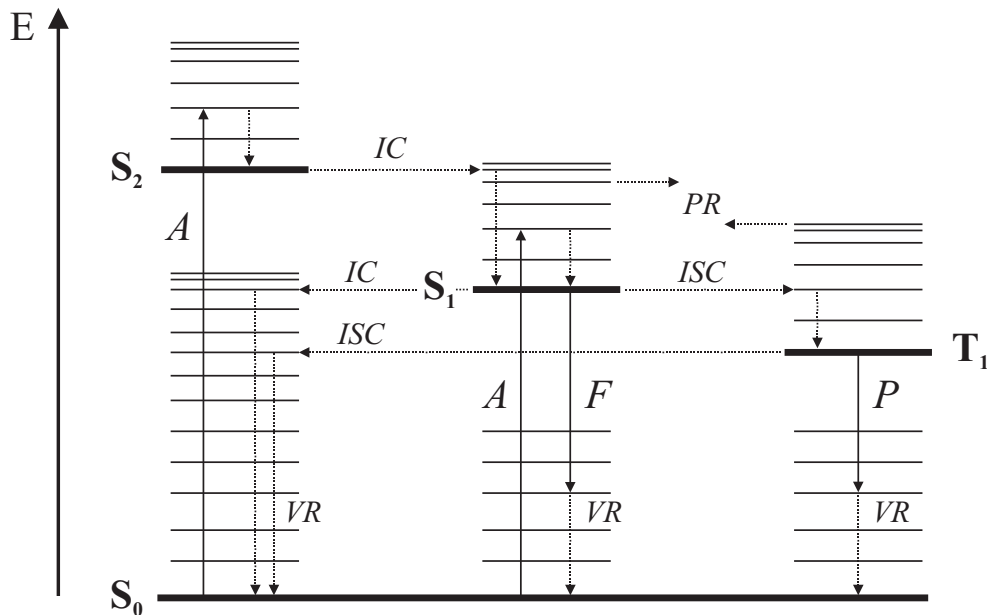
emittieren.

1.1.2 Photophysik von Farbstoffen: Jablonski-Termschema

NIR-Farbstoffe sind oft Verbindungen mit ausgedehnten chromophoren Systemen, bei denen die Konjugation des π -Systems über viele Bindungen erfolgt. Nach der Triadenlehre lassen sich Farbstoffe in Unterscheidung der elektronischen Struktur ihrer π -Systeme in drei Grundklassen einteilen: Aromaten, Polyene und Polymethine, wobei bei letzteren vor allem die kationischen Cyanine eine große Rolle spielen (Abb. 1.2).^[47] Durch den kontinuierlichen Übergang zwischen diesen drei Idealzuständen ist die große Vielfalt der Farbstoffe verständlich.

Aus einfachen Modellen für elektronische Systeme, wie bspw. dem Teilchen im Kasten, ist leicht abzuleiten, dass sich die Absorption einer Verbindung mit Erweiterung des konjugierten Systems langwellig (bathochrom) verschiebt, da der Energieabstand zwischen den Grenzorbitalen (*highest occupied molecular orbital*/HOMO und *lowest unoccupied molecular orbital*/LUMO) verringert wird. Die Rotverschiebung des Absorptionsmaximums bei Zunahme der konjugierten Doppelbindungen korreliert gut für Cyaninfarbstoffe und Aromaten, konvergiert bei Polyenen aber wegen der beschränkten Ladungsdelokalisation aufgrund von Bindungslängenalternanz gegen einen Grenzwert.^[48,49]

Durch Absorption eines Photons der Energie $E = h\nu$ kann ein Molekül in einen elektronisch angeregten Zustand übergehen, wenn die Energie des Photons der Differenz zweier energetischer Zustände des Moleküls entspricht. Die darauffolgenden photophysikalischen Prozesse, die das Molekül durchlaufen kann, werden in einem Termschema zusammengefasst, welches nach dem polnischen Physiker *A. Jablonski* benannt ist (Schema 1.2).



Schema 1.2: Jablonski-Termschema zur Darstellung photophysikalischer Prozesse; Absorptions- und Strahlungsprozesse (durchgezogene Pfeile): A = Absorption, F = Fluoreszenz, P = Phosphoreszenz; strahlungslose Prozesse (gepunktete Pfeile): IC = *internal conversion* (innere Umwandlung), ISC = *Intersystem crossing* (Interkombination), VR = *vibrational relaxation* (vibronische Relaxation), PR = Photoreaktion.

Ein aus dem elektronischen Singulett Grundzustand S_0 durch Absorption (A) eines Photons elektronisch angeregtes Molekül kann über strahlende (Fluoreszenz F, Phosphoreszenz P) oder strahlungslose Prozesse (*internal conversion*/Innere Umwandlung IC, *intersystem crossing*/Interkombination ISC, *vibrational relaxation*/vibronische Relaxation VR) in den Grundzustand zurückkehren. Die Absorption im elektronischen Grundzustand S_0 findet im Regelfall aus dem Schwingungsgrundzustand ν_0 (S_0, ν_0) statt, da bei Raumtemperatur keine wesentliche thermische Schwingungsanregung erfolgt. Die Anregung erfolgt entsprechend der Franck-Condon Faktoren in die verschiedenen Schwingungsniveaus ν_n des ersten elektronisch angeregten Zustandes S_1 oder höherer Zustände (S_2 - S_n). Die innere Umwandlung (IC) aus höhergelegenen elektronischen Niveaus S_2 - S_n in den Zustand S_1 erfolgt sehr schnell (Halbwertszeiten: $\tau_{1/2} = 10^{-14} - 10^{-12}$ s). Ebenso erfolgt die strahlungslose, vibronische Relaxation (VR) von schwingungsangeregten Zuständen ν_n des S_1 Zustandes in den schwingungsfreien Zustand ν_0 des S_1 Zustandes, bei etwa denselben Halbwertszeiten. Deshalb erfolgt Fluoreszenz (F, $\tau_{1/2} = 10^{-9} - 10^{-8}$ s) auch fast ausschließlich aus diesem schwingungslosen, ersten elektronisch angeregten Singulett Zustand S_1, ν_0 (Regel von *Kasha*). Vor der Fluoreszenz als Zerfallskanal wird die Anregungsenergie des S_1 im Wesentlichen über strahlungslose Relaxation abgegeben, deren Ratenkonstante k_{IC} vom Energieunterschied

ΔE zwischen dem S_1 und S_0 Zustand abhängt. Diese ist für kleine Energieunterschiede der Zustände groß und wird somit im NIR zur dominierenden Größe. Dieser Umstand wird durch das Energielückengesetz (*energy gap law*) wiedergegeben, in welchem sie zum Term $e^{-\Delta E}$ proportional ist.^[50]

Aus dem schwingungslosen, ersten elektronisch angeregten Singulett Zustand S_1, ν_0 kann das Molekül auch durch spinverbotene Interkombination *ISC* (Spinumkehr) in den ersten elektronisch angeregten Triplettzustand T_1 übergehen ($\tau_{1/2} = 10^{-9} - 10^{-6}$ s), welcher energetisch niedriger liegt als der Singulettzustand S_1 . Nach vibronischer Relaxation in den Schwingungsgrundzustand ν_0 des T_1 Zustandes (T_1, ν_0) erfolgt entweder eine erneute spinverbotene Interkombination in einen schwingungsangeregten Zustand ν_n des S_0 Zustandes ($\tau_{1/2} = 10^{-3} - 10^2$ s) mit anschließender vibronischer Relaxation, oder die Energie wird strahlend über ebenfalls unter Spinumkehr (ähnliche Halbwertszeiten $\tau_{1/2}$) stattfindende Phosphoreszenz (P) abgegeben. Weitere Zerfallskanäle für angeregte Zustände sind Quench-Prozesse ($\tau_{1/2} \approx 10^{-6}$ s) oder Photoreaktionen (PR), die in der Regel aus schwingungsangeregten Zuständen ν_n des S_1 oder T_1 Zustandes erfolgen.

1.1.3 NIR-Farbstoffklassen

Organische Verbindungen, die Absorption oder Emission im NIR aufweisen, haben fast alle ein ausgedehntes, konjugiertes π -System. Damit ein Chromophor bei Wellenlängen über 800 nm absorbiert, müssen die π -Elektronen entlang der konjugierten Doppelbindungen stark delokalisiert sein. So wurden im Laufe der Zeit von allen bekannten Farbstoffklassen durch Ausdehnung des chromophoren Systems Derivate dargestellt, deren Absorption im NIR liegt.^[51,52] So kennt man heute entsprechende Vertreter der Porphyrine, Phthalo- und Naphthalocyanine (Aza[18]annulene),^[53-57] sowie Derivate der in der Regel nur schwach fluoreszierenden Di- und Triphenylmethan-, Chinon-, Aza- und Radikalfarbstoffe. Neben dem hochmodernen Design von GFP (*green fluorescent protein*)-verwandten Proteinen mit NIR-Fluoreszenz,^[58] kennt man auch viele anorganische Systeme mit nahinfraroter Emission wie Metallkomplexfarbstoffe oder Quantenpunkte (*quantum dots*).^[59,60] Die größte und wichtigste Klasse von NIR-Farbstoffen, die sich wiederum in viele Unterklassen einteilen lässt, wird von den Polymethin- und Rylenfarbstoffen gebildet. Die wichtigsten NIR-Farbstoffe mit aromatischen Chromophoren sind die Rylenfarbstoffe. Abb. 1.3 zeigt einige wichtige Vertreter der Polymethin- und Rylenfarbstoffe, deren optische Eigenschaften in Tabelle 1.1 zusammengefasst sind.

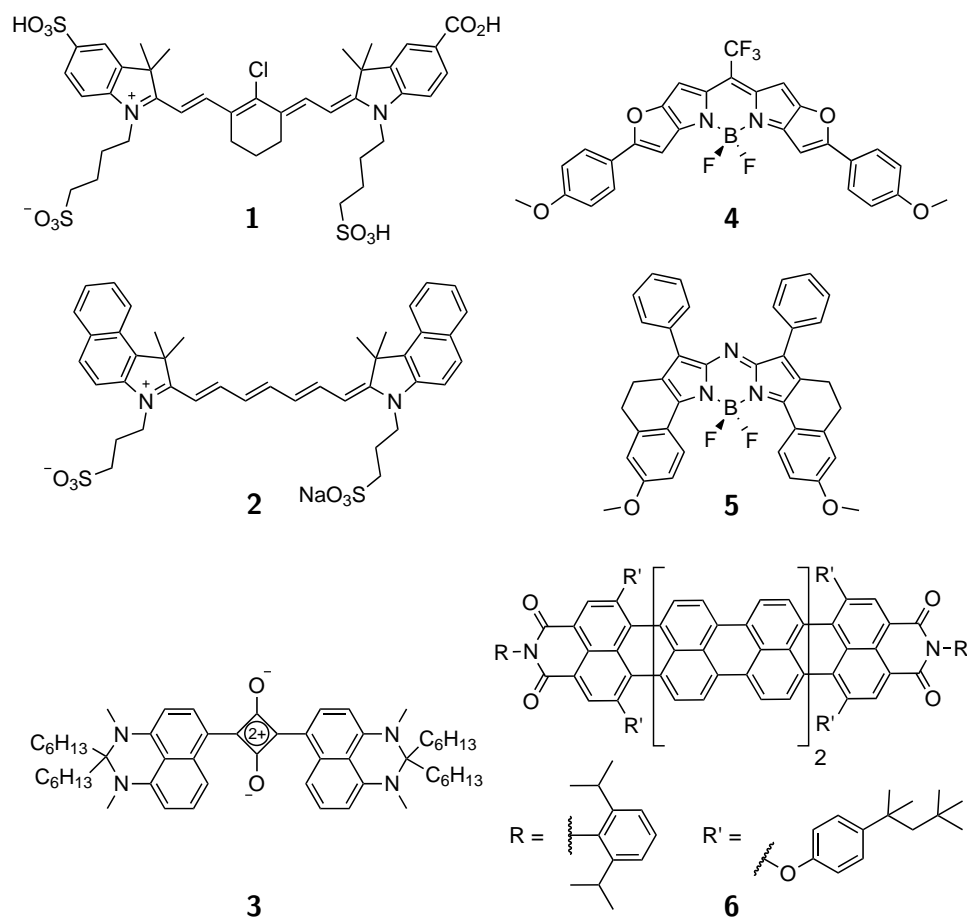


Abbildung 1.3: Ausgewählte NIR-Farbstoffe: Cy7 (**1**) und ICG (**2**), Quadratsäure- (**3**), Bodipy- (**4**) und Aza-Bodipy-Derivat (**5**) und Hexarylendiimid (**6**).

Farbstoff	Ref.	Lösungsmittel	λ_{\max}^A [nm]	λ_{\max}^F [nm]	ϵ_{00} [M ⁻¹ cm ⁻¹]	ϕ_F
1	[61]	H ₂ O	790	820	200000	0.18
2	[62,63]	H ₂ O	775	820	155000	0.003
3	[64]	<i>c</i> -Hex	737	751	200000	0.56
4	[65,66]	CHCl ₃	723	738	253000	0.56
5	[67,68]	CHCl ₃	740	752	159000	0.28
6	[69]	CHCl ₃	953	-	293000	-

Tabelle 1.1: Spektroskopische Daten des ersten elektronischen Überganges ($S_0 \leftrightarrow S_1$) der in Abb. 1.3 dargestellten NIR-Fluorophore.

Polymethinfarbstoffe

Unter Polymethinfarbstoffen versteht man konjugierte Polyene, in denen ein Elektronendonor über eine ungeradzahlige Kette von Methin-Einheiten mit einem Elektronenakzeptor verknüpft ist (vgl. auch Abb. 1.2). Entlang der Polymethinkette herrscht eine starke Ladungsdelokalisation, da die Donator- und Akzeptoreinheiten gut durch Mesomerie wechselwirken können. Die Endgruppen werden entweder durch Sauerstoff- oder Stickstoffatome gebildet, welche oft in heterozyklische Ringe eingebunden sind. So lassen sich drei Klassen von Polymethinen bilden: die Oxonole (zwei Sauerstoffatome, anionisch), Merocyanine (ein Stickstoff- und ein Sauerstoffatom, neutral) sowie die mit Abstand bedeutendste Gruppe der Cyanine (zwei Stickstoffatome, kationisch). Man kennt Polymethinfarbstoffe seit den frühen 1920er Jahren, weshalb es vielzählige Untergruppen und Derivate gibt, welche einen sehr breiten Wellenlängenbereich abdecken. Die Länge der Polymethinkette sowie mögliche heterozyklische Endgruppen sind entscheidend für die spektroskopischen Eigenschaften.^[70,71] Symmetrischen Cyaninfarbstoffen ist eigen, dass sie bei Verlängerung des Chromophors eine nahezu konstante Wellenlängenverschiebung aufweisen (vgl. auch Kap. 1.1.2).^[48] Aufgrund dieser Tatsache stellen Cyaninfarbstoffe auch das breiteste Spektrum an NIR-Farbstoffen, mit bekannten Vertretern wie Cy7-Abkömmling **1**^[61] oder das in Biologie und Medizin Anwendung findende Indocyaningrün (ICG, **2**).^[14] Bei dem Cy7-Derivat **1** fällt auf, dass die Polymethinkette in der zentralen Position durch einen Sechsring verbrückt wurde. Dies dient der Stabilisierung bei solch hohen Kettenlängen, da Isomerisierungen in reaktivere *cis*-Konformere möglich sind. Ein weiterer Nachteil von Cyaninen sind meist schlechte Fluoreszenzquantenausbeuten aufgrund hoher Beweglichkeit der Moleküle. Dennoch finden Cyanine weiten Einsatz als Fluoreszenzlabel in biologischen Anwendungen, da es eine breit erforschte Substanzklasse ist.

Quadratsäure- (z.B. **3**)^[31,64,66,72] und Croconiumfarbstoffe^[73,74] bilden eine neue und wichtige Untergruppe von NIR-Polymethinfarbstoffen, welche auch als symmetrische Donor-Akzeptor-Donor-Systeme verstanden werden können. Ihre geringe Stabilität gegenüber Nucleophilen und ihre starke Aggregationstendenz in Lösung sind Nachteile von Quadratsäurefarbstoffen. In kürzlich erschienenen Arbeiten konnte dies durch Abschirmung der Chromophore in Rotaxanverbindungen erheblich verbessert werden.^[75–77]

Die wichtigste Untergruppe versteifter Cyaninfarbstoffe bilden die Bodipys („*boron-dipyrromethene*“). Der Grundkörper dieser Verbindungen ist das Difluorboraindacen, der BF₂-Komplex des Dipyrrens, welches selbst ein zweizähliger, guter Komplexbildner ist. Die ersten Bodipy-Derivate wurden schon 1968 von *Treibs* und *Kreutzer* beschrieben,^[78] die die Methodik der Borkomplexbildung des Dichinolylmethans von *Daltrozzo* auf Dipyrromethene

übertragen.^[79] Bodipys fanden bis Ende der 1980er Jahre keine große Beachtung bis *Haughland*, Gründer von *Molecular Probes*, ihr großes Potential neu entdeckte und sie als Bodipys vermarktete.^[80] Seither wurden Bodipys intensiv erforscht und viele Übersichtsartikel sind über sie erschienen.^[81–85] Mittlerweile wurden auch NIR-absorbierende und -emittierende Bodipys, wie z.B. **4** (Abb. 1.3), durch Erweiterung des chromophoren Systems dargestellt.^[13,66,86–94] Bodipys sind hochattraktiv, da sie als *small molecules* synthetisch leicht zugänglich sind und dabei exzellente Eigenschaften aufweisen. Sie sind chemisch und photochemisch sehr stabil, haben intensive Absorptionen, hohe Fluoreszenzquantenausbeuten und weisen vernachlässigbare Triplettbildung und gute Löslichkeit in gängigen Lösungsmitteln auf.^[85] Darüber hinaus sind sie leicht zu modifizieren. So können sowohl die Pyrrolringe, die *meso*-Position (Brückenposition) als auch am Boratom selbst substituiert/addiert werden.^[81,85,90,91,95–101] So wurde auch die Unterklasse der Aza-Bodipys (z.B. **5**, Abb. 1.3) geschaffen, welche Bodipys darstellen, in denen die Methinbrücke durch ein Stickstoffatom ersetzt wurde.^[13,29,30,67,68,102,103]

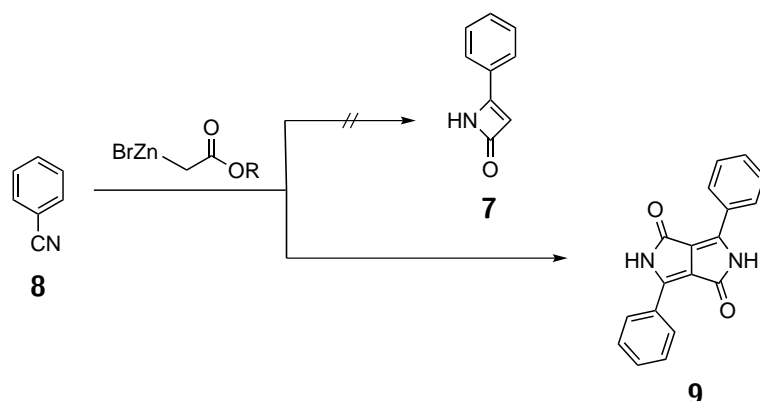
Rylen-Farbstoffe

Rylen-Farbstoffe sind Derivate von in α -Position kondensierten Naphthalin-Molekülen und ihre höheren Homologe. Perylendiimid (PDI), mit zwei kondensierten Naphthalineinheiten, bildet den prominentesten Vertreter. PDI- und Terrylendiimid (TDI)-Derivate zeichnen sich durch exzellente Photostabilität und Fluoreszenzquantenausbeuten aus, weshalb sie beliebte Probemoleküle für die Einzelmolekülspektroskopie sind.^[104,105] Die höheren Homologen dieser Reihe, wie Quaterrylen-,^[69,106,107] Pentarylen- und Hexarylendiimid (**6**, Abb. 1.3),^[108] sowie einige weitere Rylanderivate,^[44,109,110] weisen NIR-Absorptionen auf.

Die Absorptionsbanden von Rylenfarbstoffen sind breit, mit intensiven vibronischen Übergängen, was dazu führt, dass sie selbst bei sehr langwellig absorbierenden Verbindungen wie **6** immer noch in den sichtbaren Bereich ragen. Dies ist eine Eigenschaft, welche für Mehrfarben-Fluoreszenzexperimente unattraktiv ist.

1.2 Diketopyrrolopyrrole

1974 versuchten Farnum *et al.* 2-Azetinone **7** über eine *Reformatski*-Reaktion aus Benzonitrilen **8** darzustellen (Schema 1.3).^[111] Die gewünschten Zielverbindungen konnten nicht erhalten werden, aber es wurde ein rotes Pigment als Nebenprodukt in geringer Ausbeute isoliert. Die Struktur der neuen Verbindung konnte später zu 1,4-Diketo-3,6-diphenylpyrrolo[3,4-c]pyrrol aufgeklärt werden (Verbindung **9**, Schema 1.3).

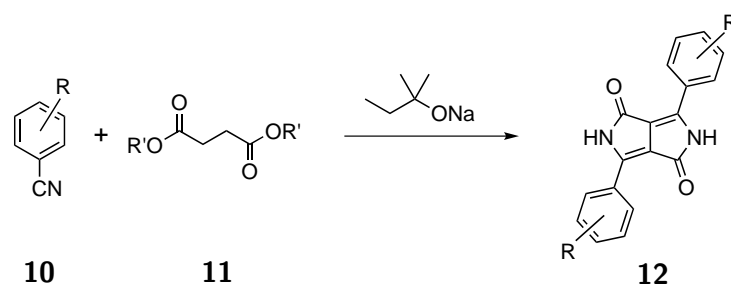


Schema 1.3: Entdeckung von DPP **9** bei der gescheiterten Reformatski-Synthese zur Darstellung von 2-Azetinonen **7** aus Benzonitril **8**.

Diese Struktur ist der Grundkörper der Klasse der Diketopyrrolopyrrole (DPPs). Anfang der 1980er Jahre waren es Mitarbeiter der *CIBA-GEIGY* AG in Basel, die auf der Suche nach neuen Pigmenten die Synthesen von *Farnum* wieder aufgriffen und versuchten, effizientere Synthesestrategien zu entwickeln. Die dabei entwickelten Syntheserouten für DPPs sind bis heute gängig. Dabei wird von substituierten Benzonitrilen **10** ausgegangen, welche in stark basischer Natrium-*tert*-Amylalkoholatlösung mit Bernsteinsäurediestern **11** zu substituierten DPPs **12** kondensiert werden (Schema 1.4). Der Diester der Bernsteinsäure wird in α -Stellung zu einer der Estergruppen durch das Amylalkoholat deprotoniert und es erfolgt ein nukleophiler Angriff am Nitrilkohlenstoffatom des Benzonitrils **10**. Nachfolgende doppelte Zyklisierung liefert substituiertes DPP **12**.^[112–114]

Heute gelten DPP-Farbstoffe als die letzte große Innovation auf dem Gebiet der organischen Pigmente,^[115,116] wobei sich durch geeignete Substitutionsmuster Farbtöne von gelbstichigem Orange bis Violett einstellen lassen. Sie haben große Bedeutung als hochwertige (Auto-)Lacke und Kunststoffeinfärbungen erlangt, da sie sich durch große Beständigkeit gegen Licht, Wetter, Hitze und Lösungsmittel auszeichnen und eine hervorragende Lichtechtheit aufweisen. DPPs sind überdies nicht-toxisch bei oraler oder dermalen Aufnahme und zeigen keine mutagenen Effekte *in vitro* und *in vivo*, weshalb sie auch für Lebensmittelgefäße oder Kosmetika zugelassen sind.^[117] Lange Zeit waren DPPs von akademischen Forschungsgruppen unbeachtet bis das Interesse in den letzten Jahren wieder stark angewachsen ist, da DPPs für eine Reihe moderner Forschungsfelder interessante Eigenschaften zeigen. So wurden inzwischen Derivate als Zweiphotonenfarbstoffe^[118] oder in OLEDs und organischen Solarzellen verwendet.^[38,119–122] DPPs weisen eine sehr hohe Photostabilität und Fluoreszenzquantenausbeuten auf, weshalb sie auch in Einzelmolekülexperimenten An-

wendung finden.^[123]



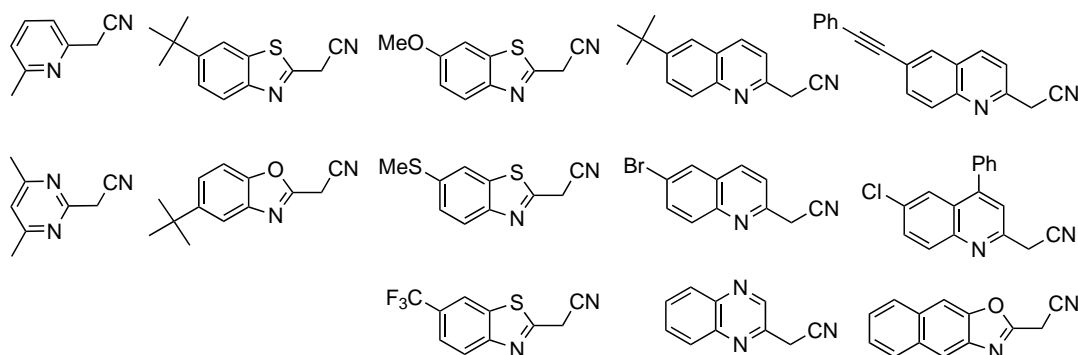
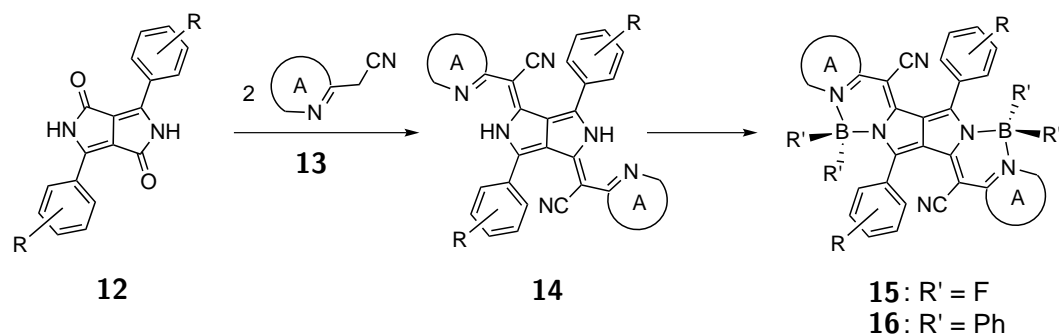
Schema 1.4: Etablierte Synthese von DPPs **12** aus substituierten Benzonitrilen **10** und Bernsteinsäurediester **11**.

Die Möglichkeit chemischer Umsetzungen von DPPs ist, bedingt durch die dem Pigmentcharakter entsprechende, geringe Löslichkeit stark eingeschränkt. Durch Alkylierung an den lactamischen Stickstoffatomen lässt sich die Löslichkeit stark erhöhen und den resultierenden DPPs eröffnet sich eine Vielzahl neuer Syntheserouten.^[124–126] Auch die Substitution der eingesetzten Benzonitrile mit langkettigen Alkylresten kann die Löslichkeit der resultierenden DPPs stark erhöhen. Von Iqbal *et al.* konnten Umsetzungen am Carbonylsauerstoff des DPPs durchgeführt werden. So gelang mittels Aktivierung durch Phosphoroxychlorid die Substitution einer Carbonylgruppe durch Anilinderivate.^[127] Auch die Thionierung der Carbonylsauerstoffatome war durch Umsetzung mit dem *Lawesson*-Reagenz bzw. P_4S_{10} möglich.^[128]

1.3 Pyrrolopyrrol-Cyanine

1.3.1 Symmetrische Pyrrolopyrrol-Cyanine

Pyrrolopyrrol Cyanin-Farbstoffe (PPCys) sind eine neue und vielversprechende Klasse von NIR-Fluorophoren, welche das erste Mal im Jahr 2007 von G. Fischer aus unserer Arbeitsgruppe beschrieben wurden.^[129] PPCys werden durch eine Kondensationsreaktion zwischen einem Äquivalent Diketopyrrolopyrrol **12** (vgl. Kap. 1.2) und zwei Äquivalenten eines heteroaromatischen Acetonitrils (HAA) **13** dargestellt, wobei die Carbonylgruppen des DPP durch Phosphoroxychlorid ($POCl_3$) aktiviert werden (Schema 1.5). Somit erhält man symmetrische PPCy Derivate **14**, also 2:1-Kondensationsprodukte mit identischen heterozyklischen Endgruppen (A). PPCys leiten sich somit von Diketopyrrolopyrrolen ab, welche in ihrem konjugierten π -System erweitert wurden. Zudem können sie als versteifte, cyaninähnliche Chromophore beschrieben werden, weswegen sie den Namen „Pyrrolopyrrol-Cyanine“ erhielten. Die beschriebene Kondensationsreaktion führt zu H-PPCy Farbstoff-



Schema 1.5: Synthese symmetrischer PPCy Farbstoffe aus Diketopyrrolopyrrolen **12** und heteroaromatischen Acetonitrilen **13** (A = aromatischer Heterozyklus); eine große Bandbreite verschiedener HAAs **13** ist gezeigt, die G. Fischer in seinen Arbeiten synthetisierte und verwendete.

fen **14**, welche aufgrund hoher intramolekularer Beweglichkeit (hochamplitudige Torsionsschwingungen der heteroaromatischen Endgruppen A) bei Raumtemperatur nicht fluoreszieren. Stark fluoreszierende PPCys werden durch Versteifung des chromophoren System mittels Bor-Komplexierungsreagenzien ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ oder BPh_2Cl) in Form von BF_2 - (**15**) oder BPh_2 -PPCys (**16**) erhalten. Im Laufe der letzten Jahre wurde durch G. Fischer eine große Bandbreite an symmetrischen PPCy Derivaten (**14**, **15** und **16**) synthetisiert, wobei die Substituenten R am DPP-Kern und insbesondere die eingesetzten heteroaromatischen Acetonitrile **13** (s. Schema 1.5) variiert wurden.^[130,131]

Während für symmetrische PPCys eine große Abhängigkeit der optischen Eigenschaften von den heteroaromatischen Endgruppen beobachtet wird, zeigt die Variation der Reste R (verschiedene Alkoxy substituenten) am DPP-Kern keine wesentlichen Auswirkungen. Die bekannten symmetrischen PPCys decken einen Wellenlängenbereich ihrer Absorptionsmaxima zwischen 684-864 nm ab, wobei sie geringe Halbwertsbreiten der Schwingungsbanden ihres ersten elektronischen Überganges ($S_0 \rightarrow S_1$) aufweisen (vgl. Absorptionsspektren in Lit.^[129-133]).

Neben starken Absorptionen mit Extinktionskoeffizienten von bis zu $300\,000\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$, weisen sie auch enorm hohe Fluoreszenzquantenausbeuten (bis ca. 70%) auf. Solche hohen Quantenausbeuten sind aufgrund des Energielückengesetzes untypisch für die NIR-Region (vgl. Kap. 1.1.2). Die Stokes-Verschiebungen aller Klassen von PPCys, abgesehen von den monosubstituierten BF₂-KPPs **19** (s. Kap. 1.3.2), sind vergleichsweise klein mit Werten von ein paar hundert Wellenzahlen. Dies zeigt, dass die Geometrieänderungen während des S₀ ↔ S₁ Überganges klein sind, ein typisch cyaninartiges Verhalten. Es zeigt sich eine nahezu konstante Differenz zwischen den Absorptionsmaxima der BF₂-PPCys **15** und den entsprechenden BPh₂-PPCys **16** von etwa $1000\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$. Dies lässt sich durch die verschiedenen σ -induktiven Effekte der BF₂- und BPh₂-Gruppen auf das chromophore System erklären.

Die Photostabilität von PPCys ist hervorragend. Eine Lösung des BF₂-PPCys **10e** aus Referenz^[130] weist nach Bestrahlung mit einer Xenonlampe über 60 Minuten (unter Verwendung eines 345 nm Langpassfilters) eine Änderung der Absorbanz von nur 2% auf. Unter den selben Versuchsbedingungen zeigt Indocyaningrün - eine Verbindung, welche als Standard für Photostabilitätsmessungen verwendet wird - eine Änderungen in der Absorbanz um 93%. Dieses Ergebnis konnte auch auf Einzelmolekülniveau bestätigt werden.^[130]

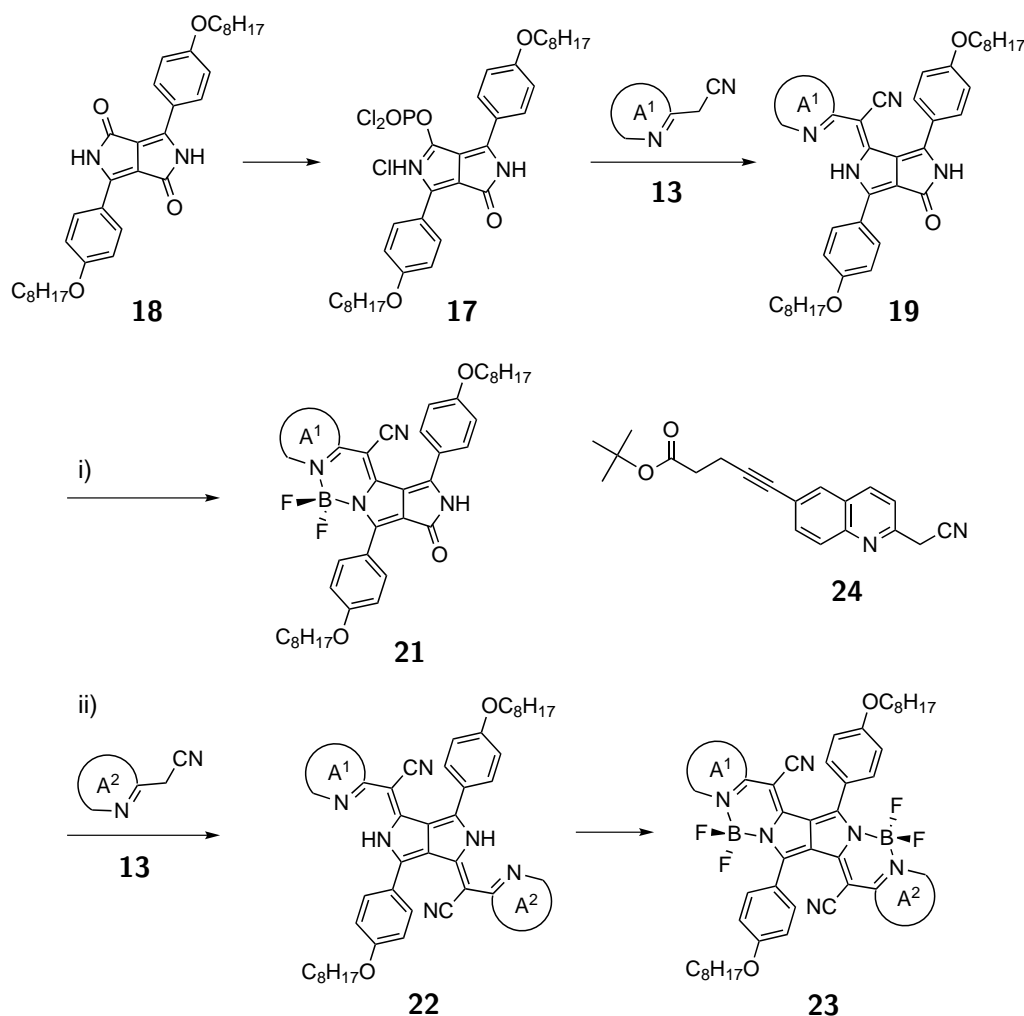
Die optischen Eigenschaften symmetrischer PPCys konnten in den letzten Jahren in unserer Arbeitsgruppe durch Synthese von Pyrrolopyrrol-Aza-Cyaninen weiter variiert werden. Hierbei wurden die CCN-Fragmente in den Brückenpositionen durch Stickstoffatome substituiert.^[134,135]

1.3.2 Monosubstituierte und asymmetrische Pyrrolopyrrol-Cyanine

Die erfolgreiche Synthese symmetrischer PPCy Farbstoffe veranlasste dazu, über eine andere Synthesestrategie asymmetrische PPCys darzustellen, welche verschiedene heteroaromatische Endgruppen A (mit $A^1 \neq A^2$) tragen. Dies ist eine Grundvoraussetzung um Farbstoffe aufzubauen, die eine einzelne, konjugationsfähige Funktionalität aufweisen, um sie als Fluoreszenzlabel synthetisch an andere (Bio-)Moleküle anheften zu können. In Anlehnung an Arbeiten von Rochat *et al.*^[127] konnte Fischer das Phosphorsäureesterderivat **17**, durch Erhitzen von DPP **18** in reinem POCl₃, darstellen und es mit einem Äquivalent HAA **13** zu dem 1:1-Kondensationsprodukt **19** umsetzen, welches als Ketopyrrolopyrrol bezeichnet wird (Schema 1.6).^[133] Das DPP-Derivat **20** wurde gewählt, da die am Phenylring *para*-ständige Octylkette für eine höhere Löslichkeit in gängigen organischen Lösungsmitteln, wie Toluol oder Dichlormethan, sorgt. Die erhaltenen monosubstituierten Ketopyrrolopyrrole (H-KPPs) können entweder mit BF₃ · OEt₂ zu den entsprechenden BF₂-KPPs **21** um-

gesetzt werden (Route i in Schema 1.6), oder sie werden mit einem ungleichen HAA zu asymmetrischen H-PPCys **22** umgesetzt (Route ii in Schema 1.6) Diese können wiederum zu asymmetrischen BF₂-PPCys komplexiert werden (**23**). Für die Entwicklung eines NIR-Fluoreszenzlabels wurde mit dem geschützten Carbonsäurederivat **24** ein asymmetrisches BF₂-PPCy dargestellt (s. Kap. 1.3.4).

Durch das asymmetrische Substitutionsschema ist eine Feinabstimmung der Absorptionswellenlängen möglich. Asymmetrische PPCys weisen spektroskopische Eigenschaften auf (Absorptionsmaxima, Extinktionskoeffizienten, Oszillatorstärken), die exakt zwischen denen der entsprechenden symmetrischen Verbindungen liegen.^[133]



Schema 1.6: Synthese der monosubstituierten KPP- (**19** und **21**) und asymmetrischen PPCy-Farbstoffe (**22** und **23**) aus Diketopyrrolopyrrol **18** und ungleichen heteroaromatischen Acetonitrilen **13** (A¹ ≠ A²).

1.3.3 Erweiterte Systeme: Bis-Pyrrolopyrrol-Cyanine

Die erfolgreiche Synthese monosubstituierter KPPs **19** eröffnete auch den Weg für die Darstellung noch stärker ausgedehnter Chromophore auf der Basis von Pyrrolopyrrol-Cyaninen, welche als Bis-Pyrrolopyrrol-Cyanine (Bis-PPCy) beschrieben wurden.^[132] Zwei Äquivalente eines KPP **25**, dargestellt aus 3,4,5-Tridodecyloxy-DPP **26**, wurden mit Dicyanomethylbisbenzothiazol **27**, einem bifunktionellen, verbrückenden, heteroaromatischen Acetonitril, umgesetzt (Schema 1.7). Die so erhaltenen Bis-Pyrrolopyrrol-Cyanine **28** konnten mittels Borreagenzien zu den entsprechenden Bis-BF₂- (**29**) oder Bis-BPh₂-PPCy (**30**) komplexiert werden.

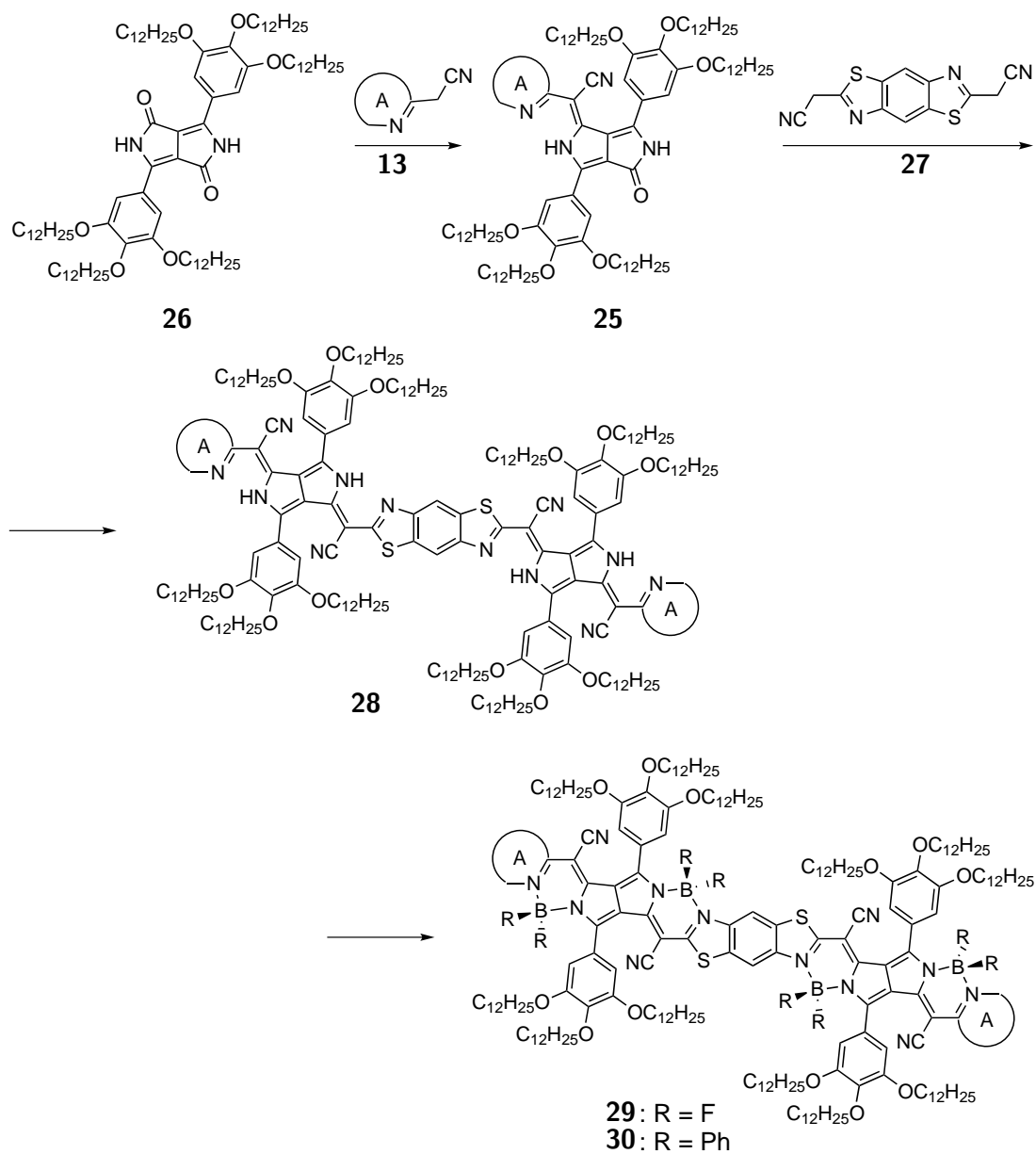
Bis-Pyrrolopyrrol-Cyanine weisen erste elektronische Übergänge auf, welche nahezu vollständig im NIR-Bereich liegen. Die vibronischen Seitenbanden haben geringe Intensitäten und die Absorption im sichtbaren Bereich ist vernachlässigbar. Die Absorptionseffizienten sind mit Werten von nahezu 600 000 M⁻¹cm⁻¹ für organische Moleküle extrem hoch. Die Absorptionsmaxima erreichen Wellenlängen knapp unter 1 μm und die Bandenbreiten sind gering. Zudem weisen diese Systeme immer noch Raumtemperaturfluoreszenz auf ($\phi_F = 5 - 20\%$).^[132]

1.3.4 Anwendungen von Pyrrolopyrrol-Cyaninen

Pyrrolopyrrol-Cyanine sind aufgrund der oben beschriebenen optischen Eigenschaften und ihrer sehr guten Photostabilität vielversprechende Farbstoffe für biologische als auch technische Anwendungen. Erste Versuche PPCy Farbstoffe in verschiedenen Bereichen einzusetzen wurden von Fischer *et al.* in ihren Arbeiten unternommen.

Fluoreszenz-Bildgebung (NIR-Label)

Da PPCys ungewöhnlich hohe Quantenausbeuten im NIR aufweisen, wurde angenommen, dass ihre Fluoreszenzlebenszeit ebenfalls hoch sind. Berezin *et al.* verwendeten einen BF₂- und BPh₂-PPCy Farbstoff als Probemoleküle in FLIM (*fluorescence lifetime imaging*) Studien um sie mit ICG zu vergleichen.^[136] Es wurden sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Experimente durchgeführt. Die PPCys wurden zuerst in Chloroform gelöst und dann in DMSO oder Gemischen aus Albumin und Wasser verdünnt, da bis dato keine wasserlöslichen PPCy Derivate zur Verfügung standen. In den *in vitro* Experimenten zeigten die PPCys etwa 3-4-fach längere Fluoreszenzlebenszeit als ICG. Für die *in vivo* Experimente wurden Mäusen Lösungen beider PPCy-Farbstoffe in DMSO/Tween-80/Wasser-Gemischen injiziert. Fluoreszenzintensitäts als auch -lebenszeit Bilder wurden aufgenommen (vgl. Intensitäts- und lebenszeitbilder in Lit.^[136]). Die Lebenszeiten aus den Bildgebungsexperimenten waren wie-



Schema 1.7: Synthese der Bis-Pyrrolopyrrol-Cyanine **28**, **29** und **30** aus zwei Äquivalenten KPP **25** und dem verbrückenden, bifunktionellen HAA **27**.

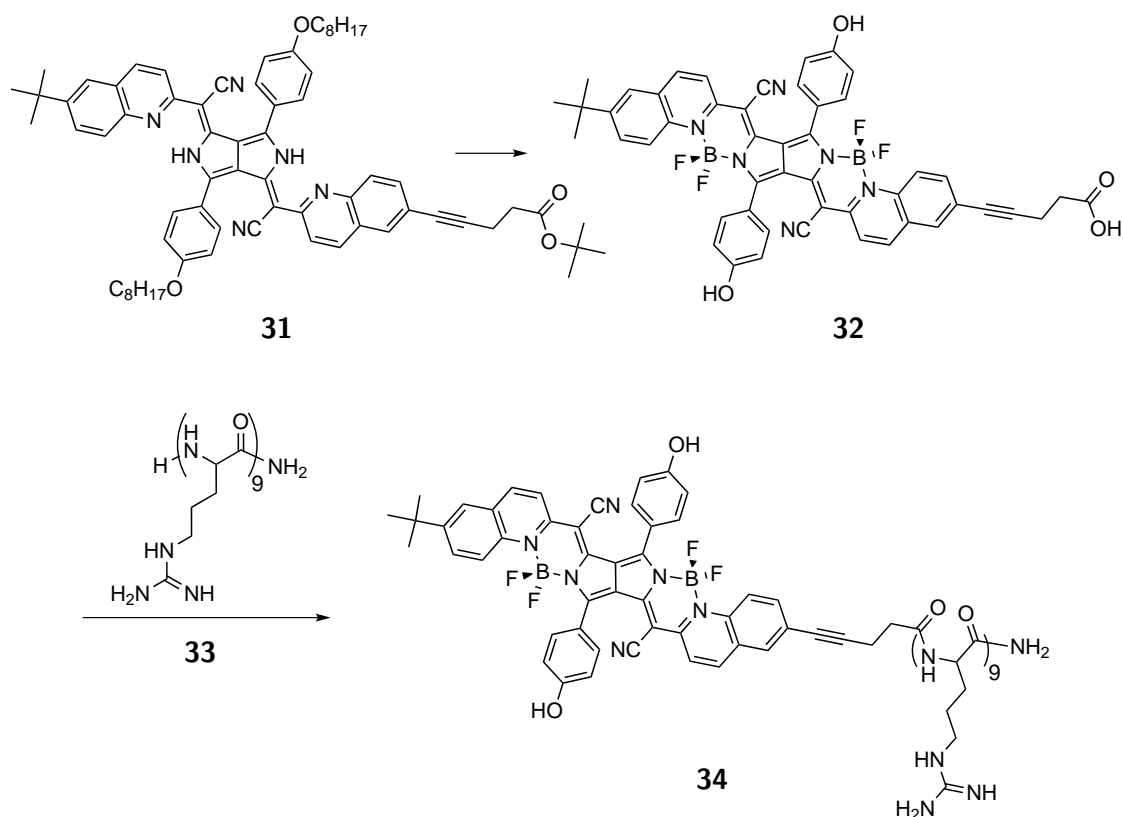
derum mehrfach höher als die von ICG. PPCys sind somit interessante Kandidaten für FLIM Experimente.

Wie in Kap. 1.3.2 beschrieben ist die Möglichkeit asymmetrische PPCys aufzubauen Grundlage für die Entwicklung von Fluoreszenzlabels. Man möchte bei selektiv anzubindenden Labels nur *eine* konjugationsfähige Funktionalität im Molekül, welche natürlich asymmetrisch eingebracht werden muss. So wurde das asymmetrische H-PPCy **31** synthetisiert, welches zu einer Seite eine geschützte Carbonsäurefunktion trägt (Schema 1.8).^[133] **31** wurde zur freien Säure entschützt und zum BF₂-PPCy umgesetzt. Die Octylketten am DPP-Kern, welche für den Aufbau des Farbstoffes aufgrund besserer Löslichkeit wichtig sind, sind ungeeignet für den Einsatz als NIR-Label in polaren Lösungsmitteln (insbesondere in Wasser). Diese konnten durch Reaktion mit BBr₃ zu den freien Phenolgruppen abgespalten werden (Verbindung **32**). **32** ist unlöslich in weniger polaren Medien wie Dichlormethan. **32** wurde kovalent an den N-Terminus von Nonaarginin (Arg₉, **33**), einem zellgängigen Peptid, gebunden. Peptid-Farbstoff-Konjugat **34** wurde erhalten, welches verwendet wurde um HeLa Zellen zu inkubieren. Fluoreszenzmikroskopie Experimente zeigten, dass **34** in Form kleiner Agglomerate in die Zellen aufgenommen wurde. Zusätzliches Anfärben mit einem Hoechst Farbstoff zeigte, dass sich diese Agglomerate um den Zellkern herum konzentrierten, aber nicht in diesen aufgenommen wurden.^[133]

PPCy Farbstoffe sind neben optischen auch interessant für photoakustische Bildgebungsverfahren wie von Bai *et al.* gezeigt wurde.^[137] Kürzlich funktionalisierten Zhou *et al.* PPCys mit terminalen Alkinen und konnten sie so über die kupferkatalysierte Variante der *Huisgen* 1,3-dipolaren Cycloaddition (Click-Reaktion) mit verschiedenen, hydrophilen Aziden verknüpfen.^[138] Die erhaltenen, polaren - wenn auch nicht wasserlöslichen - PPCys wurden in Zellexperimenten mittels Fluoreszenzmikroskopie untersucht.

Selektive NIR-Filter

Die beschriebenen Bis-Pyrrolopyrrol-Cyanine kommen dem Ideal eines selektiven NIR-Filters sehr nahe, da ihre Absorptionen im NIR intensiv, im sichtbaren Bereich aber vernachlässigbar sind. Um ihre Anwendbarkeit als solche NIR-Filter zu testen, wurde eine Lösung eines Bis-PPCy in Methylmethacrylat in einem Glasröhrchen polymerisiert. Nach der Polymerisation wurde ein Quader ausgefräst und Absorptionsspektren dieses farblosen PMMA Blockes aufgenommen. Es zeigte sich, dass die Absorption dieses Blockes ($A_{00} = 1.2$) gleich gegenüber einer Lösung dieses Farbstoffes in Chloroform war. Die Absorption des Blockes blieb auch nach über einem halben Jahr an diffusem Tageslicht nahezu unverändert.^[132]



Schema 1.8: Synthese des Carbonsäure-funktionalisierten NIR-Labels **32** und dessen Anbindung an das zellgängige Peptid Arg₉ (**33**) zum Peptid-Farbstoff-Konjugat **34**.

Diese Versuche zeigen, dass PPCy Farbstoffe mit ihren exzellenten spektroskopischen Eigenschaften tauglich für Anwendungen aus unterschiedlichen Forschungsfeldern sind.

1.4 pH-sensitive NIR-Fluoreszenzindikatoren

1.4.1 Wasserlösliche NIR-Farbstoffe

In allen von den in Kap. 1.1.1 beschriebenen Anwendungen werden photostabile NIR-Farbstoffe mit starken Absorptionen und Emissionen benötigt. Um in biologischen Umgebungen Anwendung zu finden, sollten die Farbstoffe wasserlöslich sein. Deshalb werden momentan viele Forschungsanstrengungen für die Entwicklung neuer, wasserlöslicher NIR-Farbstoffe unternommen. Dabei werden vor allem entsprechende Derivatisierungen von NIR-Farbstoffen schon bekannter Klassen, wie Phthalo- und Naphthalocyanine,^[139,140] Rylene,^[17,141,142] Quadratsäure-^[143,144] oder Croconium-Farbstoffe,^[145] Bodipys^[146,147] oder anderen^[148] angestrebt. Auf NIR-emittierende, GFP-ähnliche Proteine wird hierbei nicht

eingegangen, da diese als biologische Makromoleküle ohnehin wasserlöslich sind.^[58] Bis heute ist jedoch nur eine sehr geringe Anzahl an wasserlöslichen, organischen Farbstoffen mit guten Absorptionen und Emissionen im NIR bekannt. Neben dem generellen Mangel an NIR-absorbierenden Molekülen ist dafür ein wesentlicher Grund, dass NIR-Absorption gewöhnlicherweise in ausgedehnten π -Systemen beobachtet wird, welche oft hydrophob sind. Die Inkorporation hydrophiler Funktionalitäten in hydrophobe Chromophore stellt den Forschenden vor experimentelle Schwierigkeiten. Und selbst wenn synthetische Routen erfolgreich etabliert werden können, steht man vor weiteren Problemen. Chromophore Systeme können im wässrigen Medium der hydrolytischen Zersetzung unterliegen,^[63,149,150] und sie weisen meist eine hohe Tendenz zur Aggregation auf, welche oft durch sehr starkes Fluoreszenzquenching begleitet wird.^[143,151,152]

Die derzeit zumeist verwendeten, wasserlöslichen NIR-Farbstoffe sind Heptamethine (Tricarbocyanine), wie bspw. Indocyaningrün **2** (ICG oder *cardio green*),^[14,62,63] Cy7 oder stabilere, längerwellig absorbierende Derivate davon (wie z.B. **1**; vgl. Strukturen und spektroskopische Eigenschaften von **1** und **2** in Abb. 1.3 bzw. Tabelle 1.1), welche in den letzten Jahren entwickelt wurden.^[19,61,153–159] ICG **2** ist der einzige NIR-Fluorophor, welcher von der U.S. Food & Drug Administration für den medizinischen Gebrauch freigegeben wurde.^[12] Abb. 1.4 zeigt eine Auswahl an wasserlöslichen NIR-Farbstoffen, deren spektroskopische Eigenschaften in Tabelle 1.2 zusammengefasst sind.

Die spektroskopischen Daten geben gut wieder, wie rudimentär die Forschung auf diesem Gebiet noch ist. So lassen sich in der Literatur kaum Farbstoffe finden, welche gut wasserlöslich sind und dabei noch starke Absorption und Fluoreszenz im NIR aufweisen. So finden sich in Tabelle 1.2 auch Derivate, welche man eher als „tiefrote“ ($\lambda_{\max}^F < 750$

Farbstoff	Ref.	Lösungsmittel	λ_{\max}^A [nm]	λ_{\max}^F [nm]	ϵ_{00} [M ⁻¹ cm ⁻¹]	ϕ_F
35	[17]	H ₂ O	660	705	73800	0.016
36	[144]	H ₂ O	775	817	-	-
37	[145]	H ₂ O	783	-	200000	-
38	[148]	H ₂ O	591 ^[a]	757 ^[a]	17000 ^[b]	-
39	[146]	PBS ^[c]	704	727	32300	0.13
40	[147]	H ₂ O	750	781	-	0.003

Tabelle 1.2: Spektroskopische Daten des ersten elektronischen Überganges ($S_0 \leftrightarrow S_1$) der in Abb. 1.4 dargestellten, wasserlöslichen NIR-Fluorophore; [a] mit 1% DMSO, [b] in DMSO, [c] pH = 7.4.

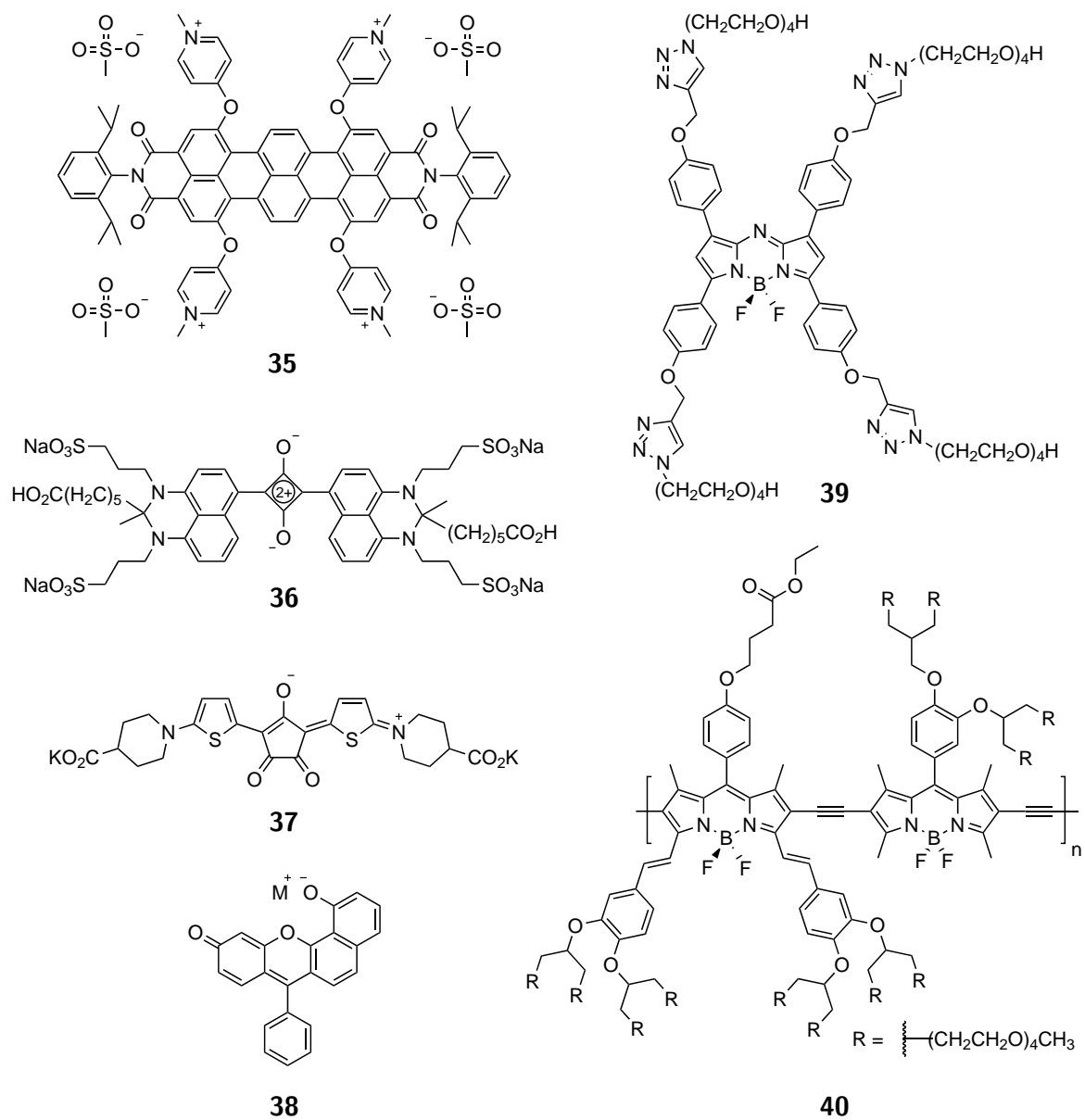


Abbildung 1.4: Ausgewählte wasserlösliche NIR-Farbstoffe: TDI (**35**), Quadratsäure- (**36**), Croconium- (**37**), Seminaphthofluoron- (**38**) und Aza-Bodipy-Farbstoff (**39**) und polymeres Bodipy (**40**).

nm) denn als nahinfrarote Farbstoffe bezeichnen kann.² Oft sind die spektroskopischen Daten unzureichend beschrieben oder die Fluoreszenzquantenausbeuten solcher Farbstoffe in reinem Wasser liegen bei unter 1%. Dies liegt zum einen daran, dass (wie in Kap. 1.1.2 schon beschrieben) die Quantenausbeuten im NIR ohnehin meist gering sind. Zum anderen ist in wässriger Umgebung die Fluoreszenz oft durch Bildung nicht-fluoreszierender π - π -Aggregate oder durch Solvateffekte vermindert. Meist werden hier zur Bestimmung von Quantenausbeuten organische Lösungsmittel wie DMSO und Methanol oder Albumine wie BSA hinzugesetzt um Aggregationen zu vermeiden und verlässliche Werte zu erhalten. Als Entscheidungskriterium, ob ein wasserlöslicher NIR-Fluorophor gut geeignet für Fluoreszenzexperimente in biologischen Systemen ist, sollte aber nicht nur die Quantenausbeute im rein wässrigen Milieu herangezogen werden. Intrazelluläre Umgebungen basieren zwar auf Wasser als Lösungsmittel, sind aber hochkomplex in ihrer Zusammensetzung. So finden sich neben sämtlichen Stoffwechselprodukten vor allem Proteine in der Zelle, an welchen Fluoreszenzfarbstoffe binden können und dadurch eine völlig andere „Solvatation“ erfahren. Dies resultiert meist in einer deutlich erhöhten Fluoreszenz gegenüber der reinen wässrigen Lösung solcher Farbstoffe,^[144] weshalb sie neben ihrer spektroskopischen Charakterisierung in Lösung auch in biologischen Systemen evaluiert werden sollten. Gute Emissionseigenschaften in reinem Wasser zeigen vor allem verbrückte Cy7-Derivate wie **1** (vgl. Tabelle 1.1), weswegen diese Systeme viel Beachtung finden.^[19,61,153–159]

Die Fähigkeit von Farbstoffen, sich im wässrigen Medium lösen zu können, wird über entsprechende Funktionalisierung der Chromophoren mit hochwasserlöslichen Gruppen erreicht. Dies kann entweder schon an den Edukten für die Farbstoffsynthese geschehen oder der Farbstoff wird postfunktionalisiert. Oft werden die Moleküle an geeigneten Stellen sulfoniert (wie z.B. bei **35** oder **36**, Abb. 1.4) oder es werden Oligo- bzw. Polyethylenglykol (PEG)-Einheiten (wie z.B. bei **39** oder **40**, Abb. 1.4) eingeführt. Je nach synthetischer Strategie werden somit ionische oder nicht-ionische, wasserlösliche Systeme erhalten. Die Nettoladung eines Farbstoffes, als auch die Ladungsverteilung über die Molekülstruktur sowie die Resthydrophobizität, können maßgeblich sein für biologisch wichtige Aspekte wie die Zellgängigkeit/Membranpermeabilität oder den Abbau und das Ausscheidungsverhalten (renal oder hepatisch) des Farbstoffes aus Organismen.^[153]

1.4.2 NIR-Fluoreszenzindikatoren

Indikatoren sind Moleküle, welche die Fähigkeit besitzen, eine chemische Information, wie z.B. die Konzentration eines bestimmten Analyten, in ein analytisch verwertbares Signal

²Die Absorptionsmaxima dieser Verbindungen liegen meist aber dennoch im Bereich des „optischen Fensters“ (vgl. Abb. 1.1).

zu übersetzen. Fluoreszenzindikatoren - auch Fluoreszenzsonden oder -sensoren genannt - sind somit Indikatoren, welche die Emission von Fluoreszenzlicht als analytisches Signal nutzen. Ein typischer Fluoreszenzindikator vereint eine analytische Bindungsstelle (Chelator, Koordinationsstelle, Rezeptor oder Ligand genannt) mit einem Fluorophor, welcher das Bindungsereignis zwischen dem Analyten und der Bindungsstelle in einen Fluoreszenzoutput übersetzt. Fluoreszenzsonden, welche spezifische Moleküle oder Ionen detektieren, quantifizieren und/oder abbilden können sind zu unerlässlichen, empfindlichen Werkzeugen in Medizin und Technik geworden und haben wesentlich zum Verständnis chemischer und biologischer Systeme beigetragen. Fluoreszenzspektroskopie ist hierbei eine experimentell vielseitige Methode: die Fluoreszenzsignale können als Anregungs- oder Emissionsspektren, Intensitäten, Intensitätsverhältnisse (ratiometrisch), Lebenszeiten und sogar als Anisotropie beobachtet werden.^[160] Auch bei der Verwendung von Fluoreszenzsonden gelten für Systeme im nahen Infrarot natürlich dieselben Vorteile wie für Fluorophore im Allgemeinen (s. Kap. 1.1.1). Interessant für diese Arbeit sind eben solche Fluoreszenzindikatoren, die im NIR operieren, wengleich auch hier die Auswahl an entsprechenden Systemen für den sichtbaren Bereich naturgemäß viel größer ist.

Es existieren mittlerweile Fluoreszenzindikatoren für eine große Anzahl denkbarer Analyten. Einige Metallkationen spielen beispielsweise sehr wesentliche Rollen in verschiedenen biologischen Prozessen, während andere mit Toxizität und Erkrankungen in Verbindung gebracht werden.^[161–163] So können verschiedenste Metallkationen, wie z.B. Na^+ ,^[164] K^+ ,^[165] Ca^{2+} ,^[166–168] Fe^{3+} ,^[169] Cu^{2+} ,^[169] Zn^{2+} ,^[169–171] Hg^{2+} ,^[172,173] aber auch Anionen, wie z.B. F^- ,^[174] CN^- ,^[175] Biomoleküle wie Toxine,^[176] Peptide/Proteine,^[177] Saccharide,^[178] oder reaktive Sauerstoff/Stickstoff Spezies (*reactive oxygen/nitrogen species*, ROS/RNS), wie z.B. HOCl oder NO,^[179,180] adressiert werden.

Die Strukturen einiger ausgewählter NIR-Fluoreszenzindikatoren für verschiedene Metallionen sind in Abb. 1.5a gezeigt. Das Bodipy-Derivat **41** ist ein selektiver Indikator für Hg^{2+} -Ionen.^[181] In seiner metallfreien („apo“) Form liegt das Absorptionsmaximum in THF bei 720 nm und ein ICT (*internal charge transfer*) Prozess von den Stickstoffdonoren in den beiden Dithia-Dioxa-Aza-Kronen zum Bodipy-Chromophor quencht die Fluoreszenz bei 740 nm stark. Durch Zugabe von $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ geht **41** in seine ionengebundene Form **42** über und das Absorptionsmaximum wird 90 nm hypsochrom verschoben. Gleichzeitig entwickelt sich eine starke Fluoreszenz bei 660 nm. Durch Zugabe anderer Metallsalze wird diese signifikante Änderung in den spektroskopischen Eigenschaften nicht erreicht. Die Dissoziationskonstante K_d für diesen Chemosensor mit zwei Äquivalenten an Hg^{2+} -Ionen beträgt $1.8 \cdot 10^{-6} \text{ M}^2$. Einen weiteren Fluoreszenzindikator stellt das dipicolylsubstituierte Cy7-Derivat **43** bzw. **44** dar, welches selektiv auf Zn^{2+} -Ionen anspricht.^[182] In seiner apo-Form

weist diese Verbindung in HEPES-gepufferter, wässriger Acetonitrillösung ihr Absorptionsmaximum bei 730 nm und ihr Emissionsmaximum bei 780 nm auf. Nach Chelatisierung von Zn^{2+} -Ionen durch die Dpicolyamineinheit ändern sich die spektralen Lagen von Absorption und Emission nicht, aber die Fluoreszenz steigt bis um das 20-fache an. Zusätzlich zeigt dieses Derivat keine Abhängigkeit vom pH-Wert im physiologischen Bereich. Somit eignet sich dieser Indikator zur Bestimmung von Zn^{2+} -Konzentrationen in Zellen mit einer Dissoziationskonstante K_d von $6.3 \cdot 10^{-8}$ M.

Allen Fluoreszenzindikatoren ist gemein, dass sie chelatisierende Gruppen tragen, welche Donoreinheiten - meist Amine - aufweisen. Kronenetherderivate als Chelatoren, wie bei **41** bzw. **42** sind nicht untypisch und werden für viele Metallkationen verwendet. Diese Chelatoren sind entweder im konjugierten π -System eingebaut (z.B. bei **41** bzw. **42**) oder durch einen nicht-konjugierten Spacer vom Fluorophor getrennt (z.B. bei **43** bzw. **44**). Das Fluoreszenzlöschen in der *apo*-Form ist im Wesentlichen auf zwei photophysikalische Prozesse zurückzuführen und abhängig vom Design der Indikatoren. Bei Systemen, in denen der Chelator mit dem Fluorophor in π -Konjugation steht, tritt oft ein interner Ladungstransfer (*internal charge transfer*, ICT) auf. Wenn der Chelator über einen σ -Spacer vom Fluorophor konjugativ getrennt ist, ist es meist ein photoinduzierter Elektronentransfer (*photoinduced electron transfer*, PET) vom Chelator zum Fluorophor, welcher einen strahlungslosen Kanal für die Desaktivierung des elektronisch angeregten Zustandes öffnet. Durch Chelatisierung des entsprechenden Analyten werden die zuvor energetisch hochliegenden Donororbitale stabilisiert, also energetisch abgesenkt, und ICT bzw. PET kann nicht mehr stattfinden - die Fluoreszenzquantenausbeute steigt stark an.^[160,183]

Sehr große Bedeutung kommt Fluorophoren zu, welche selektiv auf Protonen gegenüber anderen Kationen ansprechen. Abb. 1.5b zeigt verschiedene sogenannte pH Fluoreszenzindikatoren, welche zudem elektronische Übergänge im NIR aufweisen. In der Literatur findet sich eine Vielzahl solcher pH Fluoreszenzindikatoren für den sichtbaren Bereich aus unterschiedlichen Farbstoffklassen, wie z.B. Cyaninen,^[184] Bodipys,^[160,185–187] Rhodaminen^[188–190] oder anderen.^[191–193] Für das NIR ist die Auswahl naturgemäß wiederum viel geringer. Die meisten pH-sensitiven Fluoreszenzindikatoren bauen hier auf Bodipys (wie **45**)^[93,160,194–196] oder Heptamethinen (wie **46**)^[158,197–205] auf. Aber auch andere Systeme, wie Styrylcyanin **47**, sind bekannt.^[206–210] Wichtig beim rationalen Design von pH Fluoreszenzindikatoren ist die Abschätzung, welchen pK_a Wert das Amin (bzw. die Donorfunktion) in der Zielstruktur aufweist. Für Arbeiten in eukaryotischen, zellulären Umgebungen beispielsweise gibt es im Wesentlichen zwei interessante pH-Bereiche, an die der pK_a Wert entsprechend angepasst werden muss: der physiologische Bereich zwischen ca. 6.8-7.4 und der stärker saure Bereich zwischen ca. 4.5-5.5, welcher in späten Endosomen bzw. Lysosomen

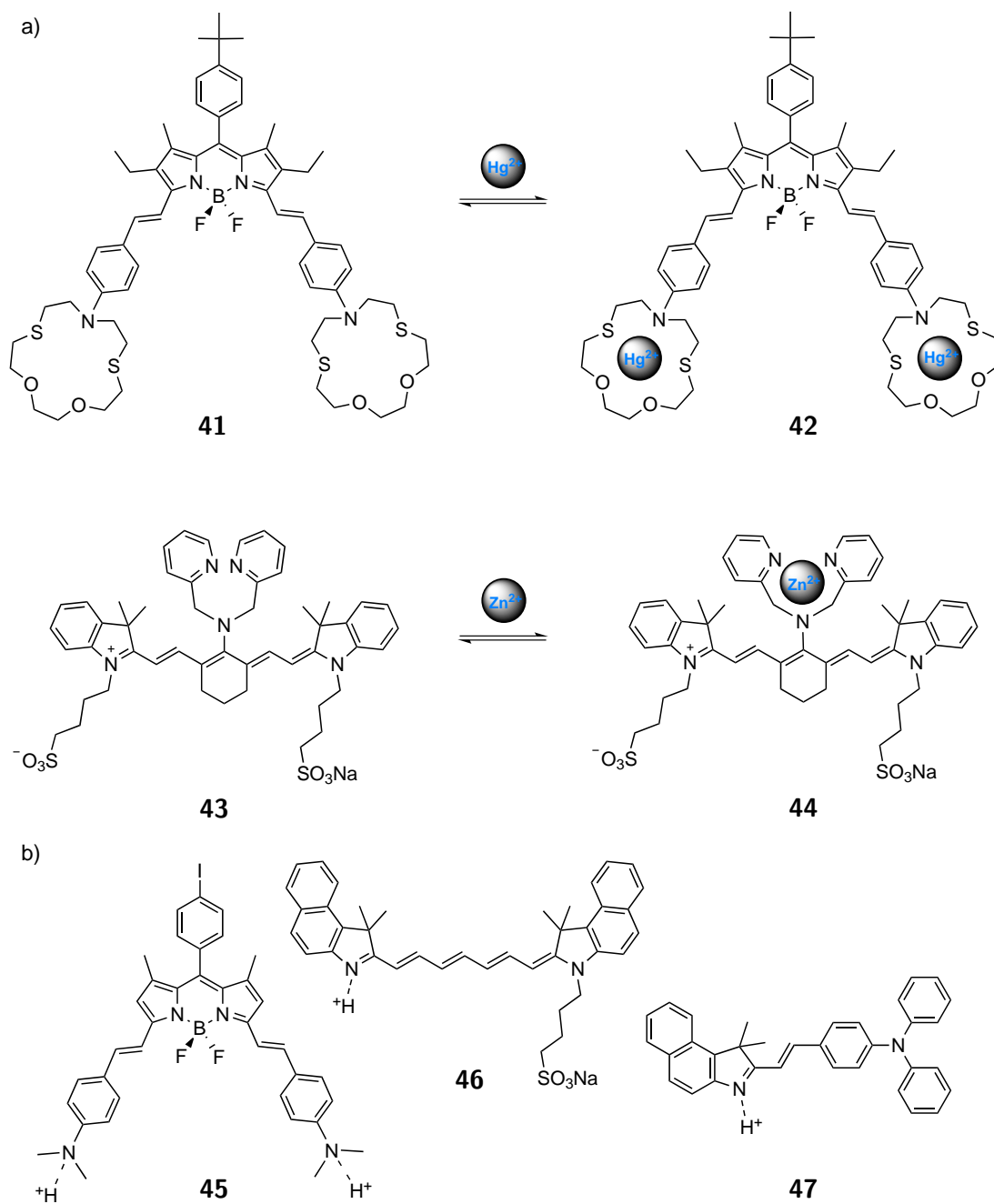


Abbildung 1.5: Ausgewählte NIR-Fluoreszenzindikatoren; a) für Metallkationen: Hg^{2+} -sensitives Bodipy-Derivat in *apo*- (**41**) und ionengebundener Form (**42**), Zn^{2+} -sensitives Cy7-Derivat in *apo*- (**43**) und ionengebundener Form (**44**); b) für Protonen: Bodipy- (**45**), H-ICG- (**46**) und Styrylcyanine-Derivat (**47**).

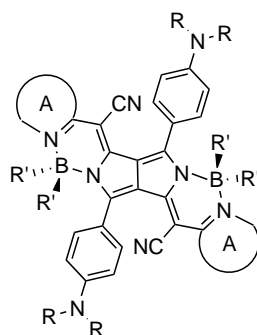
vorherrschend. Systeme mit pK_a Werten unter 4 können mitunter für acidophile Prokaryoten interessant sein.^[192,193] Der beobachtbare pH-Bereich ergibt sich etwa zu $pK_a \pm 1$. Der pK_a Wert des pH-sensitiven Fluoreszenzindikators kann über intelligentes, chemisches Design maßgeschneidert werden. Substitutionen an aromatischen Untereinheiten oder an den Donoreinheiten selbst führen zu Verschiebungen in den pK_a Werten gemäß ihrer elektronischen und sterischen Effekte. So kann bspw. der pK_a Wert von **47** von 4.40 durch Entfernen des an der Indoleinheit anellierten Benzolringes auf 4.71 angehoben werden.^[206] Auch das Ersetzen des Iodatomes am Phenylring in der *meso*-Position von Bodipy **45** durch andere Halogenatome oder Wasserstoff führt sicher zur Änderung der pK_a Werte der endständigen Aniline. Die Derivatisierungsmöglichkeiten zum Einstellen der pK_a Werte sind vielfältig.^[160]

Eine wesentliche Eigenschaft von Fluoreszenzindikatoren, wenn man von deren pH-Sensitivität spricht, sollte natürlich eine gute Wasserlöslichkeit dieser Systeme sein. Zwar wird in vielen Publikationen von (NIR) pH Fluoreszenzindikatoren gesprochen, dennoch sind viele Verbindungen nicht in reinem Wasser löslich. Ihre (spektroskopischen) Eigenschaften, vor allem pK_a Werte, werden dann oft in Gemischen aus Wasser und Alkoholen oder anderen organischen Lösungsmitteln/Zusätzen bestimmt.^[160,195,206] Man kann erwarten, dass solche Fluorophore gerade in biologischen Bereichen oft nur bedingt angewendet werden können. Die Darstellung von pH-sensitiven NIR-Fluoreszenzindikatoren, die wirklich alle Eigenschaften - Absorption und Emission im NIR-Bereich von 800 nm oder darüber, selektives Fluoreszenzschalten durch Protonierung in gewünschten pH-Bereichen und hohe Wasserlöslichkeit - auf sich vereinen, stellt eine anspruchsvolle Herausforderung dar.

1.5 Aufgabenstellung

In den vorangegangenen Kapiteln wurden wichtige Klassen von NIR-Fluorophoren und ihre optischen Eigenschaften vorgestellt. Insbesondere wurde dabei auf die noch recht junge und vielversprechende Substanzklasse der in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Pyrrolopyrrol-Cyanine (PPCys) eingegangen. Durch die Arbeiten der letzten Jahre konnten diverse Unterklassen von PPCys entwickelt, viele Struktur-Eigenschaften-Beziehungen erforscht, erste Anwendungen gefunden und dadurch ein gutes Gesamtbild dieser Klasse an NIR-Fluorophoren gewonnen werden. Desweiteren wurde eine kurze Einführung in wasserlösliche NIR-Fluorophore und (pH-sensitive) NIR-Fluoreszenzindikatoren gegeben.

In meiner Masterarbeit ist es mir unter anderem gelungen, erste aminophenylsubstituierte PPCy Derivate der generellen Struktur **48** (Abb. 1.6) darzustellen, welche durch die Rezeptorfunktion der Aminogruppen (-PhNR₂) als NIR-Fluoreszenzindikatoren auf saure



48

Abbildung 1.6: Grundkörper aminophenylsubstituierter PPCy Derivate (A = aromatischer Heterozyklus; R = Alkyl, Aryl; R' = F, Ph).

Umgebungen ansprechen.^[211] Diese Verbindungen waren aber nicht wasserlöslich, sondern nur in unpolaren, organischen Medien löslich. Zudem waren die Syntheserouten noch nicht ausgereift, da zu geringe Ausbeuten in manchen Synthesestufen erhebliche Probleme bereiteten und viele der Zielverbindungen, auch aufgrund von zu geringer Löslichkeit, nicht analysenrein dargestellt werden konnten.

Die zuletzt angesprochenen Ergebnisse aus meiner Masterarbeit bilden den Ausgangspunkt für die Aufgabenstellung. So sollen aminophenylsubstituierte PPCy Derivate dargestellt, charakterisiert, spektroskopisch untersucht und ihre photophysikalischen Eigenschaften aufgeklärt werden. Es sollen, gegenüber den ersten Ergebnissen aus den Vorarbeiten, gut lösliche Derivate über adäquate Synthesewege in ordentlichen Ausbeuten erhalten werden.

Die bisher synthetisierten PPCy Derivate waren nur in unpolaren, organischen Lösungsmitteln, wie Dichlormethan oder Toluol löslich. PPCy Derivate mit hochpolaren Gruppen, welche Charakterisierungen in polaren Lösungsmitteln wie Alkoholen oder Wasser zuließen, wurden noch nicht dargestellt. Um Pyrrolopyrrol-Cyanine in biologischen (wässrigen) Umgebungen zu untersuchen und sie für eine breitere Forschungsgemeinschaft interessant zu machen, ist der nächste logische Schritt die Darstellung von wasserlöslichen Derivaten. Es sollen Konzepte für die Funktionalisierung von PPCys mit hochpolaren Gruppen erarbeitet und entsprechende Derivate dargestellt werden. Diese Derivate sollen spektroskopisch untersucht, charakterisiert und auf ihre Eignung als Fluoreszenzlabel für zelluläre Anwendungen getestet werden.

Nach dem Etablieren von Syntheserouten zu wasserlöslichen Derivaten, sollen diese auf die Fluoreszenz-schaltbaren Derivate, wie ich sie in meiner Masterarbeit schon darstellen konnte, übertragen werden. Die resultierenden pH-sensitiven Fluoreszenzsonden sollen spektroskopisch untersucht, charakterisiert und in ihrer Anwendbarkeit auf zelluläre Um-

gebungen getestet werden.

Somit ergibt sich als übergeordnetes Ziel dieser Arbeit die Entwicklung von hoch wasserlöslichen, pH-sensitiven Fluoreszenzindikatoren auf Basis von Pyrrolpyrrol-Cyaninen mit Absorptions- und Emissionmaxima im NIR-Bereich von 800 nm oder darüber.

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 Gliederung des Ergebnisteils

Im Folgenden werden die erzielten Ergebnisse mitsamt den aufgetretenen Problemen diskutiert. Für eine gute Übersicht wird der Ergebnisteil in drei große Kapitel unterteilt, in denen die verschiedenen Substanzklassen behandelt werden, welche den drei Zielen der Aufgabenstellung entsprechen. Diese Gliederung gibt auch gut den chronologischen Verlauf meiner Promotion wieder.

In Kap. 2.2 wird die Synthese, Analytik und spektroskopische Charakterisierung von verschiedenen aminophenylsubstituierten PPCys behandelt. Dabei werden ebenfalls Edukt-synthesen und alternative Syntheserouten beschrieben und eine Interpretation der beobachteten spektroskopischen Eigenschaften gegeben. In Kap. 2.3 wird die Synthese, Analytik und spektroskopische Charakterisierung von wasserlöslichen PPCys behandelt. Dabei entfällt ein wesentlicher Teil auf die Beschreibung und Diskussion von erfolglosen synthetischen Zugängen zu wasserlöslichen PPCys. Es werden darüber hinaus Fluoreszenzexperimente mit den gewonnenen Derivaten beschrieben. In Kap. 2.4 wird schließlich die Vereinigung der ersten beiden Kapitel gezeigt. Die Synthese und Analytik von pH-sensitiven NIR-Fluoreszenzindikatoren auf Basis von PPCys wird beschrieben, wobei auch hier gescheiterte Syntheserouten mitdiskutiert werden. Die spektroskopische Charakterisierung von und Fluoreszenzexperimente mit den erhaltenen pH-Indikatoren werden aufgezeigt und diskutiert.

Die Strukturformeln aller synthetisierten Farbstoffe (auch DPPs) sind zum schnellen Nachschlagen im Anhang (Kap. 6) abgebildet.

2.2 Aminophenylsubstituierte Pyrrolopyrrol-Cyanine

2.2.1 Synthese der aminophenylsubstituierten DPPs

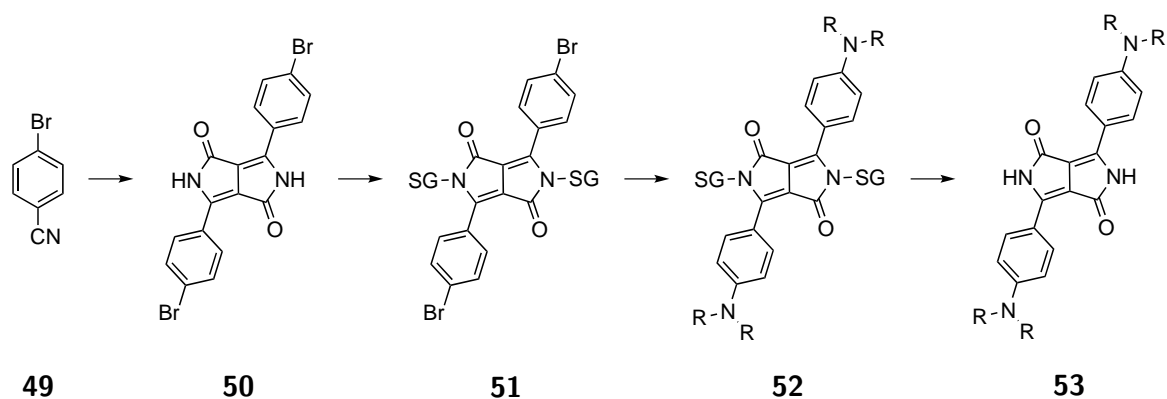
Alternativer Zugang über Derivatisierung am DPP-Gerüst

Während meiner Masterarbeit konnte ich die Erkenntnis gewinnen, dass aminophenylsubstituierte DPPs auf konventionellem Weg - ausgehend von *para*-Aminobenzonitrilen mit Bernsteinsäurediethylester (Vgl. Schema 1.4, Kap. 1.2, R = *para*-Aminogruppe, R' = Et) - in nur sehr mangelhaften Ausbeuten ($\leq 5\%$) dargestellt werden können.^[211] Eine Erklärung hierfür ist, dass bei Vorhandensein einer *para*-Aminofunktion die Elektrophilie des Nitrilkohlenstoffatoms durch Mesomerieeffekte vermindert ist und dadurch die Ratenkonstante für die Reaktion mit dem Bernsteinsäurediester herabgesetzt wird. Dadurch tritt eine für die DPP-Synthese bekannte Nebenreaktion, die Selbstkondensation des Diesters, in den Vordergrund.^[112,211] Es wurden deshalb schon während dieser Zeit alternative synthetische Zugänge zu aminophenylsubstituierten DPPs gesucht, jedoch konnten nur Teilerfolge erzielt werden. Letztlich wurden die DPPs dann aus Zeitgründen auf dem bekannten Weg in sehr geringen Ausbeuten synthetisiert. Erstes Ziel zu Beginn meiner Promotion war es, weiter an diesem alternativen Zugang zu forschen um eine gute Grundlage für die Synthese aminophenylsubstituierter DPPs und PPCys zu schaffen.

Die schon in der Masterarbeit verfolgte Grundidee war an - ausgehend von dem aus 4-Brombenzonitril **49** in passablen Ausbeuten darstellbaren, aber schlecht löslichen - 4-Brom-DPP **50** eine reversibel und einfach abspaltbare Schutzgruppe (SG) an die lactamischen N-Atome einzuführen. Dies sollte gut lösliche DPP Derivate **51** ergeben, welche dann mittels Pd-katalysierter *Hartwig-Buchwald* Aminierung zu aminophenylsubstituierten DPPs **52** umgesetzt werden können (Schema 2.1). Im letzten Schritt sollten diese dann wieder zu DPPs mit freien N-Atomen „entschützt“ werden (**53**).

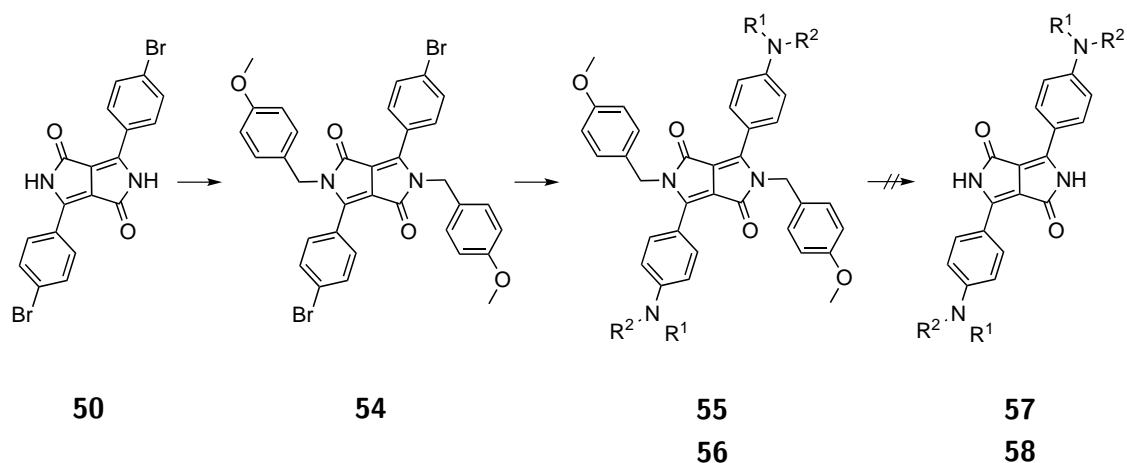
So wurde als erstes aus kommerziell erhältlichem 4-Brombenzonitril **49** unter konventionellen DPP Synthesebedingungen 4-Brom-DPP **50** in 44% Ausbeute dargestellt, welches dann mittels einer geeigneten „Schutzgruppe“ versehen werden sollte. In meiner Masterarbeit verwendete ich damals Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc₂O) um eine Boc-Schutzgruppe an die lactamischen N-Atome einzuführen. Diese Schutzgruppe war zwar leicht wieder abspaltbar, erwies sich im weiteren Verlauf dennoch als ungeeignet, da das Boc-geschützte DPP im Folgeschritt Nebenreaktionen mit den eingesetzten Aminen einging.^[211]

Es wurde nach weiteren Schutzgruppen gesucht und schließlich gemäß Arbeiten von Yamagata *et al.* die 4-Methoxybenzyl Schutzgruppe eingeführt.^[126] Dazu wurde **50** mit 4-Methoxybenzylchlorid und Kaliumcarbonat in DMF unter Stickstoffatmosphäre zu **54**



Schema 2.1: Generelles Schema zur Darstellung aminophenylsubstituierter DPPs **53** mittels alternativer Synthesestrategie über *Hartwig-Buchwald* Aminierung (SG = Schutzgruppe).

alkyliert (Schema 2.2). Die Reaktionskontrolle erfolgte per UV/Vis Spektroskopie und es konnte die Entstehung einer zur Eduktbande ($\lambda_{\max}^A = 514 \text{ nm}$) hypsochrom verschobenen, unstrukturierten Absorptionsbande ($\lambda_{\max}^A = 475 \text{ nm}$) beobachtet werden, welche typisch für N-alkylierte DPPs ist. DPP **54** wies erwartungsgemäß eine deutlich erhöhte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln gegenüber **50** auf. Im nächsten Schritt wurde das *para*-ständige Bromatom in DPP **54** mittels Pd-katalysierter *Hartwig-Buchwald* Reaktion durch aromatische Amine ausgetauscht. Dazu wurde **54** unter Schutzgasatmosphäre mit Palladiumacetat/SPhos und *N-n*-Butylanilin bzw. Bis(4-(*tert*-butyl)phenyl)amin zu den aminophenylsubstituierten DPPs **55** bzw. **56** mit Ausbeuten von etwa 50% umgesetzt, welche mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie und Elementaranalyse charakterisiert wurden.



Schema 2.2: Gescheiterte Darstellung der aminophenylsubstituierten DPPs **57** und **58** über den alternativen Syntheseweg (**55/57**: $\text{R}^1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; **56/58**: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = p\text{-(tert-Bu)Ph}$).

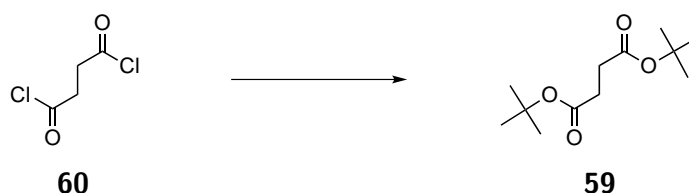
Bis zu diesem Punkt schien die Syntheseroute erfolgsversprechend, doch zeigten sich im letzten Schritt der Abspaltung der Schutzgruppe erhebliche Probleme. Es wurden zuerst viele verschiedene Abspaltungsbedingungen getestet - mitunter Trifluoressigsäure (TFA) in Toluol, α -Chlorethylchlorformiat in DCM mit anschließender Methanolyse - am vielversprechendsten erschien aber die Abspaltung mit Aluminium-(III)-chlorid in Anisol bei erhöhter Temperatur. Hier konnte in der Reaktionskontrolle zu DPP **57** per UV/Vis Spektroskopie die Auftreten einer bathochromen, strukturierten Absorptionsbande ($\lambda_{\text{max}}^{\text{A}} = 561$ nm) beobachtet werden, welche typisch für aminophenylsubstituierte DPPs mit freien, lactamischen NH-Gruppen ist. **57** konnte auch mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie nachgewiesen werden, jedoch lieferten die Elementaranalysen verschiedener Ansätze und mehrfacher Aufreinigungsschritte (Digerieren in Methanol) keine zufriedenstellenden Werte. Da die Kohlenstoffwerte der Elementaranalysen stets zu niedrig waren, was auf anorganische Verunreinigungen schließen lässt, ist eine Erklärung hierfür, dass Hydrolyseprodukte des AlCl_3 nicht abgetrennt werden konnten. Desweiteren schien AlCl_3 bei der Entschützung zu DPP **58** ein zu harsches Reagenz zu sein, da im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum ein deutlich zu geringes Integral für die *tert*-Butylgruppen gefunden wurde. AlCl_3 ist unter bestimmten Bedingungen in der Lage aromatische *tert*-Butylgruppen abzuspalten, eine Fähigkeit, welche bei dieser Synthese zu tragen gekommen zu sein schien. Somit konnten diese Abspaltungsbedingungen nicht genutzt werden und da ohnehin weitere Abspaltungsreagenzien bis zu diesem Zeitpunkt nicht erfolgreich waren, wurde der ganze Reaktionsweg in Frage gestellt. Damit der synthetische Aufwand lohnte, galt weiterhin, dass die Gesamtausbeute auf alle vier Syntheseschritte (**49** bis **53**, Schema 2.1) deutlich höher sein musste als die mangelhafte Ausbeute bei der direkten Synthese aminophenylsubstituierter DPPs **53** aus den entsprechenden 4-Aminobenzonitrilen. Auch dies deutete sich im Verlauf der Synthesen nicht an. Die gesammelten Fakten zusammengenommen erschien diese Synthesestrategie unattraktiv und sie wurde verworfen, da in der Zwischenzeit eine bessere und einfachere Methode zur Darstellung aminophenylsubstituierter DPPs gefunden werden konnte.

Verbesserte Synthese mittels verzweigtem Bernsteinsäurediester

Der wahrscheinlichste Grund für die mangelhaften Ausbeuten bei der direkten Synthese aminophenylsubstituierter DPPs aus den entsprechenden 4-Aminobenzonitrilen ist die durch Mesomerieeffekte verminderte Elektrophilie des Nitrilkohlenstoffatoms (s. oben), weshalb die Selbstkondensation des Bernsteinsäurediesters in den Vordergrund tritt. Ein anderer Ansatz, dennoch höhere Ausbeuten zu erzielen, liegt darin, diese Nebenreaktion zurückzudrängen. Dies geschieht einerseits dadurch, dass bei jeder DPP Synthese der Bern-

steinsäurediester äußerst langsam (über Stunden, mittels Spritzenvorschub) in das Reaktionsgemisch eingebracht wird, damit die lokale Konzentration immer sehr niedrig gehalten wird. Andererseits kann man durch sterisch anspruchsvolle Reste am Bernsteinsäurediester eine Hemmung für die Selbstkondensationsreaktion schaffen und unter Umständen erhöhte Ausbeuten für die DPP Synthese erzielen. Auch Fischer verwendete deswegen schon in Vorarbeiten anstelle des Bernsteinsäurediethylesters das Di-*iso*-propylderivat um 4-Dimethylamino-DPP darzustellen.^[212] Dennoch konnten bei dieser Reaktion nur 3% Ausbeute erzielt werden.

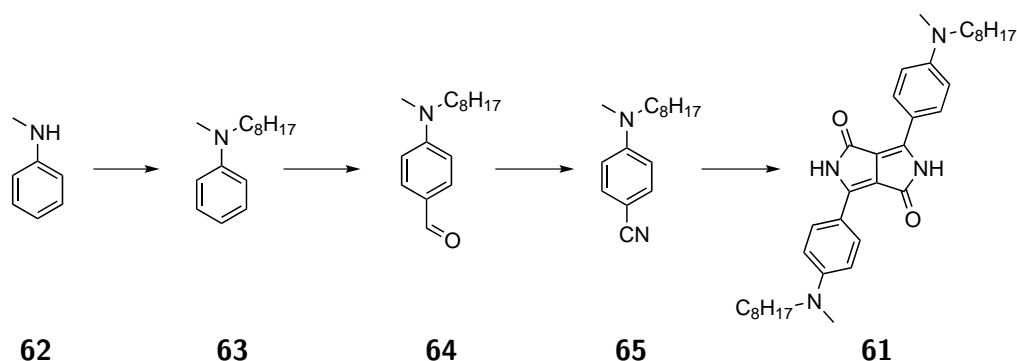
Für den Versuch, bessere Ausbeuten für die DPP Synthesen zu erhalten, sollte ein Bernsteinsäurediester verwendet werden, welcher räumlich noch stärker anspruchsvolle Estergruppen trägt. Deshalb wurde der Bernsteinsäuredi-*tert*-butylester (Di-*tert*-butylsuccinat) **59** dargestellt. Dazu wurde Succinylchlorid **60** mit *tert*-Butanol und Dimethylanilin umgesetzt und das erhaltene **59** mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt (Schema 2.3).^[213]



Schema 2.3: Darstellung von Di-*tert*-butylsuccinat **59** aus Succinylchlorid **60**.

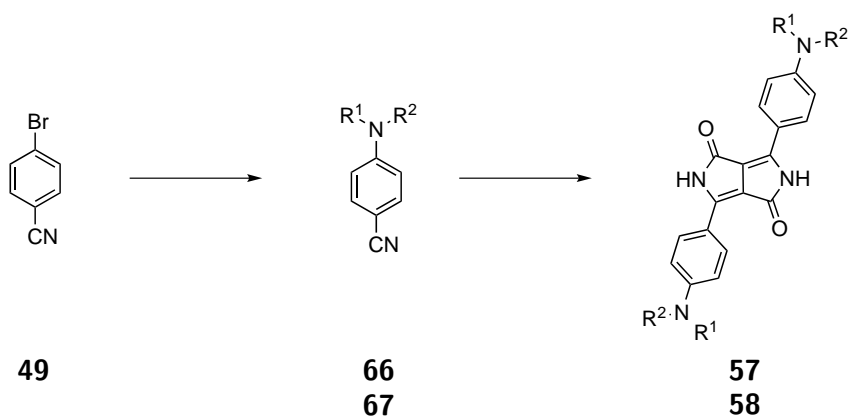
Di-*tert*-butylsuccinat **59** erwies sich als gut geeignetes Reagenz für die Synthese aminophenylsubstituierter DPPs, da die Ausbeuten deutlich erhöht waren. So konnte ich erstmals in meinen Arbeiten erfolgreich das schon von Fischer beschriebene 4-Methyloctylamino-DPP **61** (Schema 2.4) als ein dialkylaminosubstituiertes DPP in 30% Ausbeute darstellen,^[214] welches ich zuvor unter Verwendung von Diethylsuccinat (Bernsteinsäurediethylester) in mehreren Reaktionsansätzen nur in Spuren isolieren konnte. Diarylaminosubstituiertes DPP **58** konnte sogar in 58% Ausbeute gewonnen werden.

Die entsprechenden Edukte (4-Aminobenzonitrile) wurden im Falle von dialkylaminosubstituiertem DPP **61** über einen von Fischer beschriebenen Weg synthetisiert (Schema 2.4).^[212] Dazu wird *N*-Methylanilin **62** mit *n*-Octylbromid alkyliert und anschließend mittels *Vilsmeier-Haack* Reaktion zu **64** formyliert. Dieses wird über ein Oximzwischenprodukt zum entsprechenden Nitril **65** entwässert (Gesamtausbeute 3 Stufen: 22%), das als Ausgangsprodukt für die DPP Synthese dient. Im Falle der alkylaryl- und diarylsubstituierten DPPs **57** bzw. **58** wurden die Eduktbenzonitrile **66** bzw. **67** mittels Pd-katalysierter *Hartwig-Buchwald* Aminierung aus 4-Brombenzonitril **49** in 65% bzw. 45% Ausbeute gewonnen (Schema 2.5).^[215] Im Falle der Synthese von Benzonitril **67** wurde gegenüber dem in



Schema 2.4: 4-Stufige Synthese von 4-Methyloctylamino-DPP **61** ausgehend von Methylanilin **62**.

der Masterarbeit verwendeten Diphenylamin hier Bis-(*p*-(*tert*-butyl)phenyl)amin als Edukt verwendet, um eine ausreichende Löslichkeit des resultierenden DPPs und der daraus gewonnenen PPCys zu gewährleisten. Ohne Vorhandensein der *tert*-Butylgruppen im DPP waren die in der Masterarbeit synthetisierten Farbstoffe schlecht löslich und konnten nicht ordentlich bzw. nur mit großen Ausbeuteverlusten aufgearbeitet werden.^[211]

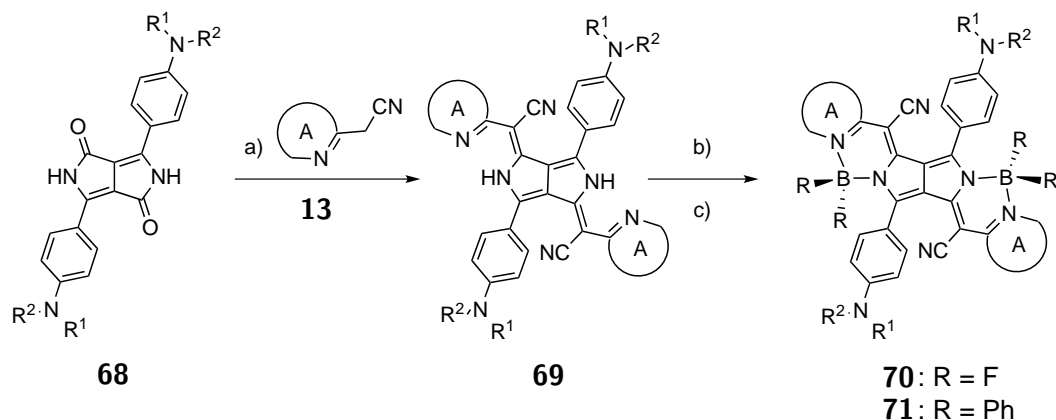


Schema 2.5: Synthese der aminophenylsubstituierten DPPs **57** und **58** über *Hartwig-Buchwald* Aminierung von 4-Brombenzonitril **49** (**66/57**: R¹ = *n*-C₄H₉, R² = Ph ; **67/58**: R¹ = R² = *p*-(*tert*-Bu)Ph).

2.2.2 Synthese der PPCys

Die Synthese der aminophenylsubstituierten PPCys erfolgte analog der Standardmethode, welche von Fischer für die Synthese alkoxyphenylsubstituierter, symmetrischer PPCys entwickelt wurde (Schema 2.6).^[130] Dazu wurde ein Äquivalent aminophenylsubstituiertes DPP **68** mit 2.5 Äquivalenten eines heteroaromatischen Acetonitrils (HAA) in absolutem Toluol unter Rückfluss erhitzt und dann 8 Äquivalente POCl₃ zugegeben. Der Reaktionsver-

lauf wurde per UV/Vis/NIR Spektroskopie verfolgt (ggf. auch per Dünnschichtchromatographie). Dazu wurde eine Probe aus dem Reaktionsgemisch entnommen, mit DCM verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die Neutralisation ist wichtig, da in der Reaktion HCl frei wird und die Absorptionsspektren aminophenylsubstituierter PPCys stark von im Reaktionsgemisch anwesender Säure abhängen. Da die Löslichkeit der DPPs (**61**, **57** und **58**) in siedendem Toluol aufgrund der inkorporierten Alkylketten oder *tert*-Butylgruppen ausreichend hoch war, konnte der Reaktionsfortschritt gut über Absorptionsspektren verfolgt werden. Die Reaktionen wurden beendet, sobald kein DPP mehr vorhanden war oder kurzweilig absorbierende Zersetzungsprodukte in den Absorptionsspektren zunahm. Nach Entfernen des Toluols wurden die Rohprodukte mehrfach in Methanol suspendiert, im Ultraschallbad behandelt, ausgekocht und abfiltriert. Dieses Digerieren in Methanol (ggf. auch Aceton) wurde mehrfach wiederholt. Die so erhaltenen aminophenylsubstituierten H-PPCys waren nur moderat löslich, weswegen eine säulenchromatographische Aufreinigung sehr hohe Ausbeuteverluste bedeutete. Deswegen wurden die weiteren Komplexierungsschritte ohne diesen Reinigungsschritt durchgeführt. Die Reinheit der H-PPCys war durch mehrfaches Digerieren dafür ausreichend. Analysenreine H-PPCys wurden durch säulenchromatographische Reinigung kleiner Mengen der aufgearbeiteten Rohprodukte gewonnen.



Schema 2.6: Synthese aminophenylsubstituierter PPCys (A = aromatischer Heterozyklus); H-PPCys **69**: a) abs. Toluol/POCl₃, Rückfluss; BF₂-PPCys **70**: b) CH₂Cl₂/DIPEA/BF₃·OEt₂, Rückfluss; BPh₂-PPCys **71**: c) CH₂Cl₂/DIPEA/BPh₂Cl, Rückfluss.

Durch diese Reaktionsführung wurden vier verschiedene aminophenylsubstituierte H-PPCys **69** dargestellt, die sich einerseits hinsichtlich der Reste der Aminogruppen der DPPs **68**, andererseits durch die verwendeten HAAs **13** unterschieden (Tabelle 2.1). Die verwendeten HAAs **72** (2-(6-*tert*-Butylbenzothiazol-2-yl)acetonitril) und **73** (2-(6-*tert*-Butylchinolin-

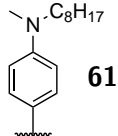
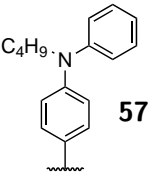
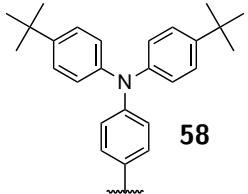
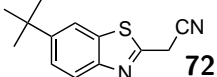
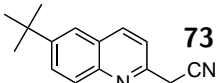
R: (DPP 68) →	 61			 57			 58			
	HAA (13) ↓	H	BF ₂	BPh ₂	H	BF ₂	BPh ₂	H	BF ₂	BPh ₂
 72	74 (71) ^[a]	75 (61)	76 (62)							
 73	77 (40) ^[a]	78 (66)	79 (20)	80 (66) ^[a]	81 (16)	82 (33)	83 (31) ^[a]	84 (19)	85 (48)	

Tabelle 2.1: Zusammenstellung der dargestellten aminophenylsubstituierten H-, BF₂- und BPh₂-PPCys aus den DPPs **61**, **57** und **58**; die Reaktionsausbeuten sind in runden Klammern angegeben; [a] vor Säulenchromatographie.

2-yl)acetonitril) waren schon durch Fischer beschrieben und wurden gemäß der entwickelten Vorschriften synthetisiert.^[130] Die Charakterisierung der dargestellten H-PPCys erfolgte durch ¹H-NMR Spektroskopie, UV/Vis/NIR Spektroskopie, ESI-Ion-Trap Massenspektrometrie und Elementaranalyse.

Zur Darstellung der aminophenylsubstituierten BF₂-PPCys **70** und BPh₂-PPCys **71** wurden die H-PPCys **69** in DCM gelöst und mit 20 bzw. 3 Äquivalenten Di-*iso*-propylethylamin (DIPEA, Hünig-Base) zum Rückfluss erhitzt. Dann wurden 40 bzw. 4.6 Äquivalente Bortrifluoriddiethyletherat (BF₃·OEt₂) bzw. Chlordiphenylboran (BPh₂Cl) zugegeben. Die Reaktion wurde per UV/Vis/NIR Spektroskopie verfolgt und war im Regelfall innerhalb von wenigen Minuten beendet. Aus den anfänglich dunkelvioletten H-PPCys entwickelten sich rasch Lösungen, deren Farben von grün über türkis bis dunkelblau reichten. Der visuelle Eindruck der Farbstoffe in Lösung war zudem stark von anwesender Säure abhängig und es zeigten sich bei Behandeln mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (Reaktionskontrolle) starke Farbumschläge. Die erhaltenen BR₂-PPCys konnten gut säulenchromatographisch aufgereinigt werden, da die Löslichkeit gegenüber den H-Chelaten deutlich erhöht war. Die Charakterisierung der Farbstoffe erfolgte durch ¹H-NMR Spektroskopie, UV/Vis/NIR Spektroskopie, ESI-Ion-Trap Massenspektrometrie und Elementaranalyse. Das als Komplexierungsreagenz verwendete BPh₂Cl wurde aus Diphenylborsäureethanolaminester (Flavognost) gemäß der Vorarbeiten dargestellt.^[130]

Auf diesem Weg wurden je vier aminophenylsubstituierte BF₂-PPCys **70** und BPh₂-PPCys **71** dargestellt, die in Tabelle 2.1 zusammengefasst sind.

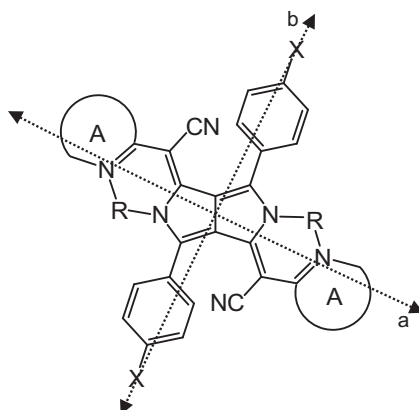


Abbildung 2.1: Generelle Struktur von PPCy Farbstoffen und Polarisationsrichtungen a (lange Achse) und b (kurze Achse) der relevanten elektronischen Übergänge (A = aromatischer Heterozyklus; X = Alkyl- und/oder Arylamino, Alkoxy; R = H, BF₂, BPh₂); alkoxysubstituierte Vergleichsverbindungen: A = 6-*tert*-Butylchinolin, X = *n*-Octyloxy und R = H (**86**), BF₂ (**87**) oder BPh₂ (**88**).

2.2.3 Spektroskopische Eigenschaften der PPCys

Ein Ziel bei der Erforschung aminophenylsubstituierter PPCys war es, ein besseres Verständnis der elektronischen Wechselwirkung zu erlangen, die zwischen dem Hauptchromophor, welcher entlang der langen Achse des Moleküls ausgerichtet ist, und den Substituenten, welche an der kurzen Achse des Moleküls liegen, stattfindet (vgl. Abb. 2.1). Aminophenylsubstituierte PPCys zeigen interessante spektroskopische Eigenschaften, deren Erforschung Rückschlüsse auf die elektronischen Verhältnisse im Chromophor zulassen. Im Folgenden werden die optischen Daten der synthetisierten Verbindungen diskutiert. Dabei werden als Vergleichssubstanzen die analogen alkoxysubstituierten Verbindungen herangezogen (Abb. 2.1; A = 6-*tert*-Butylchinolin, X = *n*-Octyloxy), welche Fischer in seinen Arbeiten darstellte.^[130] Dabei handelt es sich um das H-PPCy **86** (Abb. 2.1; R = H), das BF₂-PPCy **87** (R = BF₂) und das BPh₂-PPCy **88** (R = BPh₂). Die verschiedenen Aminosubstituenten wurden gewählt um die π -Donorstärke der Aminophenylsubstituenten zu modifizieren.

Abb. 2.2a zeigt die normierten Absorptionsspektren der H-PPCys **77**, **80** und **83** im Vergleich zu dem des entsprechenden octyloxyphenylsubstituierten Derivats **86**, die alle Chinolin als heteroaromatischen Rest tragen. Die Banden der Derivate **77**, **80** und **83**, welche zum 00 Schwingungsübergang des ersten elektronischen Überganges S₀ → S₁ (im Folgenden Farb- oder C-Banden genannt) gehören, sind gegenüber dem alkoxyphenylsubstituierten Derivat **86** bathochrom verschoben. Der auffälligste und allgemeinste Unterschied zwischen den aminophenyl- und alkoxyphenylsubstituierten H-PPCys sind die breiten Absorptionen der ersteren Verbindungen, welche sich um 20 000 cm⁻¹ zentrieren. Diese Absorptionen wur-

den (einem) Ladungstransfer- (charge transfer, CT) Übergang/-gängen vom Aminophenylsubstituenten zum Hauptchromophor zugeordnet.^[216] Die entsprechenden CT Übergänge von **86** - der geringeren Donorfähigkeit des Alkoxysubstituenten geschuldet - zentrieren sich um $25\,000\text{ cm}^{-1}$. Zusätzlich zur energetischen Verschiebung erreichen die CT Banden höhere Intensitäten im Vergleich zu **86**, was einen höheren Ladungstransfer bedeutet. Abb. 2.2a zeigt zudem zum Vergleich das Absorptionsspektrum der aminophenylsubstituierten Verbindung **74**, welche Benzothiazol als heteroaromatischen Rest trägt.

Abb. 2.2b zeigt die normierten Absorptionsspektren der BF_2 -PPCys **78**, **81** und **84** im Vergleich zum octyloxysubstituierten H-PPCy **87**. Verbindung **75**, welche den Benzothiazolrest trägt, ist auch dargestellt. Die Differenz der Absorptionsenergien der CT und C Bande $\tilde{\nu}_{\text{CT-C}}$ aller aminophenylsubstituierten BF_2 -PPCys **70** sind kleiner als die für das octyloxy-substituierte BF_2 -PPCy **87**. Gleichermaßen lässt sich eine bathochrome Verschiebung der C Banden von **78**, **81**, **84** und **75** in Bezug auf **87** beobachten, deren Ausmaß nur geringfügig von der Natur des Aminosubstituenten abhängt. Auffällig ist, dass die Halbwertsbreiten der C Banden ($\tilde{\nu}_{1/2}$, FWHM) von **78**, **81** und **84** mit Werten von etwa 1200 cm^{-1} viel größer sind als die von **87** ($\tilde{\nu}_{1/2} = 530\text{ cm}^{-1}$). Benzothiazol BF_2 -PPCy **75** weist einen Wert von nahezu 1700 cm^{-1} auf (Tabelle 2.2). Im Gegensatz zu alkoxy-substituiertem **87**, welches stark fluoreszent ist ($\phi_{\text{F}} = 59\%$ in CHCl_3),^[130] zeigen die aminophenylsubstituierten **78**, **81**, **84** und **75** keine detektierbare Fluoreszenz in DCM bei Raumtemperatur.

Um den Einfluss des Protonierungszustandes der Aminofunktionen aufzuklären wurden Protonierungsexperimente mit **75** und **78** durchgeführt, wobei Trifluoressigsäure (TFA) in DCM verwendet wurde. Für **81**, welches unter diesen Bedingungen nicht vollständig protoniert werden konnte, wurde konzentrierte Schwefelsäure in *n*-Butyronitril verwendet. **84** konnte selbst mit konz. H_2SO_4 nicht protoniert werden und zersetzte sich bei Verwendung größerer Mengen an Säure. Bei Protonierung von **75** (Vgl. Abb. 2.3; für **78** und **81** s. Abb. 2.4) verschwindet die CT Bande und eine hypso- und hyperchrom absorbierende Spezies wird gebildet. Der Unterschied in den Absorptionsenergien der C Banden der protonierten und unprotonierten Form $\tilde{\nu}_{\text{C(H}^+)-\text{C}}$ beträgt etwa 800 cm^{-1} . Protonierung führt auch zu einer Verminderung der Halbwertsbreiten der C Bande auf einen Wert von $\tilde{\nu}_{1/2} = 530\text{ cm}^{-1}$ (Tabelle 2.2), welcher praktisch identisch mit dem von octyloxysubstituierten **87** ist. Offensichtlich findet eine schrittweise Protonierung der beiden Aminofunktionen statt. Die beobachteten isosbestischen Punkte entsprechen dem Übergang monoprotionierter zu bisprotonierten Systemen (BF_2 -PPCys). Ein ähnliches schrittweises Protonierungsverhalten wird in *p*-aminophenylsubstituierten BODIPY- und DPP-Farbstoffen beobachtet.^[126,217] Durch Protonierung ändert sich die Fluoreszenzquantenausbeute von **75** von 0 auf $\phi_{\text{F}} = 45\%$ in der vollständig protonierten Form. Folglich lässt sich die Fluoreszenz dieses Farbstoffes an-

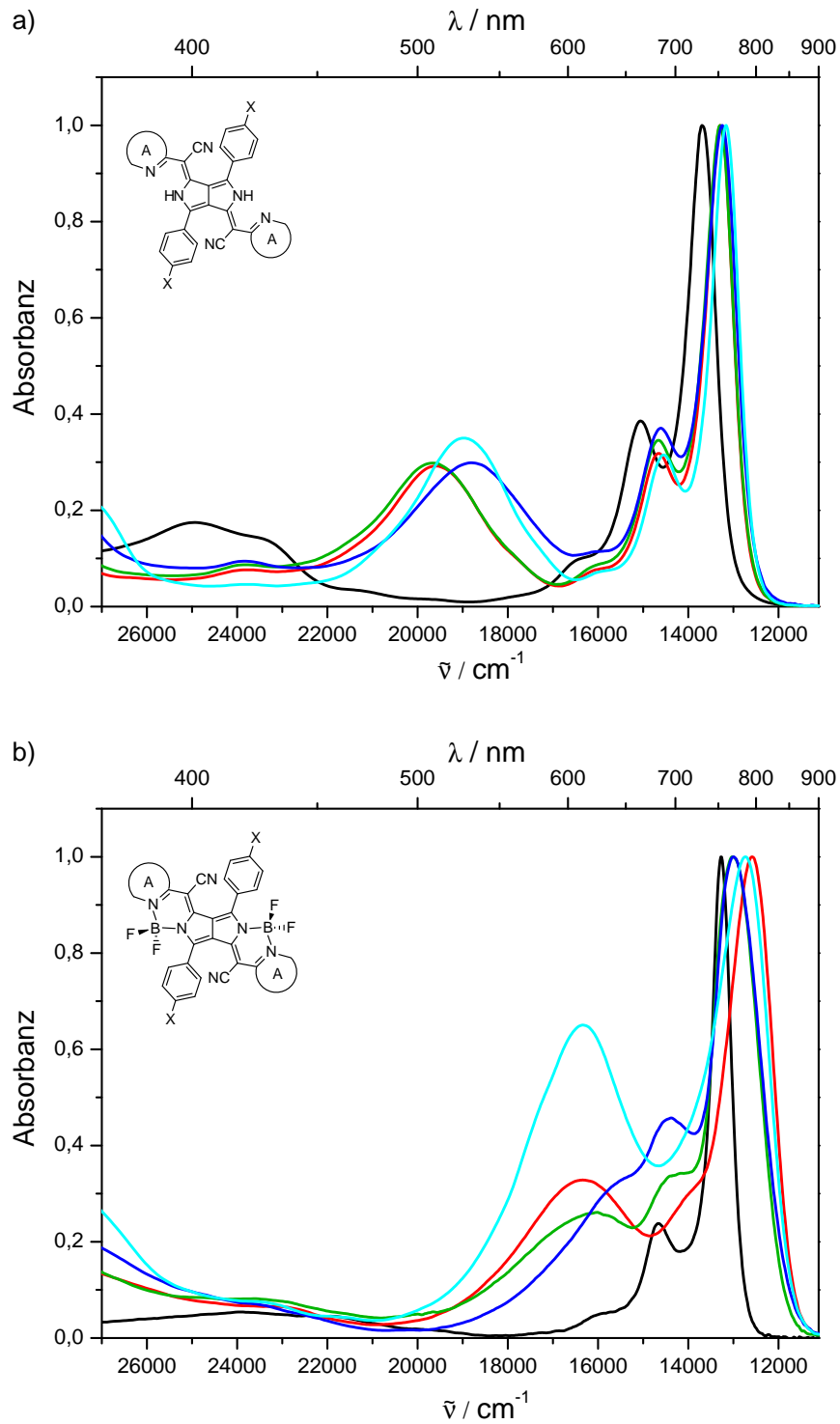


Abbildung 2.2: Normierte Absorptionsspektren der aminophenylsubstituierten a) H-PPCys **77** (rot), **80** (grün), **83** (blau) und **74** (cyan) im Vergleich zum octyloxysubstituierten H-PPCy **86** (schwarz) und b) BF₂-PPCys **78** (rot), **81** (grün), **84** (blau) und **75** (cyan) im Vergleich zum octyloxysubstituierten BF₂-PPCy **87** (schwarz) in DCM.

2 Ergebnisse und Diskussion

PPCy	λ_C [nm]	$\tilde{\nu}_C$ [cm ⁻¹]	ϵ_C [M ⁻¹ cm ⁻¹]	$\tilde{\nu}_{CT}$ [cm ⁻¹]	ϵ_{CT} [M ⁻¹ cm ⁻¹]	$\tilde{\nu}_{CT-C}$ [cm ⁻¹]	$\tilde{\nu}_{C(H^+)-C}$ [cm ⁻¹]	$\tilde{\nu}_{1/2}$ [cm ⁻¹]	f	λ_F [nm]	ϕ_F [%]	τ_{calc} [ns]	τ_{exp} [ns]
75	786	12720	67000	16290	43000	3570	-	1670	-	-	0	-	-
75 (H ⁺)	738	13550	169000	-	0	-	830	530	0.77	750	45	3.70	3.23
78	795	12580	96000	16390	32000	3810	-	1260	-	-	0	-	-
78 (H ⁺)	755	13250	217000	-	0	-	670	430	0.81	770	51	4.18	3.70
81	770	12990	93000	16180	24000	3190	-	1180	-	-	0	-	-
81 (H ⁺)	751	13320	208000	-	0	-	330	450	0.81	760	46	4.01	3.60
84	770	12990	110000	≈ 15500	≈ 20000 ^[a]	≈ 2500	-	1260	-	-	0	-	-
76	794	12600	145000	≈ 16000	12000	≈ 3400	-	680	-	-	0	-	-
76 (H ⁺)	800	12500	192000	-	0	-	< 100	500	0.75	810	33	3.98	3.11
79	829	12060	192000	≈ 16000	10000	≈ 3900	-	580	-	854	3	-	-
79 (H ⁺)	824	12140	239000	-	0	-	< 100	420	0.76	834	33	3.05	3.30
82	825	12120	209000	≈ 16000	< 10000	≈ 3900	-	500	-	843	19	-	-
85	826	12110	206000	≈ 16000	< 10000	≈ 3900	-	500	-	-	0	-	-

Tabelle 2.2: Spektroskopische Daten des ersten und zweiten elektronischen Überganges der BF₂-PPCys **70** und BPh₂-PPCys **71** in unprotonierter und protonierter (H⁺) Form. λ_C : Absorptionswellenlänge der C Bande, $\tilde{\nu}_C$: Absorptionswellenzahl der C Bande, ϵ_C : Extinktionskoeffizient der C Bande, $\tilde{\nu}_{CT}$: Absorptionswellenzahl der CT Bande, ϵ_{CT} : Extinktionskoeffizient der CT Bande, $\tilde{\nu}_{CT-C}$: Differenz der Absorptionswellenzahlen der CT und C Bande, $\tilde{\nu}_{C(H^+)-C}$: Differenz der Absorptionswellenzahlen der C Bande in protonierter und unprotonierter Form, $\tilde{\nu}_{1/2}$: Halbwertsbreite der C Bande, f: Oszillatorstärke des S₀ → S₁ Überganges, λ_F : Fluoreszenzmaximum, ϕ_F : Fluoreszenzquantenausbeute, τ_{calc} : berechnete Fluoreszenzlebenszeit, τ_{exp} : experimentell ermittelte Fluoreszenzlebenszeit; Bedingungen: Dichlormethan (TFA für Protonierung), im Falle von **81**: *n*-Butyronitril (konz. H₂SO₄ für Protonierung); [a] Entfaltet.

bzw. ausschalten. Die BF₂-PPCys **78** und **81** zeigen die gleichen Effekte bei Protonierung, d. h. (1) das Verschwinden der CT Bande, (2) eine hypso- und hyperchrome Verschiebung der C Bande, (3) Verringerung der Halbwertsbreiten der C Bande und (4) Schalten der Fluoreszenz. Eine Änderung der Natur der Aminosubstituenten (**78**, **81** und **84**) hat nur einen geringen Einfluss auf die optischen Eigenschaften (Vgl. Tabelle 2.2). Der Energieunterschied der CT und C Bande ist kleiner ($\tilde{\nu}_{CT-C} = 3810 \text{ cm}^{-1}$ für **78** bis etwa 2500 cm^{-1} für **84**) und ein deutlicher Unterschied in der für die Protonierung nötigen Menge an Säure wird beobachtet.

Ähnliche Experimente wurden für die BPh₂-PPCys durchgeführt. Abb. 2.5 zeigt die normierten Absorptionsspektren der BPh₂-PPCys **79**, **82** und **85** im Vergleich zum octyloxysubstituierten BPh₂-PPCy **88**. Verbindung **76**, welche den Benzothiazolrest trägt, ist auch dargestellt. Die Differenz der Absorptionsenergien der CT und C Bande $\tilde{\nu}_{CT-C}$ sind wieder im Bereich von etwa 3000 cm^{-1} , aber die CT Banden haben eine viel geringere Intensität als die der entsprechenden BF₂-PPCys. Die CT Bande des benzothiazolsubstituierten PPCys **76** ist intensiver, wohingegen die Intensität der CT Banden des octyloxysubstituierten BPh₂-PPCy **88** zu schwach ist um bestimmt zu werden. Die C Banden von **79**, **82** und **85** sind zu der von **88** bathochrom verschoben, wobei das Ausmaß der Verschiebung

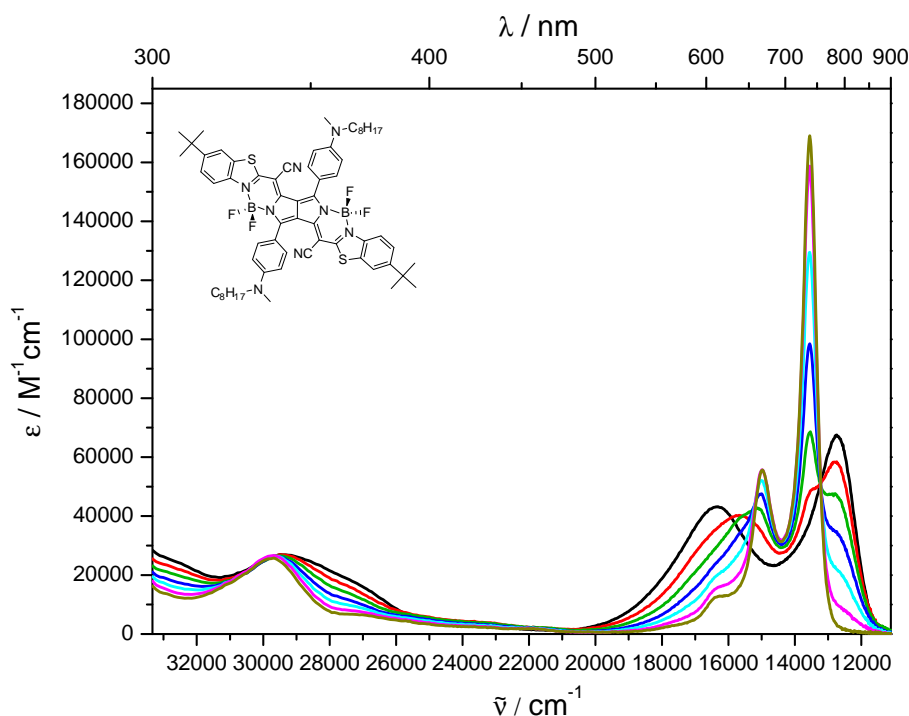


Abbildung 2.3: Absorptionsspektren der Protonierung von **75** in DCM unter Verwendung von TFA: **75** unprotoniert (schwarz), schrittweise Zugabe von Säure (in der Reihenfolge: rot, grün, blau, cyan, magenta), voll protoniert (oliv).

wiederum nur geringfügig von der Art des Aminosubstituenten abhängt. Die Halbwertsbreiten der C Banden von **79**, **82** und **85** sind mit Werten von $\tilde{\nu}_{1/2} = 500\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ etwas größer als die von **88** ($\tilde{\nu}_{1/2} = 430\text{ cm}^{-1}$). **76** zeigt im Vergleich eine Halbwertsbreite von fast 700 cm^{-1} . Während die chinolinsubstituierten BPh₂-PPCys **79** und **82** höhere Quantenausbeuten zeigen als die entsprechenden BF₂-PPCys ($\phi_F = 3\%$ bzw. 19% gegenüber Nicht-Fluoreszenz), fluoreszieren die BPh₂-PPCys **76** und **85** bei Raumtemperatur nicht (Tabelle 2.2).

Bei Protonierung von **79** und **76** (Abb. 2.6) mit verdünnter TFA werden dieselben Effekte beobachtet, wie sie auch bei den BF₂-PPCys auftreten. Abb. 2.6a zeigt die Absorptionsspektren der Protonierung von **79**: die CT Bande verschwindet und die Halbwertsbreite der C Bande sinkt auf einen Wert von $\tilde{\nu}_{1/2} = 420\text{ cm}^{-1}$, welcher fast identisch mit dem von octyloxysubstituiertem BPh₂-PPCy **88** ist ($\tilde{\nu}_{1/2} = 430\text{ cm}^{-1}$). Die C Bande verschiebt im Falle von **79** leicht hypso- und hyperchrom ($\tilde{\nu}_{C(H^+)-C} < 100\text{ cm}^{-1}$). Einzig im Falle von **76** verschiebt die C Bande batho- und hyperchrom. Dies kann durch Lösungsmittelleffekte erklärt werden, welche die nur geringfügige Änderung der spektralen Lage überkompensieren. Die Quantenausbeuten erreichen Werte von etwa 33% . **82** und **85** können nicht ohne Zerset-

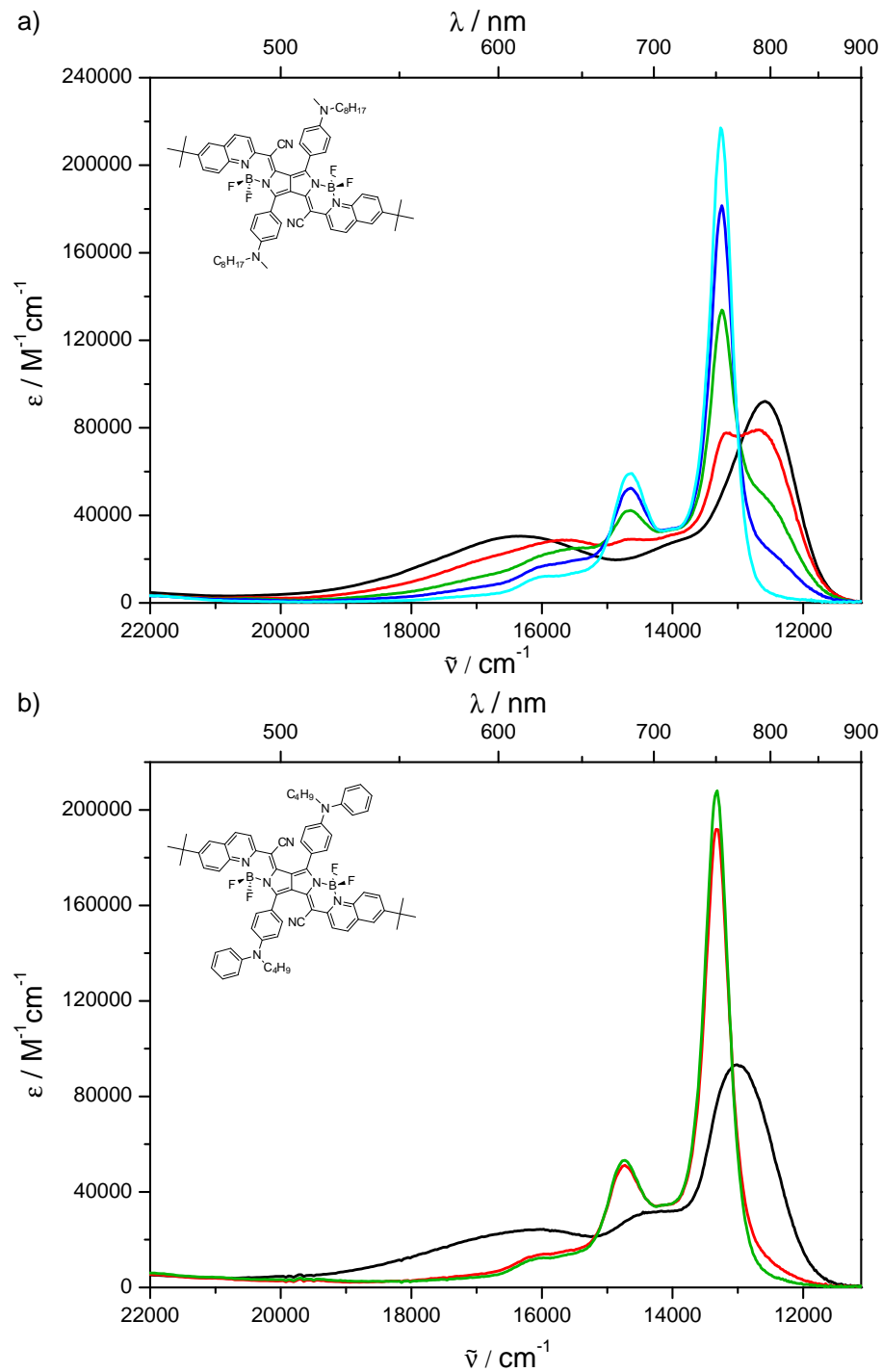


Abbildung 2.4: Absorptionsspektren der Protonierung von a) **78** in DCM unter Verwendung von TFA: **78** unprotoniert (schwarz), schrittweise Zugabe von Säure (in der Reihenfolge: rot, grün, blau), voll protoniert (cyan) und b) **81** in *n*-Butyronitril unter Verwendung von konz. H_2SO_4 : **81** unprotoniert (schwarz), Zugabe von Säure (rot), voll protoniert (grün).

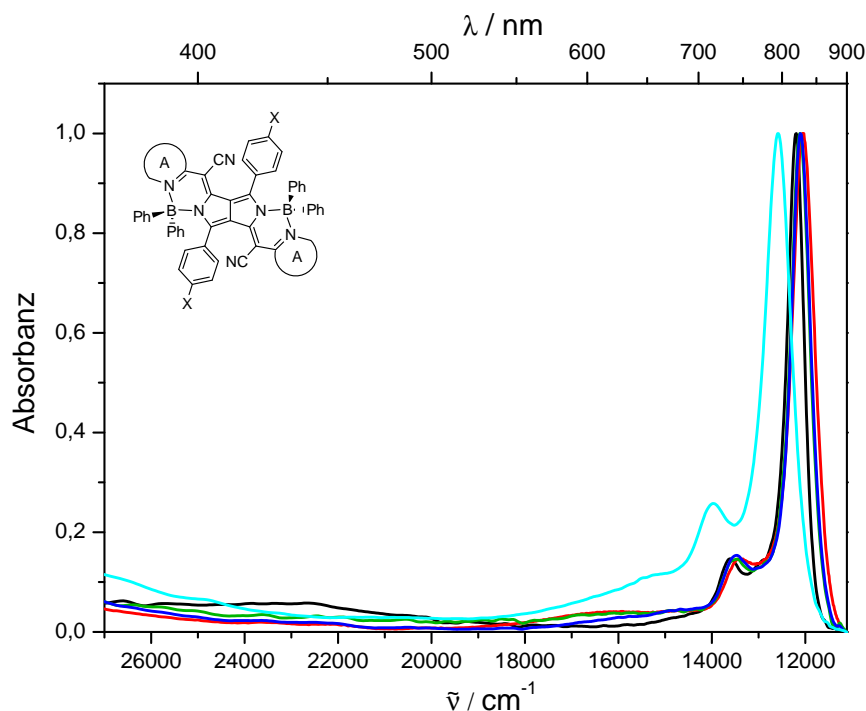


Abbildung 2.5: Normierte Absorptionsspektren der aminophenylsubstituierten BPh₂-PPCys **79** (rot), **82** (grün), **85** (blau) und **76** (cyan) im Vergleich zum octyloxysubstituierten BPh₂-PPCy **88** (schwarz) in DCM.

zung des Chromophors protoniert werden (konz. H₂SO₄ in *n*-Butyronitril). Abb. 2.6a zeigt auch, dass die Protonierung von aminophenylsubstituierten PPCys reversibel ist. Zu einer Lösung der protonierten Form von **79** in DCM wurde schrittweise Triethylamin gegeben und die Absorption der Ausgangsverbindung wurde wiederhergestellt.

Um die Bestimmungen der Fluoreszenzquantenausbeuten zu validieren, wurden die Fluoreszenzlebenszeiten τ der protonierten Formen der BF₂-PPCys **75**, **78**, **81** und der BPh₂-PPCys **76**, **79** über zeitkorreliertes Einzelphotonenzählen (*time correlated single photon counting*, TCSPC) bestimmt. Das sind die Derivate, welche ohne Zersetzung vollständig protoniert werden konnten. Ein gepulster Anregungslaser bei einer Wellenlänge von 635 nm und einer Repetitionsrate von 10 MHz wurde verwendet. Mehrere Lebenszeiten für verschiedene Konzentrationen jedes Farbstoffes wurden bestimmt. Diese Werte wurden über eine lineare Regression angepasst und τ wurde durch eine Extrapolation der Konzentration gegen Null erhalten. Dies dient der Verhinderung von Reemissionseffekten.^[218] Die experimentell ermittelten Lebenszeiten (τ_{exp}) wurden mit berechneten Lebenszeiten verglichen (τ_{calc}). Die Lebenszeiten wurden unter Verwendung der experimentell bestimmten

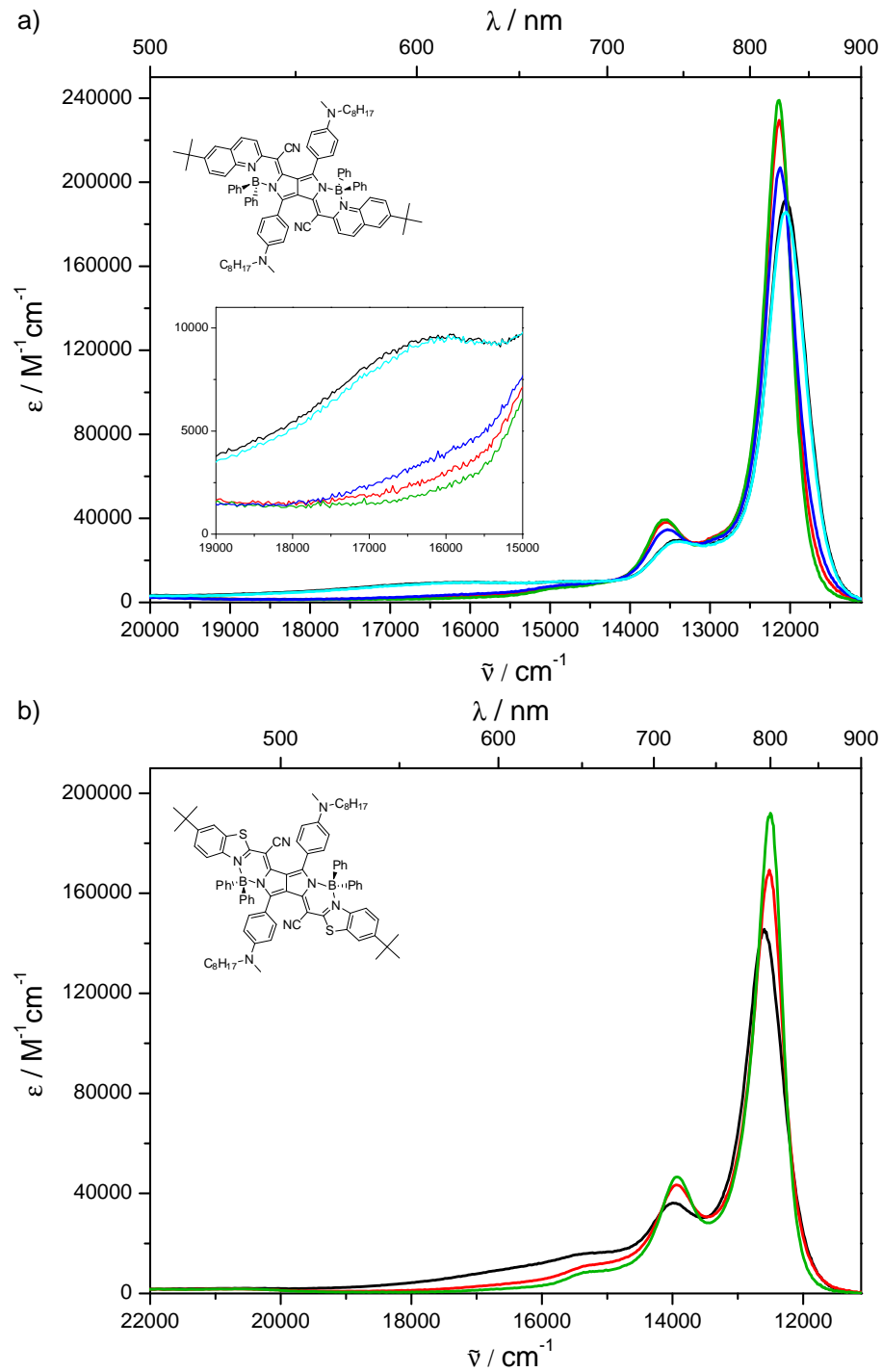


Abbildung 2.6: Absorptionsspektren in DCM der Protonierung mittels TFA von a) **79**: unprotoniert (schwarz), Zugabe von Säure (rot), voll protoniert (grün); nachfolgende Zugabe von Triethylamin zu vollständig protoniertem **79** (blau) stellt letztlich die Absorption der Ausgangsverbindung **79** wieder her (cyan) (Inset: Vergrößerung der CT Bande); und b) **76**: unprotoniert (schwarz), Zugabe von Säure (rot), voll protoniert (grün).

Fluoreszenzquantenausbeuten ϕ_F und der Beziehung in (2.1) berechnet:

$$\tau_{\text{calc}} = \frac{\phi_F}{k_F} \quad (2.1)$$

Strahlende Ratenkonstanten k_F wurden mittels der Strickler-Berg Beziehung (2.2) berechnet,^[219]

$$k_F = 2.88 \cdot 10^{-9} \frac{\int I_F(\tilde{\nu}) d\tilde{\nu}}{\int \tilde{\nu}^{-3} I_F(\tilde{\nu}) d\tilde{\nu}} \int \epsilon d \ln \tilde{\nu} \quad (2.2)$$

wobei $\int I_F(\tilde{\nu}) d\tilde{\nu}$ das Integral der Fluoreszenzintensität über Wellenzahlen und ϵ der molare, dekadische Extinktionskoeffizient sind. Die berechneten Werte weichen von den experimentell bestimmten um 8-28% ab. Wenn man bedenkt, dass (2.2) nur streng gültig ist für Systeme, in denen keine Geometrieänderung zwischen Grund- und angeregtem Zustand auftritt, stimmen die berechneten und die experimentell bestimmten Werte gut überein. Die Lebenszeiten sind kleiner für BPh₂-PPCys **76** ($\tau = 3.11$ ns) und **79** ($\tau = 3.30$ ns) als für die entsprechenden BF₂-PPCys **75** ($\tau = 3.23$ ns) und **78** ($\tau = 3.70$ ns), wie in Tabelle 2.2 gezeigt ist. Die ermittelten Fluoreszenzlebenszeiten bestätigen somit die ungewöhnlich hohen Fluoreszenzquantenausbeuten, welche für PPCys gefunden werden (bis etwa 70% im Falle alkoxy-^[130] oder etwa 50% im Falle aminophenylsubstituierter PPCys).

2.2.4 Interpretation der photophysikalischen Eigenschaften

Die beschriebenen PPCys können als Chromophore (lange Achse, Vgl. Abb. 2.1) betrachtet werden, an welche Elektronendonoren angefügt wurden (kurze Achse). Während der erste elektronische Übergang entlang der langen Achse polarisiert ist, wurden die nachfolgenden Absorptionen (bei kleineren Wellenlängen) Übergängen mit hohem Ladungstransfercharakter zugeordnet. Diese entspringen den Donoren und sind folglich entlang der kurzen Achse des Moleküls polarisiert. Abhängig von der Donorstärke werden verschiedene Effekte beobachtet. Abb. 2.7 zeigt ein vereinfachtes Energieschema, welches hilft, die beobachteten Effekte in den Absorptionsspektren zu interpretieren. Die C Bande entspricht einem fast reinen HOMO-LUMO Übergang (ΔE_C). Der Übergang, welcher die CT Bande verursacht ($\Delta E_{C(WW)}$; Index „WW“ meint die Berücksichtigung der Wechselwirkung, s. unten) entspringt im Gegensatz dazu von einem Orbital mit großen Koeffizienten am Donor. Die aminophenylsubstituierten PPCys weisen stärkere Donoren auf als die entsprechenden alkoxy-substituierten Verbindungen, d. h. ihre Donororbitale liegen energetisch höher. Abb. 2.2a zeigt, dass die CT Banden der aminophenylsubstituierten H-PPCys **77**, **80** und **83** rotverschoben sind im Vergleich zur CT Bande der entsprechenden octyloxysubstituierten

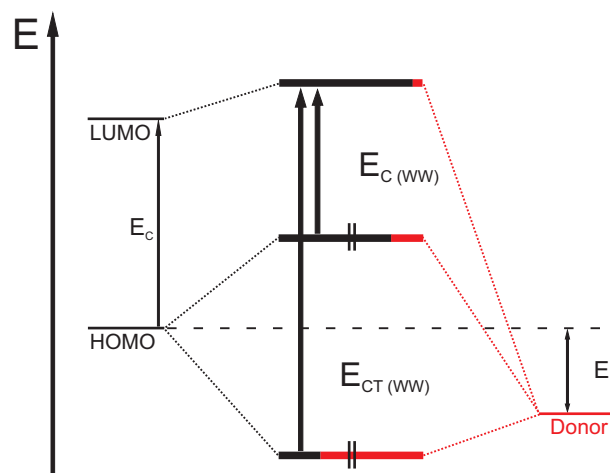


Abbildung 2.7: Grenzorbitale und charakteristische Übergänge nach Wechselwirkung des chromophoren Systems mit Aminophenylsubstituenten; ΔE_C = Energiedifferenz entsprechend der C Bande, $\Delta E_{C(WW)}$ = Energiedifferenz entsprechend der C Bande mit Wechselwirkung der Energielevel, $\Delta E_{CT(WW)}$ = Energiedifferenz entsprechend der CT Bande mit Wechselwirkung der Energielevel, ΔE = Energiedifferenz zwischen HOMO und Donorlevel.

Verbindung **86**, was andeutet, dass $\Delta E_{CT(WW)}$ für stärkere Donoren abnimmt. Wenn der Energieunterschied zwischen HOMO und dem Donorlevel (ΔE) klein ist, wird ein Mischen der Energielevel zu einer Erhöhung der HOMO und LUMO Energien und einem Absenken des Donorlevels führen. Da das LUMO energetisch höher liegt wird es weniger stark angehoben, was zu einer Verminderung des Energieunterschiedes führt, welcher die C Bande verursacht ($\Delta E_{C(WW)}$). Das bedeutet, dass die C Bande beim Anfügen eines Donors an das chromophore System bathochrom verschoben wird. Die Stärke dieser Verschiebung hängt von der Stärke der Ankopplung des Donors an den Chromophor ab. Diese wiederum wird einerseits durch die Energiedifferenz zwischen HOMO und Donorlevel (ΔE) und andererseits von den Orbitalkoeffizienten an den Atomen, welche den Donor und das chromophore System verknüpfen, bestimmt.

Die Intensität der CT Bande korreliert mit der Elektronenaffinität, welche bei BF_2 -PPCys hoch ist gegenüber BPh_2 -PPCys. Die beschriebene bathochrome Verschiebung der C Banden in Bezug auf octyloxysubstituiertes BF_2 -PPCy **87**, welches einen sehr schwachen Donor enthält, kann in den Absorptionsspektren der aminophenylsubstituierten BF_2 -PPCys **78**, **81** und **84** (und auch **75**, welches einen anderen Heterozyklus trägt) gesehen werden (Abb. 2.2b). Das Ändern der Donorstärke über verschiedene Substituenten an der Aminofunktion (Dialkylamino bei **78**, Alkylaryl-amino bei **81** und Diarylamino bei **84**) hat nur einen geringen Effekt auf die bathochrome Verschiebung. Ein großer Effekt wird jedoch bei

Protonierung der Aminofunktion erzielt. Protonierung führt zum Verlust des +M-Effektes der Aminogruppe. Die protonierten BF₂-PPCys repräsentieren somit Formen, in welchen der (die) effiziente(n) CT Übergang/-gänge ausgeschaltet wurden. Der Energieunterschied zwischen den C Banden der protonierten und unprotonierten Formen $\tilde{\nu}_{C(H^+)-C}$ (Tabelle 2.2) kann somit als Maß für die Stärke der Donor-Chromophor Kopplung gesehen werden.

Obwohl die Bindungen, welche die substituierten Phenylgruppen mit den Chromophoren verknüpfen, partiellen Doppelbindungscharakter aufweisen, führen sie nicht zu starren Strukturen. Viele Rotamere existieren, welche zur Halbwertsbreite der CT Bande beitragen. Die verschiedenen Rotamere werden auch verschiedene Mischungen der Energieniveaus aufweisen, weswegen ein Effekt auf die C Bande zu erwarten ist. Wie Abb. 2.2b und Tabelle 2.2 zu entnehmen ist, sind die Halbwertsbreiten der aminophenylsubstituierten BF₂-PPCys **78**, **81** und **84** (auch **75**) viel größer als die des octyloxysubstituierten **87**. Nach Ausschalten des starken Donors durch Protonierung der Aminofunktion, sind die Halbwertsbreiten der C Banden auf Werte reduziert, die praktisch identisch mit dem des entsprechenden octyloxysubstituierten **87** ($\tilde{\nu}_{1/2} \approx 500 \text{ cm}^{-1}$) sind. Da die Ankopplung des Donors an den Chromophor im Falle der aminophenylsubstituierten BF₂-PPCys stark ist, können Torsionsbewegungen um die Bindung, welche die beiden Teilsysteme verknüpft, im S₁ Zustand ein effektiver Kanal für die strahlungslose Desaktivierung des ersten elektronisch angeregten Zustandes sein. Es wurde beobachtet, dass die unprotonierten Formen von **78**, **81**, **84** und **75** - in der Detektionsgrenze der verwendeten Methode - keine Fluoreszenz bei Raumtemperatur aufweisen. Wenn die Ankopplung des Donors an den Chromophor durch Protonieren der Aminofunktion ausgeschaltet wird, kann Torsion um die beschriebene Bindung nicht länger ein wirksamer Kanal zur Depopulierung des S₁ sein. Die Fluoreszenzquantenausbeuten der protonierten Formen von **78**, **81** und **75** steigen auf Werte von etwa 50% an (**84** kann nicht ohne Zersetzung protoniert werden).

Im Falle der aminophenylsubstituierten BPh₂-PPCys **79**, **82**, **85** sind die beschriebenen Effekte auf die S₀ → S₁ Bande weniger ausgeprägt. Auch wenn die Energieunterschiede der CT und C Banden in Wellenzahlen $\tilde{\nu}_{CT-C}$ im selben Bereich wie für die BF₂-PPCys liegen (etwa 3000 cm⁻¹), sind die Ankopplungen der Donoren bei den BPh₂-PPCys wegen des größeren Energieunterschieds zwischen HOMO und Donorlevel (ΔE) weniger effizient. Einzig **76** zeigt eine höhere Intensität der CT Bande. Wie oben beschrieben liegen die Halbwertsbreiten der C Banden der unprotonierten Formen von **79**, **82** und **85** im Bereich von 500-600 cm⁻¹ und somit nur wenig höher als in den protonierten Formen. Die Energiedifferenzen der C Banden der protonierten und unprotonierten Formen $\tilde{\nu}_{C(H^+)-C}$ von **76** und **79** sind kleiner als 100 cm⁻¹. Diese Werte unterstreichen, dass die Donor-Chromophor Kopplung verhältnismäßig schwach ist für BPh₂-PPCys. Folglich erreichen die Quantenaus-

beuten schon höhere Werte für die unprotonierten Formen von **79** ($\phi_F = 3\%$) und **82** ($\phi_F = 19\%$). **76**, welches eine höhere Intensität der CT Bande aufweist, zeigt einen erniedrigten Wert von $\phi_F = 0$. Durch Protonierung und folglichem Ausschalten des Donors erreichen die Quantenausbeuten Werte von etwa 33% für **76** und **79** (**82** und **85** können nicht ohne Zersetzung protoniert werden).

2.3 Wasserlösliche Pyrrolopyrrol-Cyanine

2.3.1 Konzepte und Syntheserouten

Konzepte zur Darstellung wasserlöslicher PPCys

In der Einleitung (Kap. 1.3) wurden die Synthesen und Eigenschaften von Pyrrolopyrrol-Cyaninfarbstoffen ausführlich beschrieben. Trotz der Vielfältigkeit der über die Jahre dargestellten PPCys gab es keine Derivate, welche eine Löslichkeit in polaren Medien wie Alkoholen und vor allem Wasser aufwiesen. Dies stellt eine erhebliche Einschränkung für die Anwendung von PPCys in biologischen Feldern dar. Als Konsequenz daraus ergab sich als nächster logischer Schritt in der Entwicklung dieser Farbstoffklasse die Aufgabe, wasserlösliche Derivate darzustellen. Aus theoretischen Überlegungen und ersten Vorversuchen wurde klar, dass dies keine triviale Aufgabe ist. PPCys sind Chromophore mit stark ausgedehnten, planaren π -Systemen, welche durch Wasser nicht solvatisiert werden. Sie werden zudem aus Diketopyrrolopyrrolen dargestellt und somit aus Pigmenten, die definitionsgemäß schwerlöslich in allen gängigen Lösungsmitteln sind. Zudem sind die Synthesebedingungen zu PPCy Farbstoffen harsch und schränken die präparativen Möglichkeiten enorm ein. Dies wird in den folgenden Abschnitten anhand der Beschreibung der zuerst erfolglos durchgeführten Synthesen herausgearbeitet.

Um wasserlösliche Derivate bestimmter chemischer Substanzklassen darzustellen ist es nötig, diese mit wasserlöslichen Gruppen zu funktionalisieren. Funktionelle Gruppen, die Wasserlöslichkeit vermitteln können, sind entweder ionisch wie z.B. Ammonium (NR_4^+), Carboxylate (CO_2^-), Sulfate (SO_4^-) oder Sulfonate (SO_3^-), oder nicht-ionisch wie Polyethylenglykole (PEG) oder Alkohole. Solche Gruppen müssen an geeigneten Stellen im Molekül eingeführt werden. Betrachtet man den Grundkörper der PPCy Farbstoffe (Abb. 2.8), sieht man drei Stellen in der Struktur, an denen entsprechende Derivatisierungen durchgeführt werden können. Zum einen können über entsprechende Funktionalisierung der heteroaromatischen Acetonitrile (HAAs) schon vor der Farbstoffsynthese die heteroaromatischen Endgruppen (A) im Zielmolekül entsprechend modifiziert werden. Auch die Komplexierungsgruppe (X) ist eine mögliche Derivatisierungsstelle. Eine Derivatisierung des Komplexierungsreagenzes hat den Vorteil, dass funktionelle Gruppen, welche bei der Farbstoffsynthese Probleme bereiten könnten, erst im letzten Syntheseschritt eingeführt werden. Funktionalisierungen des DPP Kerns (R) bzw. der entsprechenden Edukt-Benzonitrile als dritte mögliche Derivatisierungsstelle müssen so gewählt werden, dass sie über die ganze Farbstoffsynthese hinweg erhalten bleiben.

Generell kann man also polare Funktionalitäten zu verschiedenen Zeitpunkten schon

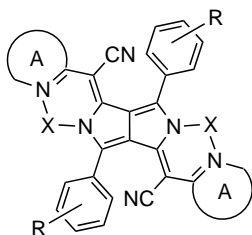


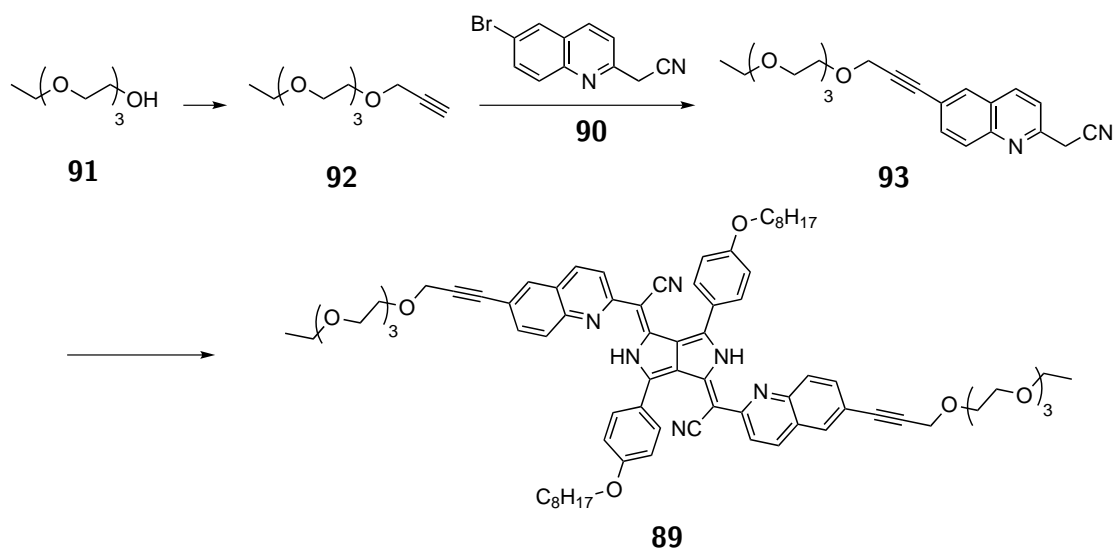
Abbildung 2.8: Allgemeine PPCy Struktur mit möglichen Stellen zur Derivatisierung: heteroaromatische Endgruppen A, Komplexierungsgruppen X und Reste R am DPP Kern.

während der Farbstoffsynthese einführen (Präfunktionalisierung). Eine andere Möglichkeit besteht darin den Farbstoff erst vollständig aufzubauen und dann mit entsprechenden, polaren Gruppen zu modifizieren (Postfunktionalisierung). Dennoch müssen auch bei dieser Strategie entsprechende Funktionalitäten im Molekül eingeführt werden, an welche im Postfunktionalisierungsschritt die wasserlöslichen Gruppen angehängt werden können. Die folgenden Abschnitte geben eine kleine, aber repräsentative Auswahl an Synthesen wieder, welche ich in meinen Arbeiten zur Darstellung wasserlöslicher PPCys durchführte. Diese ersten, nicht erfolgreichen Synthesen werden in einem eigenen Kapitel dargestellt, da sie einen nicht unerheblichen Teil meiner Promotionszeit in Anspruch nahmen.

Derivatisierungen an den heteroaromatischen Endgruppen (A)

Einer der ersten Versuche zielte darauf ab, Oligoethylglykoleinheiten in PPCys einzuführen. Schema 2.7 zeigt die Darstellung von **89**, einem H-PPCy mit zwei Oligoethylglykolketten. Für diese Synthese bot sich das 6-bromsubstituierte Chinolinacetonitril **90** an, welches über eine Sonogashira Kupplung am Bromatom modifiziert werden sollte. Dazu wurde als erstes 2-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)ethanol **91** mit Propargylbromid in 68% Ausbeute zum alkinfunktionalisierten **92** umgesetzt. Anschließend Pd-katalysierte Kupplung an Bromchinolinacetonitril **90** lieferte Oligoethylglykol-funktionalisiertes HAA **93** in 70% Ausbeute. **93** wurde mit 4-Octyloxy-DPP unter gewöhnlichen PPCy Synthesebedingungen zu H-PPCy **89** in 35% Ausbeute umgesetzt. Trotz der Ethylglykolketten mit insgesamt sechs Wiederholeinheiten war H-PPCy **89** weder wasserlöslich noch löslich in Alkoholen wie Methanol. In der Tat war es möglich **89** durch Digerieren in Methanol wie üblich aufzureinigen, d. h. es war trotz der Funktionalisierung praktisch keine Löslichkeit in Methanol gegeben.

Die Präfunktionalisierung mit Ethylglykolketten zielte unmittelbar auf eine Wasserlöslichkeit des PPCy ab. Auch wenn dies im ersten Moment zumindest synthetisch erfolgreich war, wurde als weitere Strategie dennoch nicht versucht ionische Gruppen,

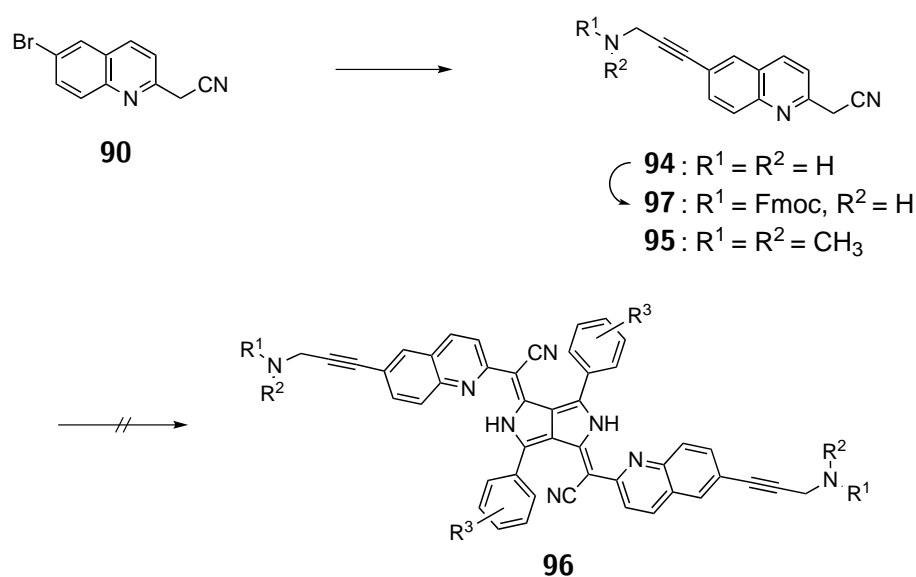


Schema 2.7: Synthese von H-PPCy **89**, welches Oligoethylenglykolketten trägt.

wie z.B. Sulfonate, über entsprechend präfunktionalisierte Edukte in PPCys einzuführen. Die Synthese mit z.B. sulfonierten Edukten hätte die Verwendung polarer Lösungsmittel wie Alkohole (oder Wasser/-gemische) vorausgesetzt. Dies ist aber nicht möglich, da zur PPCy Synthese die Aktivierung der DPPs mit Phosphoroxychlorid nötig ist, welches selbst hydrolyse-/alkoholyseempfindlich ist. Die Verwendung von Phosphoroxychlorid stellte somit eine enorme präparative Einschränkung dar. Darüber hinaus sind die verwendeten DPPs absolut unlöslich in polaren Medien wie Alkoholen und weisen selbst in geeigneten Lösungsmitteln wie Toluol oder Xylol nur eine moderate Löslichkeit in der Siedehitze auf. Somit wurde schon recht früh die Strategie verfolgt, bestimmte Funktionalitäten in die PPCys einzubringen, an welche nach fertiger PPCy Synthese in einem Postfunktionalisierungsschritt wasserlösliche Gruppen angehängt werden sollten. Diese Funktionalitäten können nukleophiler (Alkohole, Amine, etc.) oder elektrophiler Art (mit Abgangsgruppen modifizierte Reste, etc.) sein oder solche, welche auch unter neutralen Bedingungen reagieren (Alkene, Alkine, etc.). Fischer konnten schon in seinen Arbeiten feststellen, dass sich DPPs, welche mit Hydroxy- oder Aminofunktionen versehen waren, nicht zu den entsprechenden H-PPCys umsetzen ließen.^[212] Hier war es wiederum das zur Aktivierung nötige POCl_3 , welches mit den nukleophilen, funktionellen Gruppen reagierte und somit die Umsetzungen verhinderte. Trotz dieser Vorkenntnisse sollte das Einführen von Aminofunktionen nochmals versucht werden, da diese geeignet wären um in einer möglichen Postfunktionalisierung (zum Einführen wasserlöslicher Gruppen) als Nukleophile zu fungieren.

Bromsubstituiertes HAA **90** wurde nach ähnlichem Vorgehen wie oben beschrieben

über Pd-katalysierte Sonogashira Kupplung mit verschiedenen aminofunktionalisierten Alkinen umgesetzt (Schema 2.8). Die Umsetzungen von **90** mit Prop-2-in-1-amin bzw. *N,N*-Dimethylprop-2-in-1-amin lieferten das Amin-funktionalisierte HAA **94** und das Dimethylamin-funktionalisierte HAA **95** in 43% bzw. 62% Ausbeute. Die Umsetzungen von beiden aminofunktionalisierten HAAs mit verschiedenen alkoxy-substituierten DPPs nach der Standardmethode erzielte nicht die entsprechenden H-PPCys **96**, auch wenn in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Xylol gearbeitet wurde. Die Reaktionskontrollen per UV/Vis/NIR Spektroskopie zeigten, dass selbst nach langen Reaktionszeiten (Stunden) fast nur Edukt-DPP im Reaktionsgemisch vorhanden war. Da als Grund Nebenreaktionen der aminofunktionalisierten HAAs mit dem elektrophilen POCl₃ angenommen wurden, sollte die Umsetzung mit einem geschützten Amin versucht werden. Dazu wurde **94** mit Fluorenylmethoxycarbonylchlorid (Fmoc-Cl) zum Fmoc-geschützten Amino-HAA **97** umgesetzt. Auch mit diesem geschützten Derivat fand unter Standardbedingungen in hochsiedendem Xylol keine Umsetzung zum PPCy statt. Aufgrund dieses Ergebnisses wurden ähnliche Umsetzungen nicht weiter verfolgt. Zusätzlich zu den oben angeführten Gründen schränkte die nötige Verwendung von Phosphoroxychlorid als Aktivator somit die präparativen Möglichkeiten weiter stark ein.



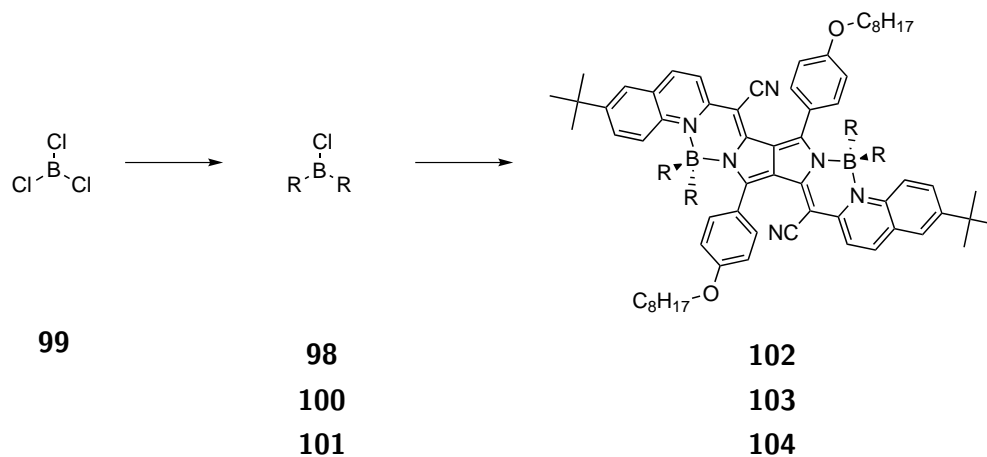
Schema 2.8: Versuch der Synthesen von aminierten H-PPCys **96**.

Da die Umsetzungen mit den aminofunktionalisierten HAAs nicht erfolgreich waren, aber katalysierte Kreuzkupplungen an Brom-HAA **90** erfolgreich durchgeführt werden konnten, wurden Kreuzkupplungen an fertigen PPCys versucht. Die entsprechenden bromsub-

stituierten H- und BF₂-PPCys, welche aus der Umsetzung von 4-Octyloxy-DPP mit Brom-HAA **90** hervorgingen, waren bereits durch Fischer synthetisiert worden.^[131] Unter Verwendung der sonst gleichen Bedingungen wie für die Umsetzungen mit dem Brom-HAA **90** setzten sich die bromsubstituierten PPCys aber nicht mit den aminofunktionalisierten Alkinen um. Der wesentliche Grund hierfür schien eine viel zu geringe Löslichkeit der PPCys zu sein. Sehr geringe Löslichkeiten wurden bei PPCys oft gefunden, bei denen die heteroaromatischen Endgruppen nicht mit Alkylgruppen (wie *tert*-Butyl) substituiert waren.

Derivatisierungen an der Komplexierungsgruppe (X)

Das Einführen nukleophiler Funktionalitäten über die heteroaromatischen Endgruppen (A) - als Grundlage für eine Postfunktionalisierung zu wasserlöslichen Derivaten - war, wie beschrieben, nicht möglich. Deshalb wurde als nächstes versucht, ein neues Komplexierungsreagenz zu synthetisieren, welches nach Komplexierung die Möglichkeit der Postmodifikation von PPCys zulässt. Soundararajan beschreibt die Darstellung von Alkylchlorboranen aus Bortrichlorid und Olefinen.^[220] Dieser einfache Zugang zu Chlorboranen sollte genutzt werden um Bis(3-brompropyl)chlorboran **98** darzustellen. Nach Komplexierung zu den entsprechenden BR₂-PPCys sollte die Bromfunktion als Abgangsgruppe dienen um wasserlösliche Gruppen nukleophil einzuführen.



Schema 2.9: Synthese der BAlk₂-PPCys **102**, **103** und **104** unter Verwendung neuartiger Bor-Komplexierungsreagenzien (**98/102**: R = (CH₂)₃Br; **100/103**: R = C₆H₁₃ = Hexyl; **101/104**: R = C₆H₁₁ = *c*-Hexyl).

BCl₃ wurde bei -78 °C in Heptan mit Allylbromid und Triethylsilan als Hydridonor zum doppelt alkylierten **98** in 60% Ausbeute umgesetzt (Schema 2.9). Die Reaktion von BCl₃ zum zuerst einfach und dann zweifach alkylierten Chlorboran ließ sich gut über ¹¹B-

NMR Spektroskopie verfolgen. Nach beendeter Reaktion wurde das Heptan, das entstandene Triethylsilylchlorid und Nebenprodukte bei 60 °C am Vakuum entfernt. Dieses neue Komplexierungsreagenz konnte somit einfach dargestellt werden und reagierte mit H-PPCy **86** schnell und in einer guten Ausbeute von 72% zum $B((CH_2)_3Br)_2$ -PPCy **102**. Der Versuch die vier Bromatome in **102** durch Nukleophile zu ersetzen scheiterte aber. **102** sollte sulfoniert werden und wurde deshalb mit den Nukleophilen 2-Aminoethansulfonsäure (Taurin) bzw. Natriumsulfit (Na_2SO_3) umgesetzt, wobei sich der Farbstoff lediglich zersetzte. Die Nukleophilie der Reagenzien schien zu stark für das PPCy zu sein. Die oft nur geringe Stabilität von fertigen PPCy Farbstoffen gegenüber Nukleophilen/Basen bzw. Säuren war ein weiteres Problem, welches die Bandbreite an möglichen Umsetzungen nochmals drastisch einschränkte.

Auch wenn die Komplexierung mit dem Alkylchlorboran präparativ nicht zum Ziel führte, wurde aber ein neues PPCy Derivat gewonnen, welches interessante spektroskopische Eigenschaften zeigte. So lag das Absorptionsmaximum von $B((CH_2)_3Br)_2$ -PPCy **102** noch längerwellig als das des entsprechenden BPh_2 -PPCy **88** (Vgl. Abb. 2.9). Aufgrund dieses Resultates wurden als Nebenprojekt weitere Alkylchlorborane als Komplexierungsreagenzien synthetisiert, um den Einfluss der entsprechenden Komplexierungsgruppen auf die Absorption der PPCys zu untersuchen.^[221] Durch analoge Reaktionsführung wie oben beschrieben wurden aus BCl_3 mit Hex-1-en das $BHex_2Cl$ **100** und mit Cyclohexen das $B-c-Hex_2Cl$ **101** in 63% bzw. 68% Ausbeute dargestellt (Schema 2.9). Umsetzungen von H-PPCy **86** mit diesen Reagenzien lieferten das $BHex_2$ -PPCy **103** und das $B-c-Hex_2$ -PPCy **104** in 47% bzw. 13% Ausbeute. $B-c-Hex_2$ -PPCy **104** war in Lösung nur mäßig stabil, insbesondere gegenüber Säuren, was auch die geringe Reaktionsausbeute erklärt. Abb. 2.9 zeigt die Absorptionsspektren aller $BAlk_2$ -PPCys im Vergleich zu dem entsprechenden H-, BF_2 - und BPh_2 -PPCy. Die Absorptionsmaxima von $B-c-Hex_2$ -PPCy **104** und $BHex_2$ -PPCy **103** liegen nochmal etwas längerwellig als das von $B((CH_2)_3Br)_2$ -PPCy **102**. Zum Vergleich ist auch die Absorption des entsprechenden BH_2 -PPCy **105** gezeigt, welches zum Vergleich der Lage des Absorptionsmaximums synthetisiert werden sollte. **105** war aber nicht stabil und konnte somit nicht isoliert werden. Das gezeigte Spektrum stammt aus einer Reaktionskontrolle der Umsetzung des H-PPCys **86** mit dem Dimethylsulfidkomplex des Chlorborans ($BH_2Cl \cdot SMe_2$). Gegenüber dem H-PPCy **86** reihen sich die Absorptionsmaxima aller Bor-komplexe entsprechend der induktiven Effekte der Borsubstituenten ein, wobei bei den drei $BAlk_2$ -PPCys **104**, **102** und **103** wohl noch sterische Einflüsse auf die Absorptionslage zu tragen kommen.

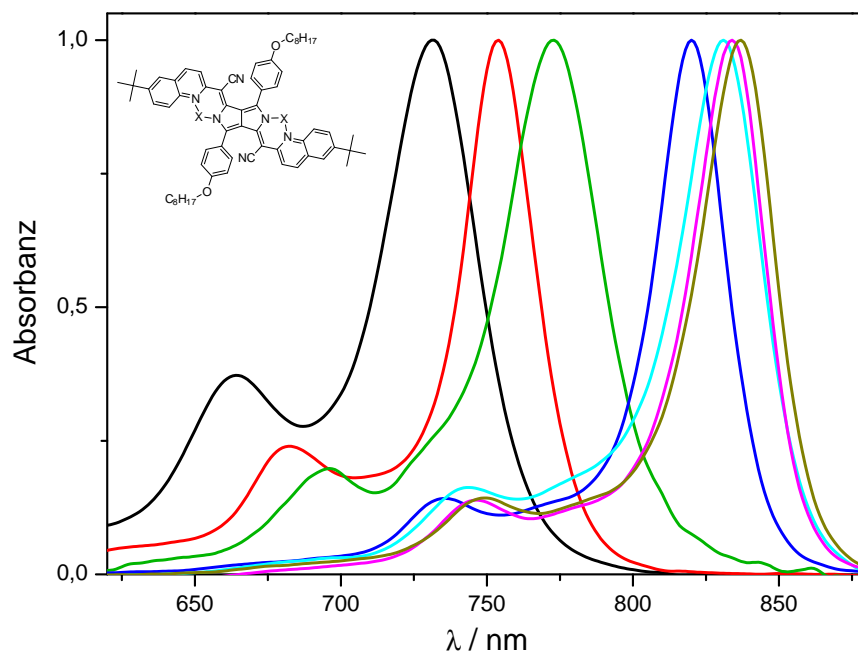
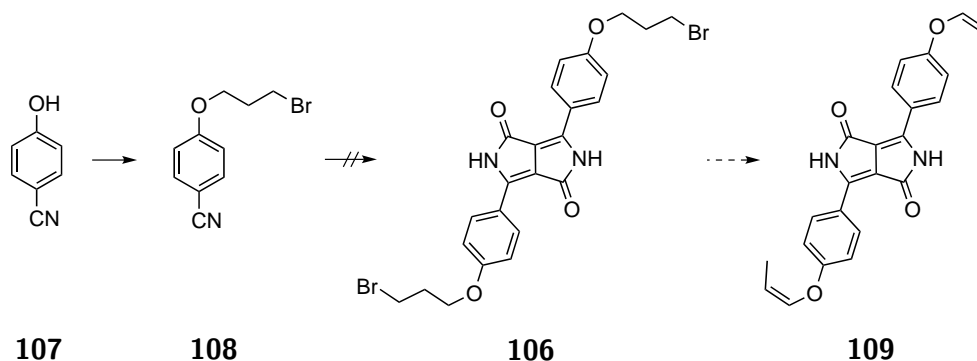


Abbildung 2.9: Normierte Absorptionsspektren in Dichlormethan der Serie von chinolinsubstituierten PPCys, welche sich in der Komplezierungsgruppe X unterscheiden; X = H (**86**, schwarz), BF₂ (**87**, rot), BH₂ (**105**, grün), BPh₂ (**88**, blau), B-*c*-Hex₂ (**104**, cyan), B(CH₂)₃Br (**102**, magenta), BHex₂ (**103**, oliv); **105** ist instabil und konnte nicht isoliert werden, das gezeigte Spektrum stammt aus einer Reaktionskontrolle und dient nur zum Vergleich des Absorptionsmaximums.

Derivatisierungen am DPP Kern (R)

Die Substitution von Brom als Abgangsgruppe war aufgrund geringer Stabilität der fertigen PPCy Komplexe gegenüber den nukleophilen/basischen Bedingungen nicht möglich. Eine andere Möglichkeit bestand darin, eine Abgangsgruppe früher im Molekül einzuführen, um sie dann auf Stufe der H-PPCys entsprechend zu substituieren. Dazu sollte das bromierte DPP **106** dargestellt werden (Schema 2.10). Dazu wurde nach Vorschrift von Rahimian *et al.* aus 4-Hydroxybenzonnitril **107** das 4-(3-Brompropoxy)benzonnitril **108** synthetisiert.^[222] Doch die Umsetzung zum bromierten DPP **106** unter den Standardbedingungen für die DPP Synthese lieferte nicht das gewünschte Produkt, sondern das Enoether-DPP **109**. Das für DPP Synthesen verwendete, stark basische *tert*-Amylalkoholat eliminiert HBr zum *cis*-Olefin aus dem Molekül. Die *cis*-Konfiguration ließ sich durch eine Kopplungskonstante ³J_{HH} der olefinischen Protonen von etwa 6.5 Hz im ¹H-NMR Spektrum belegen, welche im Falle *trans*-ständiger Protonen deutlich größer wäre. Das Einführen potentieller Abgangsgruppen über die entsprechenden Benzonnitrile war aufgrund der drastischen Synthesebe-

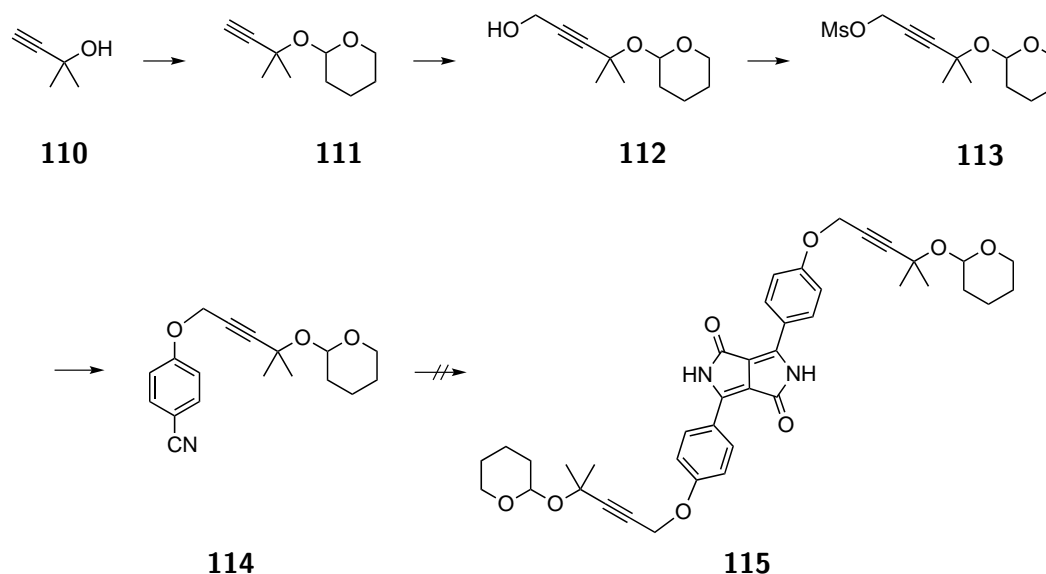
dingungen somit keine Option.



Schema 2.10: Versuch der Synthese von DPP **106**, welches unter den DPP Synthesebedingungen zu **109** eliminiert.

Eine weitere Idee bestand darin, endständige Alkine in die PPCys einzuführen, um diese in einem Postfunktionalisierungsschritt umzuwandeln. Für die Reaktion an PPCy Farbstoffen gut geeignet sollte die 1,3-dipolare Alkin-Azid Cycloaddition (Cu-katalysierte Variante der Huisgen Reaktion, CuAAC) sein. Die Reaktion endständiger Alkine mit organischen Aziden ist sehr mild und einfach durchzuführen und läuft unter neutralen Bedingungen und bei Raumtemperatur ab. Das Alkin sollte über das DPP bzw. Benzonitril und nicht über die heteroaromatischen Endgruppen eingeführt werden. Dies hätte bei Gelingen den entscheidenden Vorteil gehabt, dass die gesamte Bibliothek an schon bekannten HAAs **13** in die entsprechenden Farbstoffe eingebaut hätte werden können ohne für jedes einzelne HAA **13** einen Weg der Funktionalisierung finden zu müssen. Die Synthesebedingungen zu PPCys sind sehr harsch - erst die stark basische Reaktion zu DPPs (s. vorheriger Abschnitt), gefolgt von einer stark sauren Reaktion mit POCl_3 zu den H-PPCys - weshalb das acetylenische Proton eines terminalen Alkins diese Bedingungen nicht überstehen sollte. In der Tat zeigte sich in einem ersten Versuch, dass ein Benzonitril, welches mit einem ungeschützten, endständigen Alkin modifiziert war, in der DPP Synthese aufgrund von Deprotonierung nur zu einem Produktgemisch führte. Deshalb wurde für die Synthese alkinmodifizierter DPPs die Syntheseroute entworfen, wie sie in Schema 2.11 gezeigt ist.

Diese Strategie sah eine doppelte Schützung des Alkins vor. Dazu wurde das kommerziell erhältliche 2-Methylbut-3-yn-2-ol **110** mittels Dihydropyran und konz. Salzsäure zum Tetrahydropyranyl (THP) geschützten Derivat **111** in 73% Ausbeute umgesetzt. **111** wurde nach Deprotonierung durch *n*-Butyllithium in abs. Diethylether bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Paraformaldehyd quantitativ zu **112** hydroxymethyliert. Nach Überführung des Alkohols mit Methansulfonylchlorid in das Mesylat **113** (91%), erfolgte die Umsetzung mit 4-Hydroxybenzonitril



Schema 2.11: Versuch der Synthese des Alkin-funktionalisierten DPP **115**.

107 zum doppelt geschützten, alkinfunktionalisierten Benzonitril **114** in einer Ausbeute von 69%. Nach dieser erfolgreichen vierstufigen Synthese zeigte sich jedoch bei Reaktion unter Standardbedingungen für die DPP Synthese keinerlei Umsetzung zum gewünschten Produkt **115**. Die Synthese zum DPP **115** wurde zuerst mit Diethylsuccinat durchgeführt, wie für alkoxy-substituierte Benzonitrile üblich, wobei sich aber kein Pigment bildete. Eine mögliche - wenn auch eher unwahrscheinliche - Erklärung war der erhöhte sterische Anspruch des Benzonitrils **114**, welcher die Reaktionsgeschwindigkeit stark drosseln könnte. Die Reaktion wurde deshalb unter Verwendung von Di-*tert*-butylsuccinat wiederholt (zur Erläuterung vgl. Kap. 2.2.1), was im Regelfall für alkoxy-substituierte Benzonitrile eigentlich nicht nötig ist. Aber auch die Verwendung des stärker verzweigten Esters resultierte nicht in der Bildung des Pigmentes, weshalb diese Syntheseroute aufgegeben werden musste.

Zu diesem Zeitpunkt zeichnete sich immer mehr das Bild ab, dass die Synthese wasserlöslicher PPCys bzw. das bloße Einführen geeigneter funktioneller Gruppen (um diese postsynthetisch mit wasserlöslichen Einheiten zu modifizieren) äußerst diffizil ist. Das lag im Wesentlichen an den folgenden, teils schon aufgezeigten Punkten:

- PPCy Farbstoffe haben stark ausgedehnte, planare Chromophore (acht anellierte Ringe), deren Solvatisierung durch Wasser oder Alkohole energetisch sehr ungünstig ist; das Anfügen von Oligoethylenglykoleinheiten reichte für eine entsprechende Löslichkeit nicht aus.
- DPPs, die Ausgangsverbindungen für die PPCy Synthese, sind Pigmente und defini-

tionsgemäß schwerlöslich in gängigen Lösungsmitteln, was die synthetischen Möglichkeiten stark einschränkt; die Umsetzungen von DPPs sind auf unpolare, hochsiedende Lösungsmittel wie Toluol oder Xylol beschränkt, was die Verwendung hochpolarer/ionischer (z.B. sulfonierter) Edukte nicht zulässt.

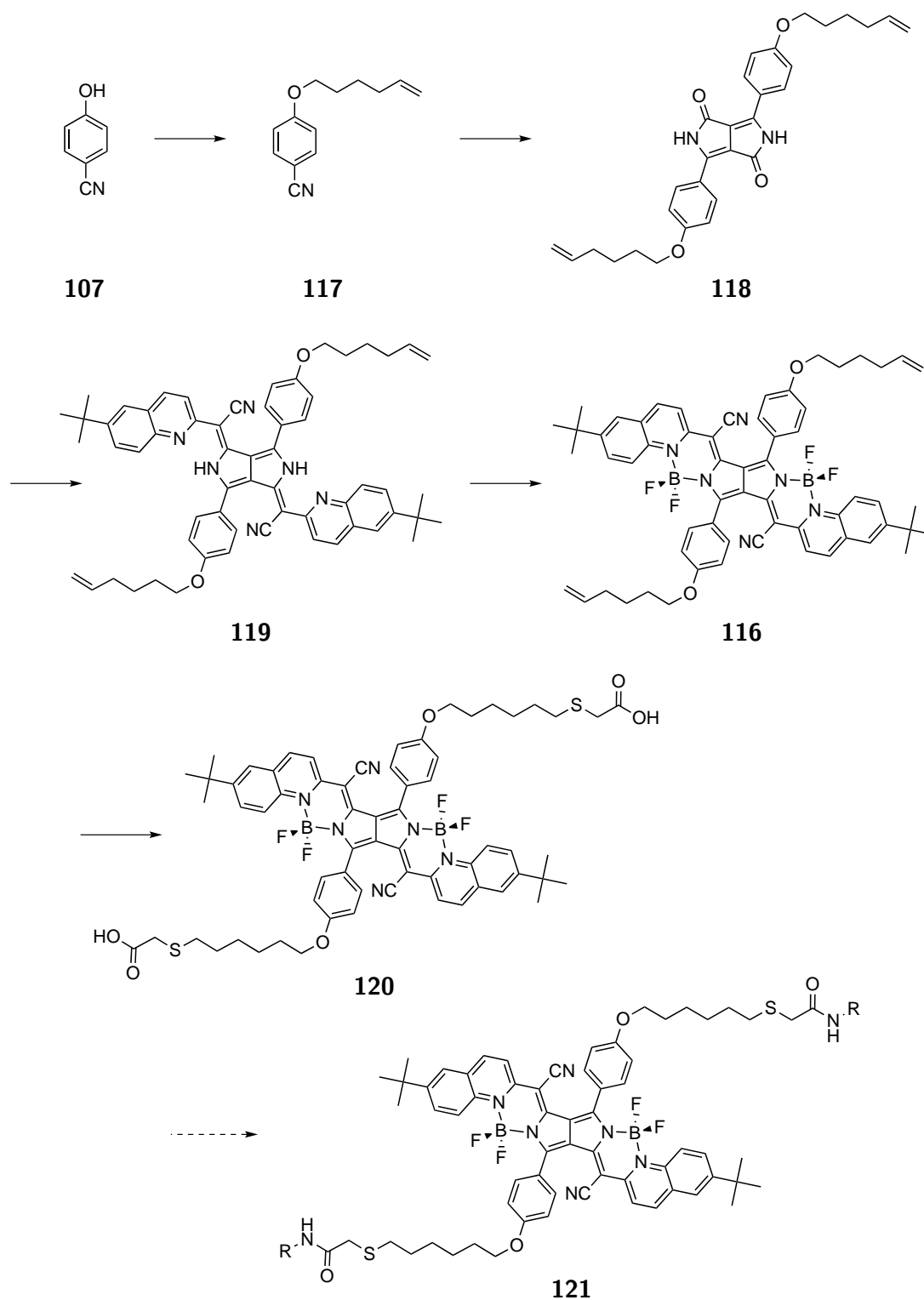
- Die unabdingbare Verwendung von Phosphoroxychlorid als Aktivator stellte die mit Abstand größte präparative Einschränkung dar, einerseits war dadurch die Verwendung von Alkoholen als Lösungsmittel für polare (z.B. sulfonierte) Edukte unmöglich, andererseits konnten DPPs mit nukleophilen Gruppen (vgl. aliphatische Amine, oben) dadurch nicht umgesetzt werden.
- Die Synthesebedingungen zu PPCy Farbstoffen sind sehr harsch: erst erfolgt die stark basische Reaktion zu DPPs in siedendem *tert*-Amylalkohol, worauf diese in einer stark sauren Reaktion mit POCl₃ in siedendem Toluol oder Xylol zu den H-PPCys umgesetzt werden; diese Bedingungen erschwerten das Einführen funktioneller Gruppen (vgl. Brom/Alkin, oben); Schutzgruppenstrategien mit evtl. Umschützen sind wiederum durch die geringe Löslichkeit der DPPs begrenzt.
- Die fertigen PPCy Komplexe sind nicht stabil gegenüber starken Säuren oder Basen/Nukleophilen, weshalb die Auswahl für postsynthetische Funktionalisierungen auf sehr milde Reaktionen begrenzt ist; Pd-katalysierte Kupplungen an bromsubstituierten PPCys scheiterten aufgrund zu geringer Löslichkeit dieser Derivate.

Aufgrund all dieser Einschränkungen wurde weiterhin nur die Strategie der Postfunktionalisierung verfolgt und es wurde nach einer funktionellen Gruppe gesucht, welche die drastischen Synthesebedingungen für PPCys intakt übersteht. Alle bis zu diesem Zeitpunkt dargestellten PPCys trugen nur einfache Alkylreste an den DPP Kernen.^[129–133,216,223] PPCys mit funktionellen Gruppen an dieser Stelle waren bis auf ein einziges Derivat, welches endständige Doppelbindungen trug,^[129,214] nicht bekannt (PPCy **116** in Schema 2.12). Somit war ein endständiges Olefin die einzige funktionelle Gruppe, welche sicher die Synthesebedingungen bis zu fertigen PPCy Komplexen übersteht. Deswegen sollte diese Verbindung erneut dargestellt werden um die Doppelbindungen nach Aufbau des PPCy zu postfunktionalisieren, auch wenn die Auswahl an möglichen Postfunktionalisierungsreaktionen klein war. Doppelbindungen ohne elektronenschiebende oder -ziehende Substituenten sind nicht sehr reaktionsfreudig und müssen erst aktiviert werden, wobei dafür oft Bedingungen nötig sind, welche wiederum nicht mit den fertigen PPCys verträglich wären. Als eine mögliche Reaktion erschien die radikalische Addition von Thiolverbindungen an Alkene (Thiol-En-Reaktion), die wegen ihrer guten Charakteristika zu den Click-Reaktionen gezählt wird.

Zuerst aber musste die Ausgangsverbindung **116** dargestellt werden (Schema 2.12). Dafür wurde 4-Hydroxybenzonnitril **107** mit 6-Bromhex-1-en in quantitativer Ausbeute zum olefinierten Benzonnitril **117** alkyliert. Unter gewöhnlichen DPP Synthesebedingungen konnte daraus DPP **118** in 46% Ausbeute gewonnen werden. Nach Umsetzung zu H-PPCy **119** konnte BF₂-PPCy **116** durch Komplexbildung mit BF₃·OEt₂ in 73% Ausbeute dargestellt werden.

Die ersten Versuche ein Thiol an die Doppelbindungen zu addieren wurden mit 2-Mercaptoethanol in abs. 1,4-Dioxan unter Verwendung von Azobisisobutyronitril (AIBN) als Radikalstarter unternommen. Jedoch zeigten sich in verschiedenen Reaktionsansätzen, in denen die Mengen an Thiol und Radikalstarter variiert wurden, keine Umsetzungen. Es wurde Thiophenol als ein weiteres Thiol probiert - auch wenn dieses keine brauchbare funktionelle Gruppe trägt - um erst einmal die generelle Durchführbarkeit zu testen, wobei sich aber auch hier nach Reaktion über Nacht nur Edukt im Reaktionsgemisch finden ließ. Erst die Verwendung von Mercaptoessigsäure als weiteres Reagenz zeigte brauchbare Umsetzungen. Die Addition schien somit stark von der Art des Reagenzes abzuhängen. Es folgten viele Reaktionsansätze in denen die Synthesebedingungen optimiert wurden. **120** wurde letztlich unter Verwendung von 30 Äquivalenten Mercaptoessigsäure und 3 Äquivalenten AIBN in abs. 1,4-Dioxan bei 90 °C in 70-80% Ausbeute dargestellt. Dabei wurde das AIBN portionsweise über mehrere Stunden dem Reaktionsgemisch hinzugefügt um die Radikalkonzentration niedrig zu halten und radikalische Angriffe an den Chromophor zu unterbinden. Nach beendeter Reaktion konnte **120** durch Zugabe von Wasser aus dem Reaktionsgemisch ausgefällt werden und wurde zur Reinigung in Methanol digeriert. Die zwei addierten, hydrophilen Carboxylgruppen reichten somit noch nicht aus, um eine Löslichkeit des Produktes in Methanol (und Wasser) zu vermitteln, was aber zumindest für die Aufarbeitung vorteilhaft war.

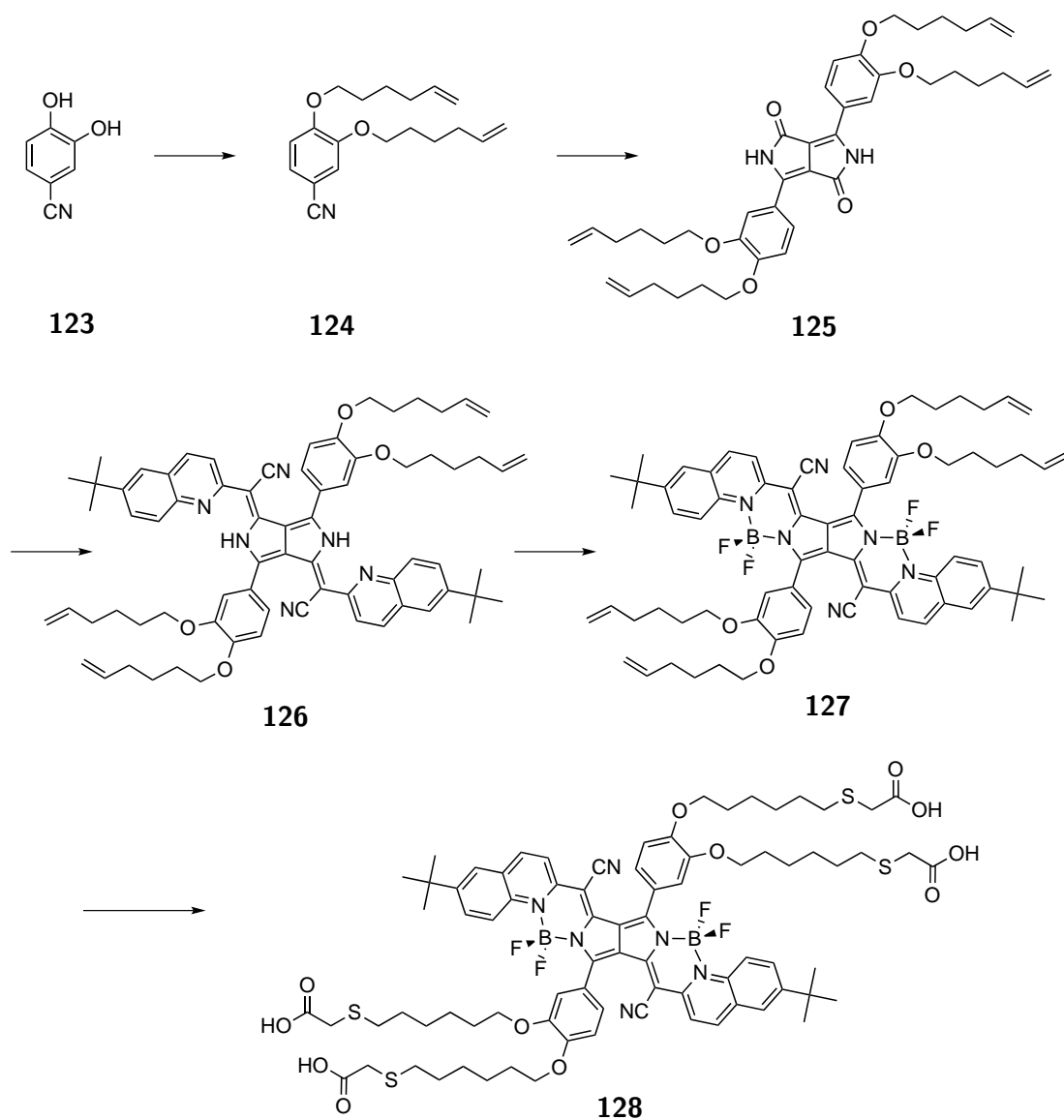
Um zu prüfen ob die Carbonsäurefunktionen ohne Beeinträchtigung des Chromophors weiter modifizierbar waren, wurde das zweifach carboxylierte PPCy **120** einer Amidierung mit Anilin zu PPCy **122** (Schema 2.12, **121**: R = Ph) in Dichlormethan unterworfen. Die Säurefunktionen wurde dafür unter Verwendung von Hünig-Base (DIPEA) und (1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenedimethylammonium)hexafluorophosphat (COMU) in die entsprechenden Aktivester überführt und *in situ* durch Anilin substituiert. **120** war trotz der polaren Carboxylfunktionen immer noch gut löslich in Dichlormethan und die Reaktion verlief innerhalb einer Stunde in einer Ausbeute von 98%. Amidierungen von **120** mit entsprechenden Aminen durch Bildung von Aktivestern schien also eine gute Basis zur Einführung wasserlöslicher Gruppen zu sein. Als nächster Schritt sollte versucht werden **120** mit einem sulfonierten Amin umzusetzen. Dazu wurde



Schema 2.12: Synthese von BF_2 -PPCy **116** und dessen Postfunktionalisierung zu carboxyliertem PPCy **120** und verschiedenen, amidierten PPCys **121**.

Anilin-2,4,6-trisulfonsäure in DMF unter sonst gleichen Bedingungen eingesetzt. Nach mehreren Stunden Reaktionszeit konnte nicht das Zielprodukt (Schema 2.12, **121**: R = (2,4,6-trisulfonyl)phenyl) sondern lediglich der Aktivester aus der Bildung von **120** mit COMU im ESI-Massenspektrum nachgewiesen werden. Eine Erklärung für die fehlende Umsetzung könnte eine geringe Nucleophilie des Amins sein, die sich durch den starken Elektronen-zug der drei Sulfonsäuregruppen und sterischer Hinderung der zwei Sulfonsäuregruppen in *ortho*-Position zum Amin ergibt. Eine weitere Erklärung könnte darin liegen, dass das trisulfonierte Amin in DMF nicht genug löslich war, um ordentlich umgesetzt werden zu können. Aus diesen Gründen wurde als nächstes versucht ein strukturell einfaches und monosulfoniertes Amin einzusetzen. Die Reaktion wurde mit 2-Aminoethansulfonsäure (Taurin) unter gleichen Bedingungen wiederholt. Aber selbst unter Verwendung eines großen Überschusses von 10 Äquivalenten Taurin konnte die Zielverbindung (Schema 2.12, **121**: R = (CH₂)₂SO₃H) nicht isoliert werden, da die Reaktion zu langsam ablief und sich Zersetzungsprodukte bildeten. Zumindest aber war das Rohprodukt aus dieser Umsetzung löslich in Methanol und sogar augenscheinlich moderat löslich in Wasser, wobei sich aber in den Absorptionsspektren in Wasser eine starke Aggregation und starke Streuung zeigte. Dies war das erste erhaltene Absorptionsspektrum eines PPCy in Wasser, wenn auch nicht von der monomeren Form des Farbstoffes.

Die bisherige Synthesestrategie schien sinnvoll zu sein, aber es entstand der Eindruck, dass die Umsetzungen zu zweifach sulfonierten PPCys selbst bei Gelingen eine zu geringe Wasserlöslichkeit und hohe Aggregationstendenz der resultierenden Farbstoffe mit sich brachte. Um nicht möglicherweise vergebens weitere Zeit in die Umsetzungen des zweifach carboxylierten PPCy **120** zu investieren wurde eine neue Synthese entwickelt. Diese zielte auf den möglichen Einbau von vier Sulfonsäuregruppen im PPCy ab und ist in Schema 2.13 gezeigt. Als eine dafür geeignete Ausgangsverbindung wurde das 3,4-Dihydroxybenzonnitril **123** ähnlich den vorherigen Synthesen mit 6-Bromhex-1-en in 84% Ausbeuten zu Benzonnitril **124** doppelt alkyliert. Hierbei war die Verwendung stöchiometrischer Mengen Natriumiodid als Hilfsreagenz für eine effektive Alkylierung geeignet. Das vierfach olefinierte 3,4-Dihexenyloxy-DPP **125** konnte in 59% Ausbeute gewonnen werden. Weitere Umsetzungen zum H-PPCy **126** und BF₂-PPCy **127** verliefen in 69 bzw. 83% Ausbeute. BF₂-PPCy **127** wurde nach analogem Vorgehen wie für das doppelt olefinierte BF₂-PPCy **116** zu dem vierfach carboxylierten BF₂-PPCy **128** in 63% Ausbeute umgesetzt. Im Gegensatz zum doppelt olefinierten BF₂-PPCy **116** reichten die vier Carboxylgruppen in **128** aus um eine Löslichkeit des Farbstoffes in Methanol zu vermitteln. Eine Löslichkeit in Wasser war jedoch nicht gegeben, weswegen das PPCy wiederum weiter umgesetzt werden sollte. Die entsprechenden Sulfonierungen nach gleichem Vorgehen wie oben beschrieben lieferten je-



Schema 2.13: Synthese des vierfach funktionalisierten BF_2 -PPCy **127** und dessen Postfunktionalisierung zu **128**.

doch wieder nur teilweise Umsetzungen zu Rohprodukten, die zwar eine scheinbar bessere Löslichkeit in Wasser aufwiesen, in ihren Absorptionsspektren aber wiederum eine deutliche Aggregation zeigten.

Bis zu diesem Zeitpunkt wurden die Versuche zum Einführen wasserlöslicher Gruppen ausschließlich an BF₂-PPCys durchgeführt, da diese einfacher darstellbar sind. Da sich aber in den Spektren der Rohprodukte immer eine starke Aggregationstendenz in Wasser zeigte, sollten die Synthesen für die entsprechenden BPh₂-PPCys durchgeführt werden. Der sterische Anspruch der BPh₂ Gruppen sollte eine Aggregation der Farbstoffe erschweren, da durch die tetraedrische Koordination des Boratoms die Phenylringe aus der Chromophorebene herauszeigen. Zudem waren die Umsetzungen der carboxylierten PPCys **120** bzw. **128** mit den sulfonierten Aminen unter Verwendung von COMU und DIPEA nicht befriedigend. Sie liefen zu langsam ab und lieferten nur Spuren der gewünschten Produkte. Es sollte eine andere Methode der Aktivierung der Carbonsäurefunktionen versucht werden. Unter Verwendung der entsprechenden BPh₂-PPCys und Aktivierung der Carbonsäurefunktionen mit *N*-Hydroxysuccinimid (NHS) gelang es erstmals, hoch wasserlösliche, aggregationsfreie PPCys darzustellen. Die Synthese zu diesen Verbindungen wird im nächsten Kapitel beschrieben.

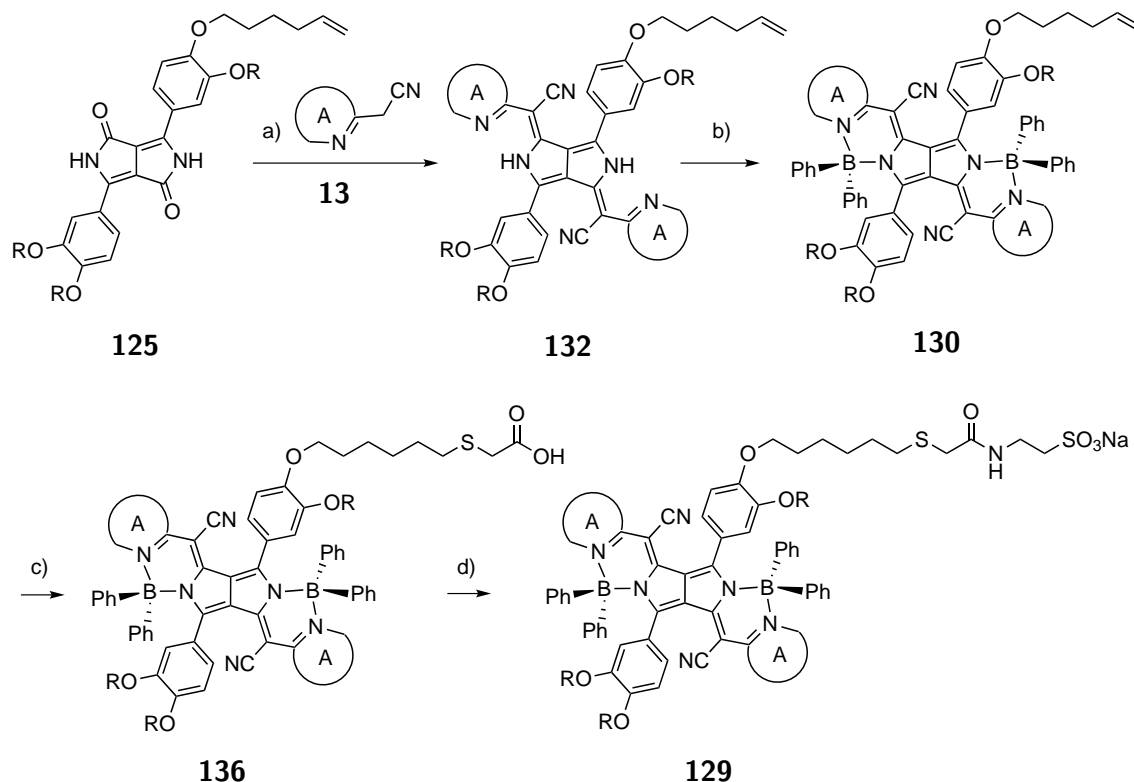
2.3.2 Synthese der PPCys

Das Syntheschema zu wasserlöslichen (ionischen) PPCys **129** ist in Schema 2.14 gezeigt. Bis zur Stufe der BPh₂-PPCys **130** folgte die Synthese dem Standardprotokoll zur Darstellung symmetrischer PPCys (Vgl. Kap. 2.2.2). Das im vorherigen Kapitel beschriebene 3,4-Dihexenyloxy-DPP **125** wurde mit 2.5 Äquivalenten der HAAs 2-(6-*tert*-Butylbenzothiazol-2-yl)acetonitril **72** und 2-(6-*tert*-Butylchinolin-2-yl)acetonitril **73** unter Aktivierung mit POCl₃ zu den entsprechenden H-PPCys **131** (Schema 2.14, bei **132**: A = Benzothiazol) bzw. **126** (bei **132**: A = Chinolin) in je 69% Ausbeute umgesetzt. Diese dihexenyloxy-substituierten H-PPCys wurden mittels BPh₂Cl zu den entsprechenden BPh₂-PPCys **133** (Schema 2.14, bei **130**: A = Benzothiazol) bzw. **134** (bei **130**: A = Chinolin) in etwa 60% Ausbeute komplexiert.

Im nächsten, postfunktionalisierenden Schritt erfolgte die radikalische Addition von Mercaptoessigsäure mittels Azobisisobutyronitril (AIBN) an die endständigen Doppelbindungen zu den carboxylierten BPh₂-PPCys **135** (Schema 2.14, bei **136**: A = Benzothiazol) bzw. **137** (bei **136**: A = Chinolin). Dabei wurde das verwendete AIBN immer in kleinen Portionen zum Reaktionsgemisch gegeben um die Radikalkonzentration klein zu halten. In Ansätzen, in denen mehrere Äquivalente AIBN zeitgleich verwendet wurden, zersetz-

ten sich die Chromophore in der Reaktionshitze (Reaktionskontrolle mittels UV/Vis/NIR-Spektroskopie und Dünnschichtchromatographie). Als Lösungsmittel diente hochsiedendes, absolutiertes 1,4-Dioxan, aus welchem das Rohprodukt nach Beenden der Umsetzung durch Zugabe von Wasser ausgefällt werden konnte. Dieser Reaktionsschritt verlief mit Ausbeuten von 93 bzw. 80%. Die synthetisierten Verbindungen waren durch die vier Carboxyleinheiten löslich in Methanol, was das Aufreinigen durch Digerieren in diesem Lösungsmittel unmöglich machte. Diese Prozedur eignete sich sonst immer hervorragend als ein erster, oft aber sogar schon ausreichender Aufreinigungsschritt der PPCys, welche im Regelfall absolut unlöslich in Alkoholen sind. Auch eine Aufreinigung über Normalphase Säulenchromatographie war nicht möglich, da die PPCys durch die stark polaren Carboxylgruppen am Kieselgel hafteten und nicht einmal mehr durch Verwendung von reinem Methanol als Laufmittel von der Kieselgelsäule eluiert werden konnten. Deshalb wurde als einziger Aufreinigungsschritt ein mehrfaches Digerieren in Wasser unternommen um die im starken Überschuss eingesetzte Mercaptoessigsäure abzutrennen. Die PPCys wurden dazu als Suspension in Wasser im Ultraschallbad behandelt und anschließend abzentrifugiert. Eine weitere Reinigung war auch nicht nötig, da sich zeigte, dass die im nächsten Reaktionsschritt dargestellten NHS-Aktivester dieser Verbindungen wiederum unlöslich in Methanol waren und somit ein Digerieren in diesem Lösungsmittel als ein zusätzlicher Reinigungsschritt eingeschoben werden konnte.

Im letzten Schritt wurden die carboxylierten BPh₂-PPCys zuerst mittels N-Hydroxysuccinimid (NHS) in die vierfachen NHS-Aktivester überführt, wie oben beschrieben gereinigt, um dann mit dem Natriumsalz der 2-Aminoethansulfonsäure (Taurin) in DMF zu den wasserlöslichen BPh₂-PPCys **138** (Schema 2.14, bei **129**: A = Benzothiazol) bzw. **139** (bei **129**: A = Chinolin) umgesetzt zu werden. Es musste das Natriumsalz des Taurins eingesetzt werden, da vielfache Umsetzungsversuche mit der freien Sulfonsäure und zugegebener Base (DIPEA) wohl aufgrund zu geringer Nukleophilie der Aminogruppe des Taurins nicht erfolgreich waren. Es konnten so lediglich Spuren des Produktes in den ESI-Massenspektren nachgewiesen werden. Die Aminogruppe des Natriumsalzes des Taurins sollte deutlich nukleophiler sein, da eine betainische Struktur des Taurins durch die Überführung in das Salz nicht möglich ist. Um das Natriumsalz zu gewinnen wurde Taurin mit Natronlauge im Verhältnis 1:1 neutralisiert und das Wasser entfernt. Die Umsetzungen verliefen mit dem Natriumsalz viel schneller, aber durch die erhöhte Basizität, welche zu teilweiser Zersetzung der Chromophors führte, auch nur mit Ausbeuten von etwa 20% (völlig analoge Umsetzungen mit dem BF₂-PPCy **128** resultierten nur in vollständiger Zersetzung des Chromophors, da BF₂- im Vergleich zu BPh₂-PPCys noch labiler gegenüber starken Basen sind). Der Reaktionsverlauf wurde mittels ESI Massenspektrometrie verfolgt, wobei die Reaktion



Schema 2.14: Synthese wasserlöslicher (ionischer) PPCys (für eine bessere Darstellbarkeit entspricht „R“ in jedem Syntheseschritt demselben Alkylsubstituenten wie solchem in *para*-Position zum DPP-Kern; A = aromatischer Heterozyklus); **132** = **131** bzw. **126** für A = Benzothiazol bzw. Chinolin; **130** = **133** bzw. **134** für A = Benzothiazol bzw. Chinolin; **136** = **135** bzw. **137** für A = Benzothiazol bzw. Chinolin; **129** = **138** bzw. **139** für A = Benzothiazol bzw. Chinolin; a) abs. Toluol/ POCl_3 , Rückfluss; b) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DIPEA}/\text{BPh}_2\text{Cl}$, Rückfluss; c) abs. 1,4-Dioxan/Mercaptoessigsäure/AIBN, 90°C bzw. Rückfluss; d) (1) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DCC}/\text{NHS}$, Raumtemperatur, (2) $\text{DMF}/\text{Na-2-Aminoethansulfonat}$, Raumtemperatur.

durch Zugabe von DCM gequenchet wurde (Ausfällen des Rohproduktes), sobald nur noch Produktpeaks im Massenspektrum gefunden werden konnten. Dünnschichtchromatographie (DC) bot sich nicht zur Reaktionskontrolle an. Für Normalphase-DC waren die ionischen Reaktionsprodukte nicht geeignet und die besser geeignete Umkehrphase-DC war aufgrund der vier Reaktionsstellen im Molekül nicht eindeutig. Die erhaltenen Rohprodukte wurden mittels Umkehrphase-Säulenchromatographie an C_{18} -modifiziertem Kieselgel aufgereinigt, wobei Gemische aus Wasser und Methanol als Laufmittel dienen. Abb. 2.10 zeigt die expliziten Strukturformeln der wasserlöslichen Endverbindungen **138** und **139**.

Die Charakterisierung der dargestellten PPCys erfolgte durch $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie, ESI-Ion-Trap Massenspektrometrie und Elementaranalyse. Im Falle der wasserlöslichen

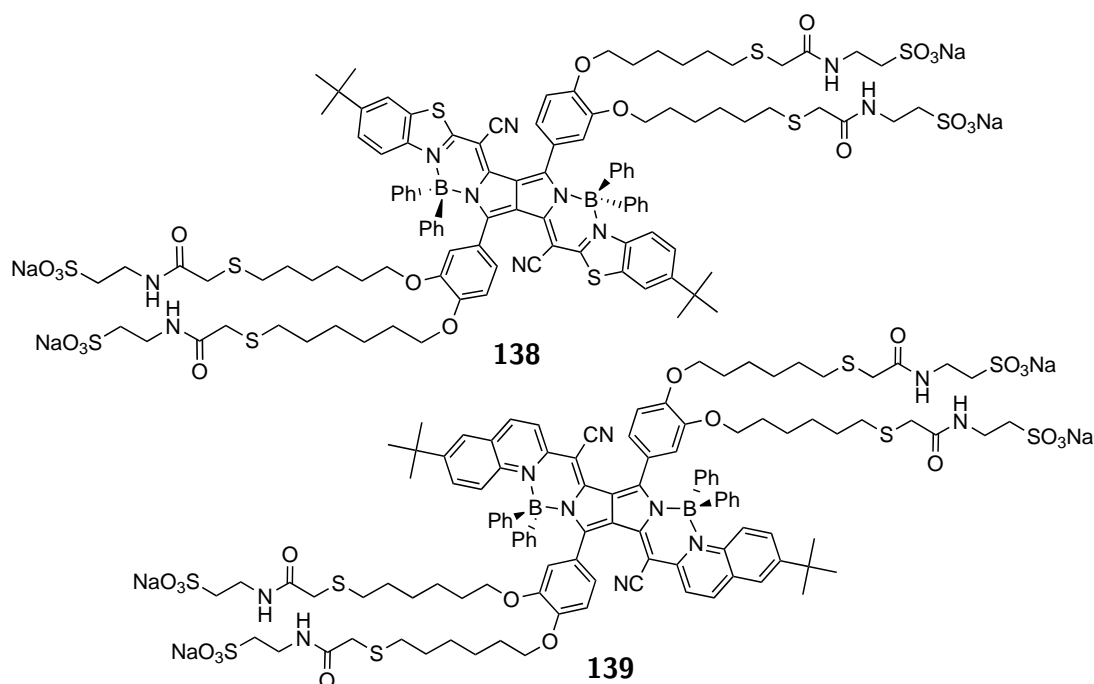


Abbildung 2.10: Strukturformeln der wasserlöslichen (ionischen) BPh₂-PPCys **138** und **139**.

Endverbindungen **138** und **139** wurden zusätzlich hochaufgelöste ESI-TOF Massenspektren aufgenommen. Dabei konnten im Wesentlichen Peaks der 3- und 4-fach geladenen $[M - 3 Na]^{3-}$ bzw. $[M - 4 Na]^{4-}$ gefunden werden. Die Elementaranalysen von **138** und **139** lieferten zu geringe Werte für den Kohlenstoffanteil. In den ¹H-Kernresonanzspektren dieser Verbindungen im Vergleich zu den reinen Lösungsmitteln zeigte sich, dass ein hoher Wasseranteil in den Verbindungen eingelagert war. Solches Kristallwasser ist nicht unüblich bei mehrfach sulfonierten Verbindungen, welche oft hygroskopisch sind. Der Wasseranteil wurde per NMR Daten zu zehn bzw. drei Molekülen H₂O pro Formeleinheit **138** bzw. **139** berechnet, weshalb die theoretischen Werte für die Elementaranalysen um diese Werte korrigiert wurden.

Ab der Stufe der mit BPh₂Cl komplexierten PPCys finden sich in den ¹H-NMR Daten starke Hochfeldverschiebungen der o-H und o*-H Protonen der Bisalkoxyphenylsubstituenten (s. Struktur in Abb. 2.11) von $\Delta\delta \approx 1.6$ ppm bei **139** und $\Delta\delta \approx 1.3$ ppm bei **138** gegenüber den entsprechenden H-PPCys (Vgl. auch ¹H-NMR Daten im Experimentaltel Kap. 5). Diese Verschiebungen sind auf eine räumliche Nähe der Protonen zum feldverstärkenden Teil einer der Anisotropiekegel der BPh₂ Gruppen zurückzuführen. Dieselben Effekte wurden schon von Fischer bei trisalkoxyphenylsubstituierten BPh₂-PPCys gefunden.^[130] Er konnte durch das Auffinden geminaler Kopplungen im COSY-Spektrum trisalkoxysubstitu-

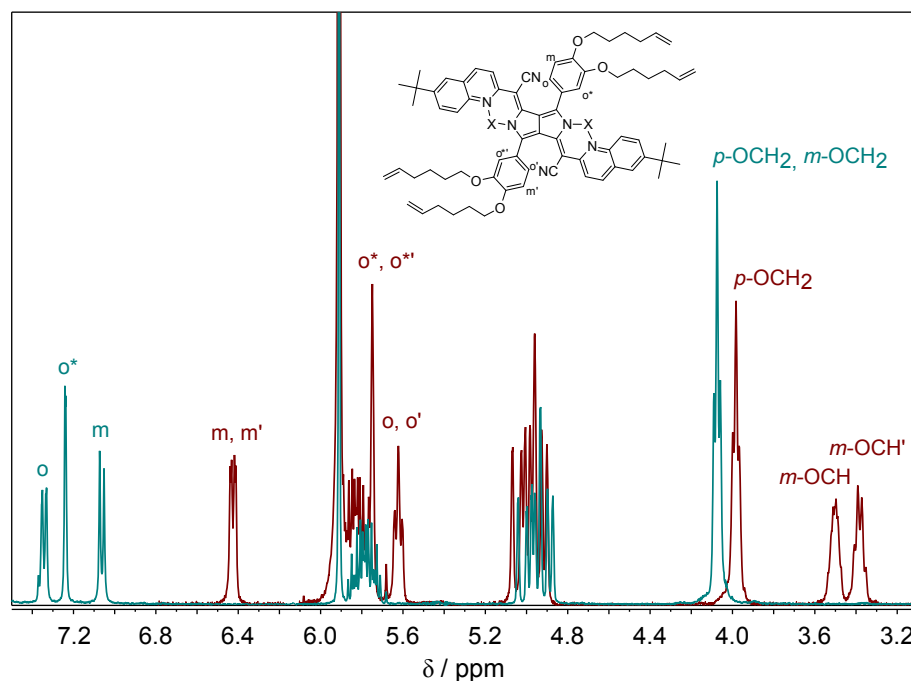


Abbildung 2.11: Ausschnitt der $^1\text{H-NMR}$ Spektren des H-PPCy **126** (cyan, $X = \text{H}$) und des $\text{BPh}_2\text{-PPCy}$ **134** (rot, $X = \text{BPh}_2$); das Spektrum von $\text{BPh}_2\text{-PPCy}$ **134** ist aus Gründen der Übersichtlichkeit ab 6.8 ppm zu tieferem Feld abgeschnitten.

ierter $\text{BPh}_2\text{-PPCy}$ s eine Diastereotopie der *meta*- OCH_2 Protonen nachweisen, welche durch eine eingeschränkte Drehbarkeit der alkoxy-substituierten Phenylringe auftritt. Diese eingeschränkte Drehbarkeit der Phenylringe des DPP Kerns ist auch bei den hier synthetisierten bisalkoxy-substituierten $\text{BPh}_2\text{-PPCy}$ s gegeben, da sich in den $^1\text{H-NMR}$ Spektren entsprechende Aufspaltungsmuster der OCH_2 Protonen der Alkoxy-substituenten finden. Bei dem H-PPCy **126** fallen alle acht *p*- und *m*- OCH_2 Protonen bei $\delta = 4.07$ ppm in einem Triplet mit einer Kopplungskonstanten von 6.2 Hz zusammen (Abb. 2.11). Nach Komplexierung zu $\text{BPh}_2\text{-PPCy}$ **134** spaltet dieses Signal in drei Signale im Verhältnis 4:2:2 (bzw. 2:1:1) auf, einem Triplet mit einer Kopplungskonstanten von 6.3 Hz bei 3.98 ppm und zwei Multipletts bei 3.50 und 3.38 ppm. Es treten noch weitere Effekte auf die $^1\text{H-NMR}$ Spektren durch Komplexierung auf. Es finden sich Nichtäquivalenzen - d. h. verschiedene chemische Verschiebungen - von scheinbar äquivalenten Protonen (Protonen *m*-H/*m'*-H, *o*-H/*o'*-H, *o**-H/*o*'*-H; Abb. 2.11). Diese Effekte sind durch eine Abweichung der Molekülgeometrie von einer inversionssymmetrischen (C_i) Geometrie erklärbar.

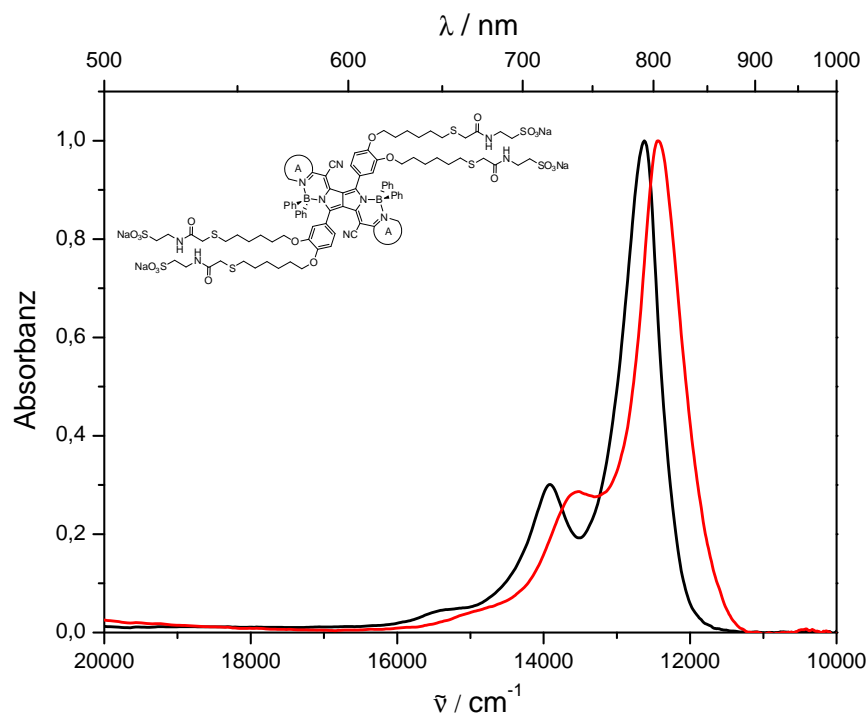


Abbildung 2.12: Normierte Absorptionsspektren des benzothiazolsubstituierten BPh₂-PPCy **138** (schwarz) und des chinolinsubstituierten BPh₂-PPCy **139** (rot) in reinem Wasser.

2.3.3 Spektroskopische Eigenschaften der PPCys

Abb. 2.12 zeigt die normierten Absorptionsspektren der benzothiazol- (**138**) und chinolin-substituierten BPh₂-PPCys (**139**) in Wasser mit Absorptionsmaxima um die 800 nm. Die Löslichkeit dieser ionischen (sulfonierten) PPCys in reinem Wasser ist hoch (mindestens millimolar). Nach Lösen der Verbindungen in reinem Wasser ändern sich die Absorptionsspektren noch geringfügig über eine Zeitspanne mehrerer Stunden (Abb. 2.13), wobei die Änderungen bei **139** ausgeprägter als bei **138** sind. Im Falle des chinolinsubstituierten BPh₂-PPCy **139** verschiebt sich das Absorptionsmaximum von 820 auf 805 nm. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten Umordnungen der langen Alkylketten und damit einhergehende Solvateffekte auf die Absorption sein.^[224]

Die Halbwertsbreiten der Absorptions- und Emissionsbanden der wasserlöslichen PPCys in polaren Lösungsmitteln sind - wie im Falle nicht wasserlöslicher PPCys in unpolaren Medien - sehr gering ($\Delta\tilde{\nu}_{1/2}^A = 650$ (575) cm^{-1} bei **138** und 859 (539) cm^{-1} bei **139** in Wasser (Methanol); s. Abbildungen 2.12/2.14 und Tabelle 2.3). Es finden sich keine Banden, welche einer Farbstoff-Farbstoff Aggregation zugeordnet werden können. Daraus lässt sich

PPCy		λ_{\max}^A [nm]	$\tilde{\nu}_{\max}^A$ [cm ⁻¹]	$\lambda_{1/2}^A$ [nm]	$\tilde{\nu}_{1/2}^A$ [cm ⁻¹]	λ_{\max}^F [nm]	$\tilde{\nu}_{\max}^F$ [cm ⁻¹]	$\lambda_{1/2}^F$ [nm]	$\tilde{\nu}_{1/2}^F$ [cm ⁻¹]	f	$\epsilon_{\max}^{[a]}$ [M ⁻¹ cm ⁻¹]	ϕ_F	$\epsilon_{\max} \cdot \phi_F$ [M ⁻¹ cm ⁻¹]
138	DMSO	794	12594	35	548	805	12422	45	698	0.66	171000	0.27	46000
	MeOH	782	12788	36	575	800	12500	44	706	0.68	166000	0.20	33000
	H ₂ O	793	12610	43	650	800	12500	60	959	0.61	125000	0.01	1000
139	DMSO	825	12121	33	485	840	11905	45	645	0.66	195000	0.34	66000
	MeOH	810	12346	35	539	825	12121	44	658	0.68	183000	0.25	46000
	H ₂ O	805 ^[b]	12422	56	859	825	12121	59	894	0.62	110000	0.01	1000
	CHO Zelle					840						0.34	
ICG	MeOH ^[157]	785				807					204000	0.08	16000
(2)	H ₂ O ^[62,63]	775				820					155000	0.003	500

Tabelle 2.3: Spektroskopische Daten der BPh₂-PPCys **138** und **139** in verschiedenen, polaren Lösungsmitteln und in CHO Zellen im Vergleich zu ICG; λ_{\max}^A : Wellenlänge des Absorptionsmaximums, $\tilde{\nu}_{\max}^A$: Wellenzahl des Absorptionsmaximums, $\lambda_{1/2}^A$: Halbwertsbreite der 00 Schwingungsbande der S₀ → S₁ Bande in nm, $\tilde{\nu}_{1/2}^A$: Halbwertsbreite der 00 Schwingungsbande des ersten elektronischen Überganges in cm⁻¹, λ_{\max}^F : Wellenlänge des Fluoreszenzmaximums, $\tilde{\nu}_{\max}^F$: Wellenzahl des Fluoreszenzmaximums, $\lambda_{1/2}^F$: Halbwertsbreite der 00 Schwingungsbande der S₀ ← S₁ Bande in nm, $\tilde{\nu}_{1/2}^F$: Halbwertsbreite der 00 Schwingungsbande der S₀ ← S₁ Bande in cm⁻¹, f: Oszillatorstärke des S₀ → S₁ Überganges, ϵ_{\max} : molarer, dekadischer Extinktionskoeffizient, ϕ_F : Fluoreszenzquantenausbeute, $\epsilon_{\max} \cdot \phi_F$: optische Helligkeit; [a] Werte korrigiert für zehn und drei Moleküle Wasser pro Formeleinheit von **138** bzw. **139**, [b] kann zwischen 805-820 nm variieren (s. Text).

schließen, dass, falls irgendeine Aggregation in diesen Systemen auftritt, die entsprechenden Wechselwirkungen der Chromophore sehr schwach sein müssen. Eine gute Erklärung für die Abwesenheit von Aggregation ist der sterische Anspruch sowohl der BPh₂ Gruppen als auch der langen Alkylketten, welche π – π Wechselwirkungen behindern. Dies ist auch ein Grund, weshalb BPh₂Cl gegenüber BF₃·OEt₂ als Komplexbildungsreagenz bevorzugt wurde.

Die Fluoreszenzquantenausbeuten von **138** und **139** sind hoch in polaren, organischen Lösungsmitteln wie Methanol oder DMSO (20 - 34%, Tabelle 2.3). In reinem Wasser finden sich verminderte Quantenausbeuten von 1%. Da die Elektronenspektren keine Hinweise auf Farbstoff-Farbstoff Aggregate liefern, lassen sich die erniedrigten Quantenausbeuten eher durch Lösungsmittel- als durch Aggregationseffekte erklären. Reduzierte Quantenausbeuten in Wasser werden oft für verschiedenste Farbstoffe gefunden, wie beispielhaft für Indocyaningrün (ICG) **2** gezeigt ist (Tabelle 2.3). Insbesondere für die Fluoreszenzmikroskopie gibt es zwei wesentliche Parameter für eine gute Anwendbarkeit von Fluorophoren. Das ist einerseits die Photostabilität und andererseits die optische Helligkeit (*optical brightness*), welche in verschiedenen Publikationen als das Produkt aus Extinktionskoeffizienten des Absorptionsmaximums ϵ_{\max} und der Fluoreszenzquantenausbeute ϕ_F definiert ist.^[157,225] Wie in Tabelle 2.3 gezeigt wird, ist die Helligkeit von **138** und **139** mit Werten zwischen 33 000 und 66 000 M⁻¹cm⁻¹ hoch in polaren, organischen Lösungsmitteln im Vergleich zu ICG in

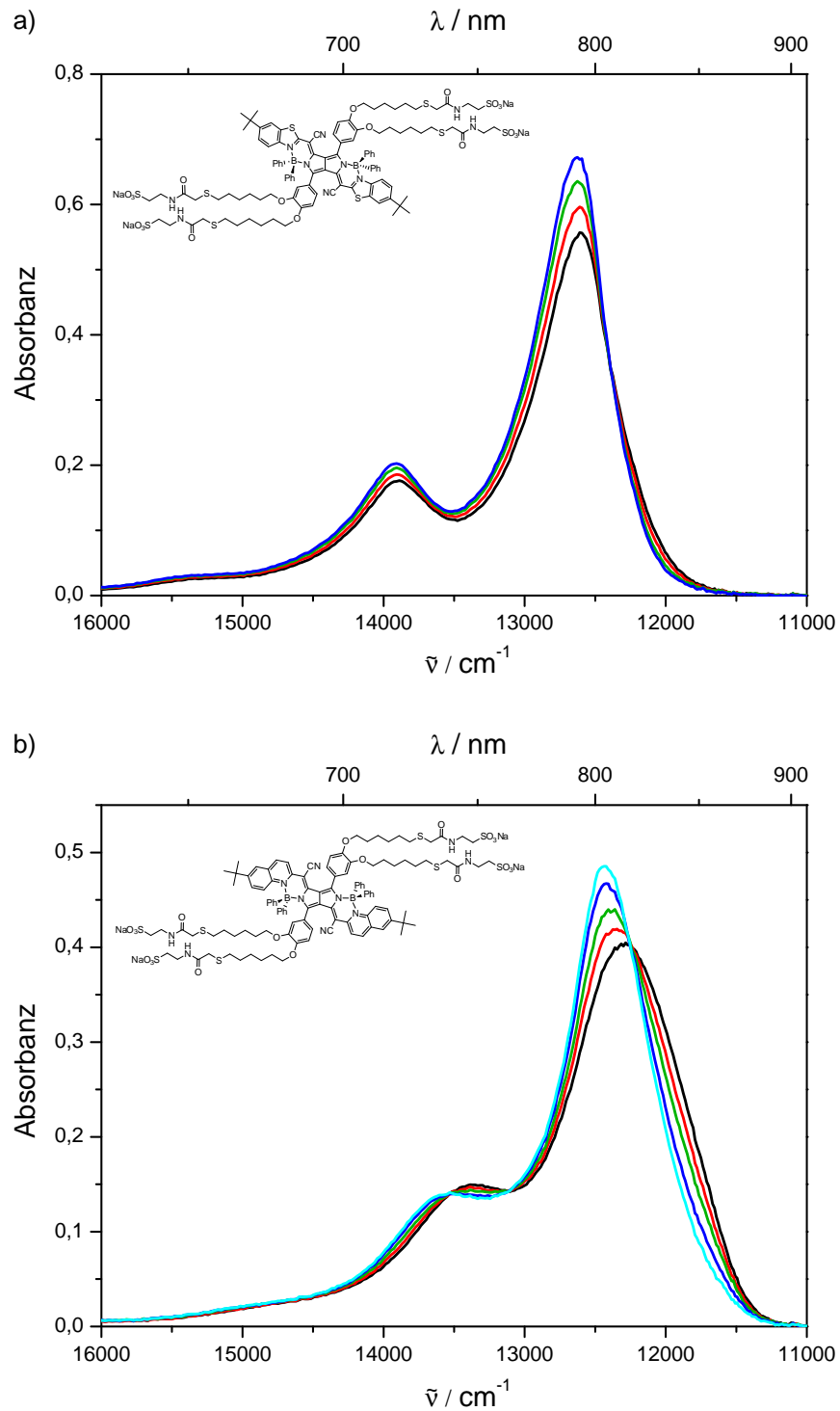


Abbildung 2.13: Zeitliche Änderung der Absorption der $\text{BPh}_2\text{-PPCys}$ a) **138** und b) **139** über eine Zeitspanne von einigen Stunden (Reihenfolge: schwarz, rot, grün, blau, cyan) nach Lösen der Verbindungen in reinem Wasser.

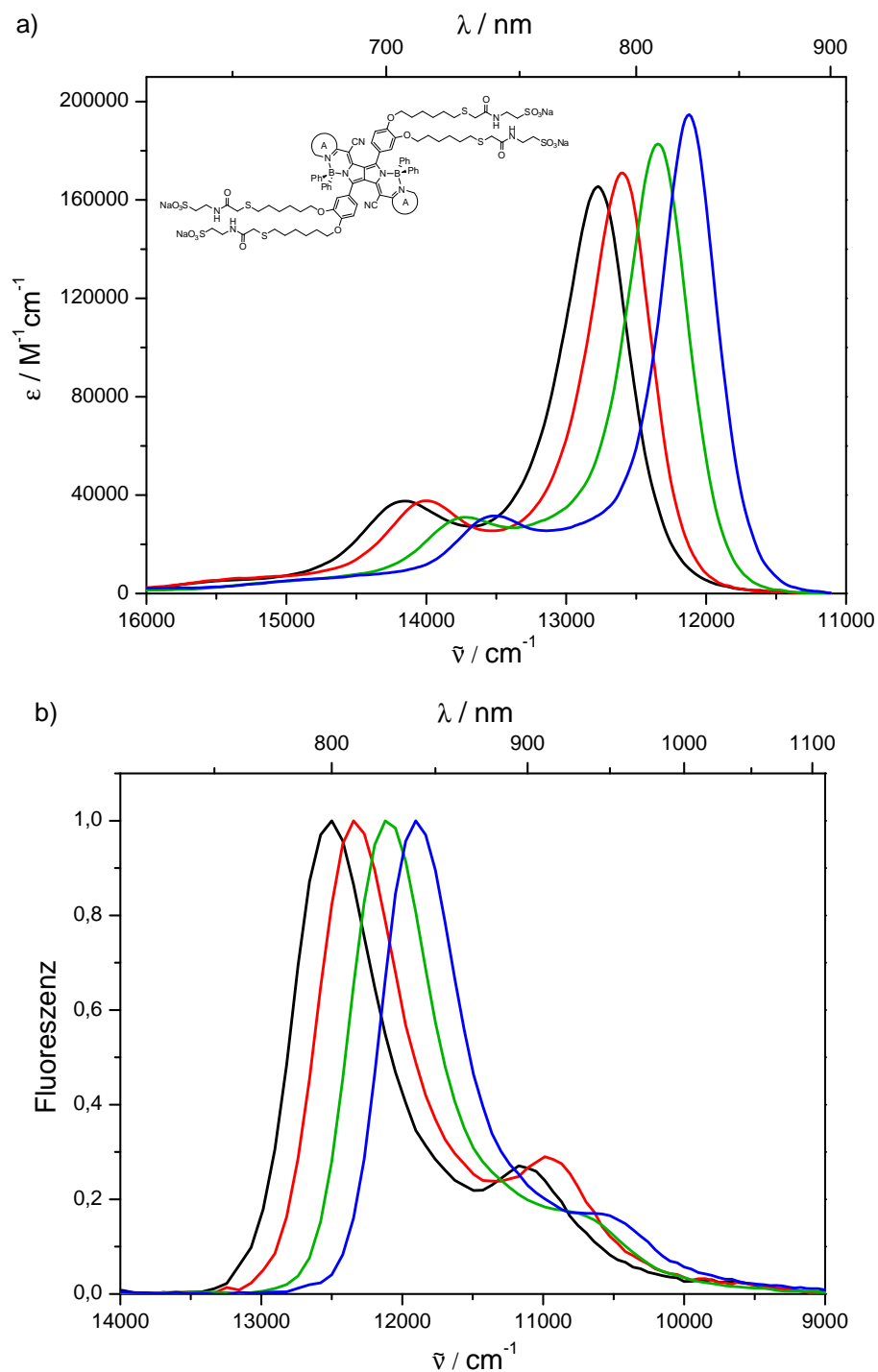


Abbildung 2.14: a) Absorptionsspektren und b) normierte Fluoreszenzspektren des benzothiazol-substituierten BPh₂-PPCys **138** in Methanol (schwarz) und DMSO (rot) und des chinolinsubstituierten BPh₂-PPCys **139** in Methanol (grün) und DMSO (blau).

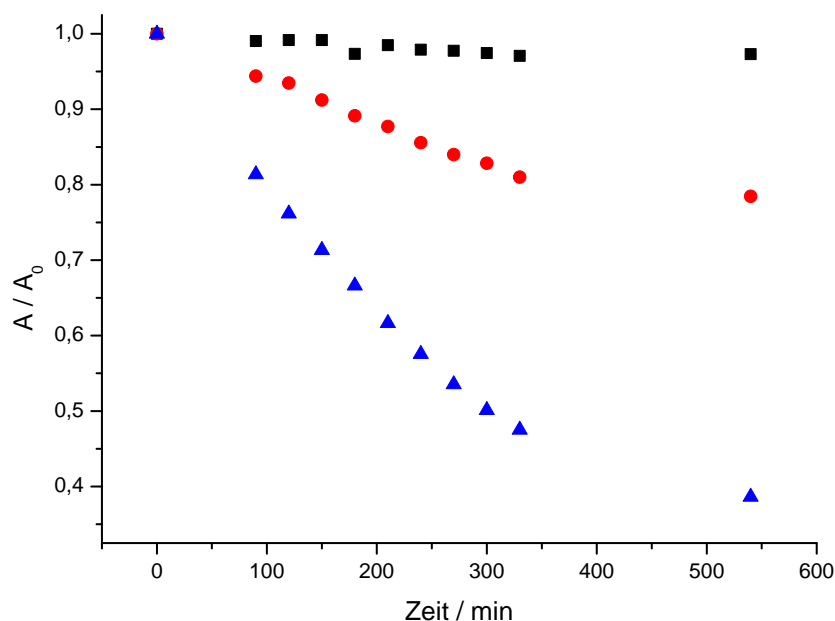


Abbildung 2.15: Zeitliche Änderung der Absorption von BPh₂-PPCy **139** in Wasser (Kreise), BF₂-PPCy **87** in Chloroform (Quadrate) und ICG **2** in Wasser (Dreiecke).

Methanol mit einem Wert von $16\,000\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Die Photostabilität von PPCy Farbstoffen betreffend wurde durch Fischer gezeigt, dass diese in organischen Lösungsmitteln wie Chloroform außerordentlich hoch ist.^[130] Um die Photostabilität von PPCys in Wasser zu testen, wurde eine Küvette mit einer wässrigen Lösung von **139** mehrere Stunden dem Tageslicht ausgesetzt. Lösungen von ICG in Wasser und PPCy **87** in Chloroform wurden ebenfalls denselben Belichtungsbedingungen ausgesetzt. Es zeigte sich, dass **139** zwar weniger photostabil in Wasser ist als **87** in Chloroform, dafür aber viel photostabiler als ICG in Wasser (Abb. 2.15).

2.3.4 Fluoreszenzexperimente an Säugetierzellen

Wie in Kap. 1.4.1 beschrieben, besitzen wasserlösliche NIR-Fluorophore ein großes Potential für biomedizinische Anwendungen. Um die synthetisierten, wasserlöslichen PPCys Farbstoffe auf ihre Eignung als Fluoreszenzmarker zu testen, wurden Inkubationsexperimente mit **139** an Säugetierzellen durchgeführt und diese an einem konfokalen Fluoreszenzmikroskop untersucht. Konfokale Mikroskopie erlaubt die Untersuchung eines sehr kleinen Probenvolumens mit guter Tiefenauflösung. Unter Verwendung einer Rastermethode (s. unten) können dreidimensionale Bilder mit hohem Kontrast erzeugt werden. Abb. 2.16 zeigt den schematischen Aufbau eines konfokalen Mikroskops. Das Anregungslicht (grüner Strahl) passiert eine erste Lochblende und wird durch einen dichroitischen Spiegel (Strahlteiler) auf das Ob-

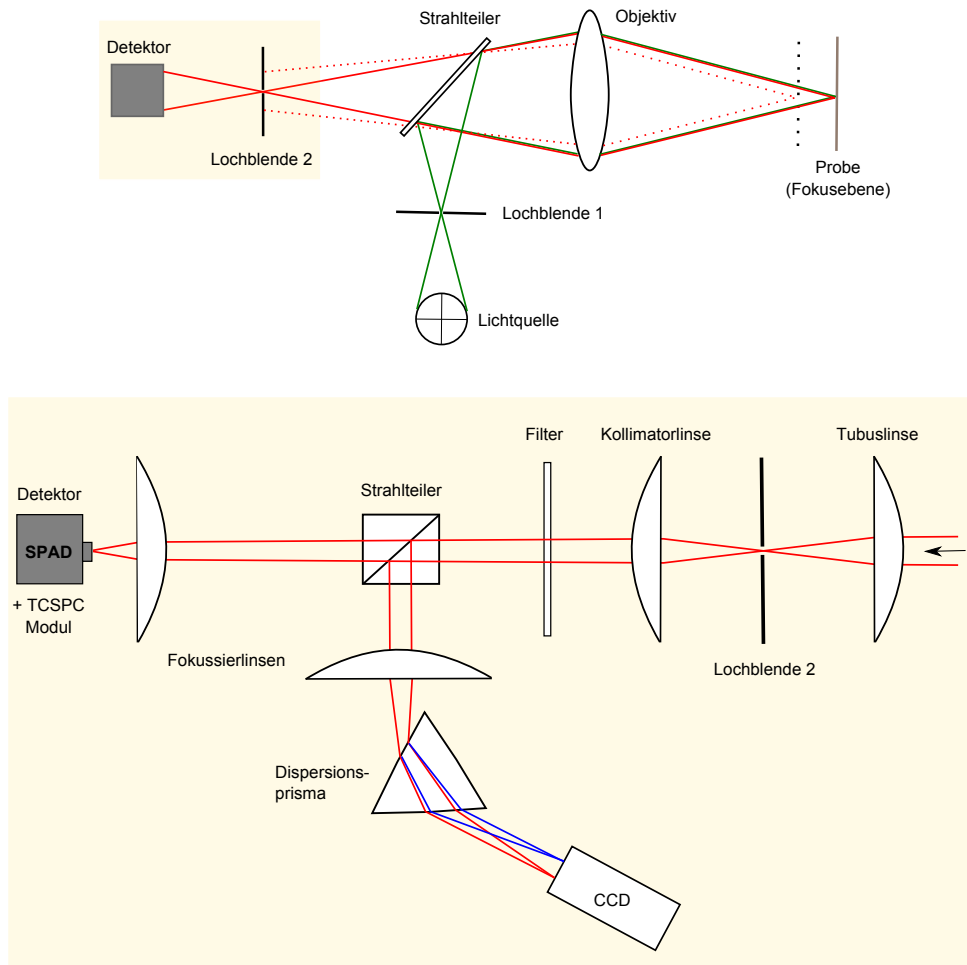


Abbildung 2.16: Genereller Aufbau eines Konfokalmikroskops mit gelb unterlegtem Detektorstrahlengang, welcher für die spektrale und zeitliche Auflösung der Fluoreszenz entsprechend der vergrößerten Abbildung modifiziert ist.

jektiv reflektiert. Durch das Objektiv wird das Licht auf einen beugungsbegrenzten Punkt in der Probe fokussiert. Das Fluoreszenzlicht (roter Strahl, durchgezogen) aus der Probe wird wiederum vom Objektiv gesammelt, passiert den dichroitischen Spiegel und gelangt nach Passieren einer zweiten Lochblende auf den Detektor.^[226] Der Punkt in der Mitte der zweiten Lochblende und der Beleuchtungspunkt im Präparat sind dabei gleichzeitig im Fokus - sie sind zueinander *konfokal*. Durch diesen Aufbau ergibt sich, dass nur ein kleines Probenvolumen ausgeleuchtet wird und nur Fluoreszenzlicht aus der Fokusebene auf den Detektor abgebildet wird. Licht aus Ebenen unter- oder oberhalb der Fokusebene (roter Strahl, gepunktet) wird an der zweiten Lochblende zurückgehalten.

Um eine spektrale als auch zeitliche Auflösung des Fluoreszenzlichtes zu ermöglichen

muss der oben beschriebene, generelle Aufbau eines Konfokalmikroskops modifiziert werden. Dazu wurde an unserem Fluoreszenzmikroskop, das im Eigenbau realisiert wurde, im Detektionsstrahlengang eine CCD Kamera verbaut (spektrale Auflösung, s. Abb. 2.16). Ein Teil des Fluoreszenzlichtes wird, nachdem es die zweite Lochblende und einen Langpassfilter passiert hat, an einem 50/50 Strahlteiler abgetrennt und auf die CCD Kamera fokussiert. Die zeitliche Auflösung erfolgt durch ein TCSPC Modul, das die Bestimmung der Fluoreszenzlebenszeiten der Farbstoffe in jedem Pixel und somit die Erstellung von Fluoreszenzlebenszeitenbildern (FLIM) zulässt. Dazu wird der andere Teil des Fluoreszenzlichtes auf eine Single Photon Avalanche Photodiode (SPAD) fokussiert, welche mit dem TCSPC Modul gekoppelt ist.

Die Fluoreszenzexperimente wurden an lebenden Eierstockzellen des chinesischen Hamsters (*chinese hamster ovary*, CHO) durchgeführt, welche mit BPh₂-PPCy **139** inkubiert wurden. Die Inkubation der Zellen erfolgte für 30 Minuten mit einer 1 μ M Lösung von **139** in Zellkulturmedium. Es mussten dank der guten Löslichkeit von **139** in Wasser keine weiteren Lösungsmittelzusätze (z.B. DMSO) verwendet werden. Dies ist bei anderen Farbstoffen oft nötig, da die Löslichkeit der Chromophore in Wasser oft nur gering ist. Solche Zusätze können aber schon selbst in kleinen Mengen cytotoxisch wirken. Die Mikroskopie wurde an einem mit einem Piezotisch ausgestatteten, konfokalen Fluoreszenzmikroskop durchgeführt, wie es oben beschrieben ist. Der Piezotisch erlaubt ein Rastern der Proben in allen drei Raumrichtungen. Die Anregung des Farbstoffs erfolgte mit Laserlicht bei 690 nm als der am größten verfügbaren Wellenlänge. Trotz der Tatsache, dass die Anregung mit diesem Licht weit ab vom Absorptionsmaximum von **139** erfolgte (vgl. Abbildungen 2.12 und 2.14), eine nur geringe Laserleistung verwendet wurde ($\approx 5 \mu$ W) und die Konzentration des Farbstoffes bei der Inkubation mit 1 μ M gering war, konnte ein starkes Fluoreszenzsignal detektiert werden (Langpassfilter 770 nm im Detektionsstrahlengang). Abb. 2.17 (links) zeigt eine hohe Konzentration von **139** im Zytoplasma und eine niedrige Konzentration in der Zellplasmamembran. Die Daten zeigen auch, dass **139** ohne Anwendung von Techniken, welche die Permeabilität der Zellmembranen erhöhen (wie z.B. Elektroporation) in die Zellen eintritt. Dies war überraschend, da das Molekulargewicht von **139** hoch ist (≈ 2.3 kDa). Zusammen mit der negativen Ladung von **139** sollte eine direkte Diffusion durch die Plasmamembran höchst unwahrscheinlich sein.

Es sollte mehr über den Eintrittsprozess des PPCy in die Zellen erfahren werden, d. h. insbesondere, ob BPh₂-PPCy **139** über Endozytose aufgenommen wird oder direkt durch die Membran diffundiert, und in welchen Zellkompartimenten sich der Farbstoff wiederfindet. Dafür wurden Inkubationsexperimente mit **139** bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. Bei erniedrigten Temperaturen (4 °C) sind Endozytoseprozesse stark unter-

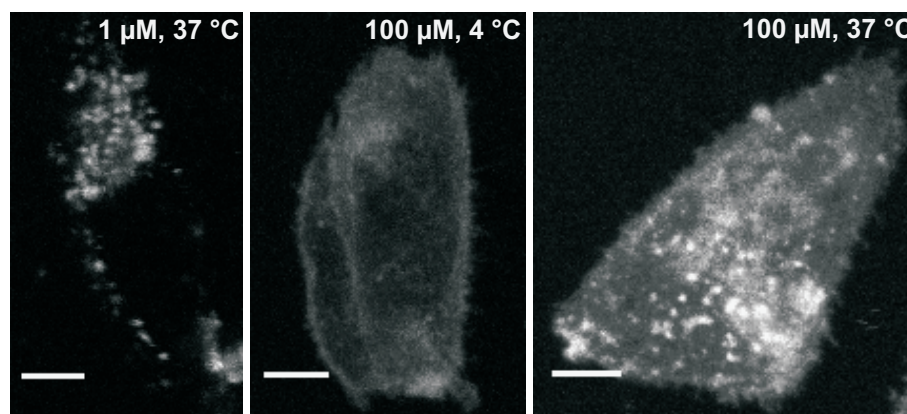


Abbildung 2.17: Konfokale Fluoreszenzbilder von CHO Zellen nach 30 minütiger Inkubation mit **139** bei verschiedenen Inkubationskonzentrationen und -temperaturen (Anregungswellenlänge: 690 nm, Detektionswellenlängen: > 770 nm); Mitte und rechts: Maximumprojektionen in z-Richtung; Maßstabsbalken: 5 μm .

drückt. Deshalb würde man bei Inkubation bei dieser Temperatur nur eine sehr geringe Konzentration des Farbstoffes im Zellplasma erwarten, falls Endozytose der wesentliche Weg der Farbstoffaufnahme in die Zelle ist. Es wurden mehrere Inkubationen von CHO Zellen für 30 Minuten bei 4 °C (und Kontrollexperimente bei 37 °C) mit einer 100 μM Lösung von **139** im Zellkulturmedium durchgeführt. Die Zellen wurden nach Inkubation mit Formalin fixiert und konfokale Fluoreszenzbilder wurden aufgenommen, wobei die Zellen in z-Richtung gescannt wurden. Abb. 2.17 zeigt Maximumprojektionen für die Inkubation bei 4 °C (Mitte) und 37 °C (rechts), wobei die Anregung mit einer Laserleistung von < 1 μW erfolgte. Obwohl eine sehr hohe Konzentration von 100 μM verwendet wurde zeigen die Zellen, welche bei 4 °C inkubiert wurden, in der Tat nur eine sehr schwache und diffuse Emission und weisen nicht die vesikularen Farbstoffstrukturen auf, welche in Zellen bei Inkubation mit 37 °C gefunden werden. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die wesentliche Aufnahme von **139** in die Zellen über Endozytose stattfindet und nicht über direkte Diffusion durch die Zellmembran. Es bedeutet auch, dass die beobachteten Strukturen mit großer Wahrscheinlichkeit Endosomen sind.

Da die Emission von PPCy **139** in CHO Zellen ziemlich stark schien, sollte die intrazelluläre Fluoreszenzquantenausbeute dieses Farbstoffes bestimmt werden. Dazu wurden als erstes Fluoreszenzspektren von **139** in den vesikularen Strukturen in CHO Zellen aufgenommen (s. Abb. 2.18a). Für die Aufnahme intrazellulärer Fluoreszenzspektren wurde eine CCD Kamera im Emissionsstrahlengang des konfokalen Mikroskopiesetups eingebaut (s. oben). Es zeigte sich, dass die Fluoreszenzspektren von **139** in CHO Zellen deckungsgleich

zu Spektren von **139** in einer Lösung in DMSO waren. Dies bedeutet, dass die Emission von **139** in den Zellen derselben Form entspringt, wie sie in DMSO Lösung vorliegt. Zudem wurden Fluoreszenzlebenszeitbilder (FLIM, Inset in Abb. 2.18a) der gleichen Zellen aufgenommen und die Verteilung der Fluoreszenzlebenszeiten τ von **139** in CHO Zellen ausgewertet (Abb. 2.18b). Die durchschnittliche Lebenszeit von **139** in den Zellen betrug etwa 2.5 ns, wobei die gezeigten FLIM Daten nur beispielhaft sind. Zu Auswertungszwecken wurde eine Serie verschiedener Zellen untersucht und ausgewertet. Die Fluoreszenzlebenszeit von **139** wurde auch in Lösung für verschiedene Lösungsmittel bestimmt. Es zeigte sich, dass diese in einer Lösung von DMSO mit 2.47 ns praktisch identisch zu der durchschnittlichen Lebenszeit in CHO Zellen war. Da die Emissionsspektren von **139** aus den Zellen identisch mit dem in DMSO Lösung sind, lässt sich schließen, dass die strahlende Ratenkonstante k_F in beiden Fällen von gleicher Größe ist. Zusammen mit den praktisch identischen Fluoreszenzlebenszeiten in beiden Fällen lässt sich als Konsequenz schließen, dass die intrazelluläre Fluoreszenzquantenausbeute von **139** gleich groß ist wie in DMSO Lösung (34%, Tabelle 2.3). Die Tatsache, dass die Quantenausbeute viel größer ist als in rein wässriger Umgebung zeigt, dass **139** eine völlige andere Solvatation in den Zellen erfährt als in reinem Wasser. Wie schon in Kap. 1.4.1 erwähnt wurde ist dies wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass der Farbstoff mit in den Zellen vorhandenen Proteinen oder anderen Biomolekülen assoziiert und sich dadurch in einer stärker hydrophoben Umgebung befindet.

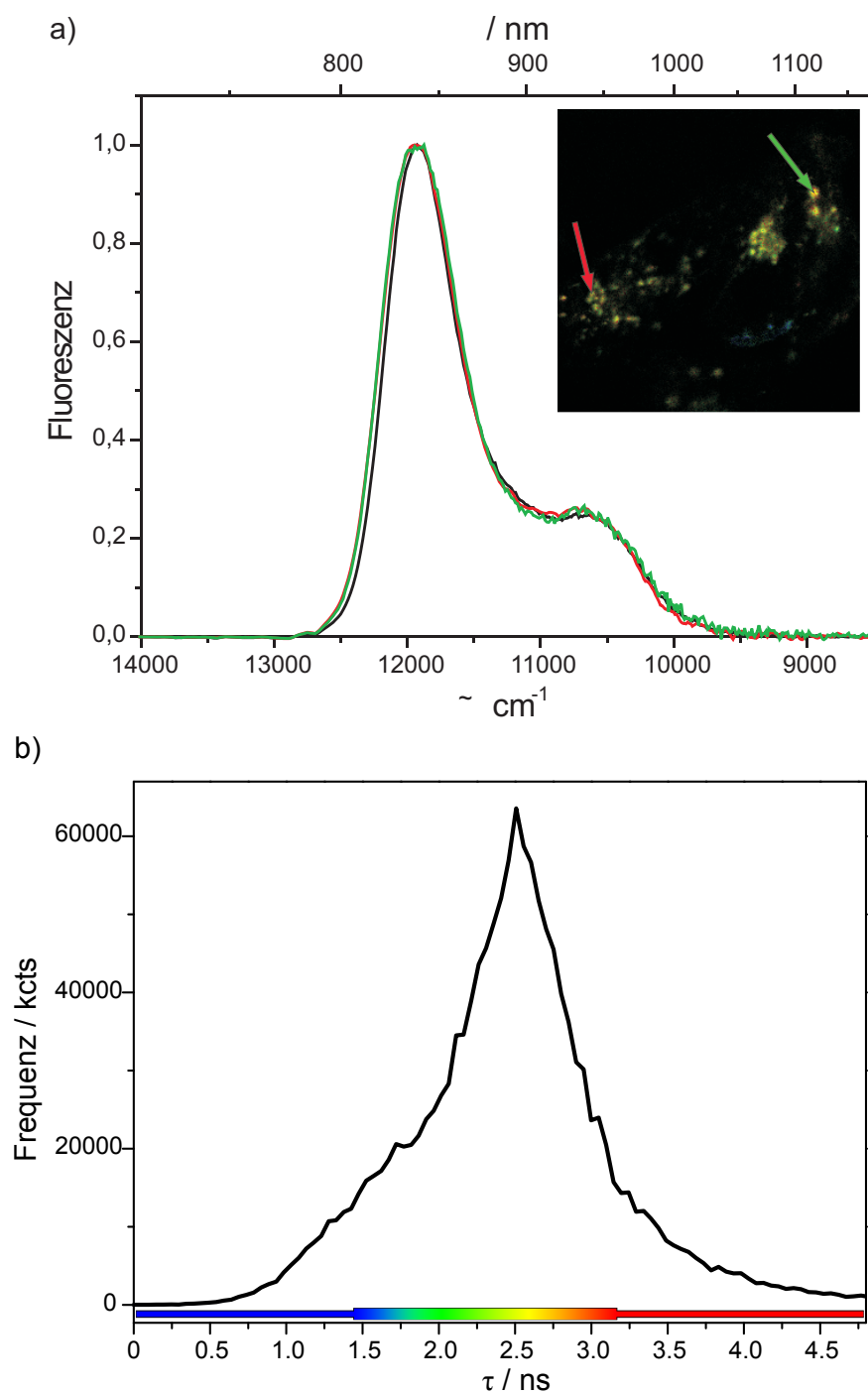


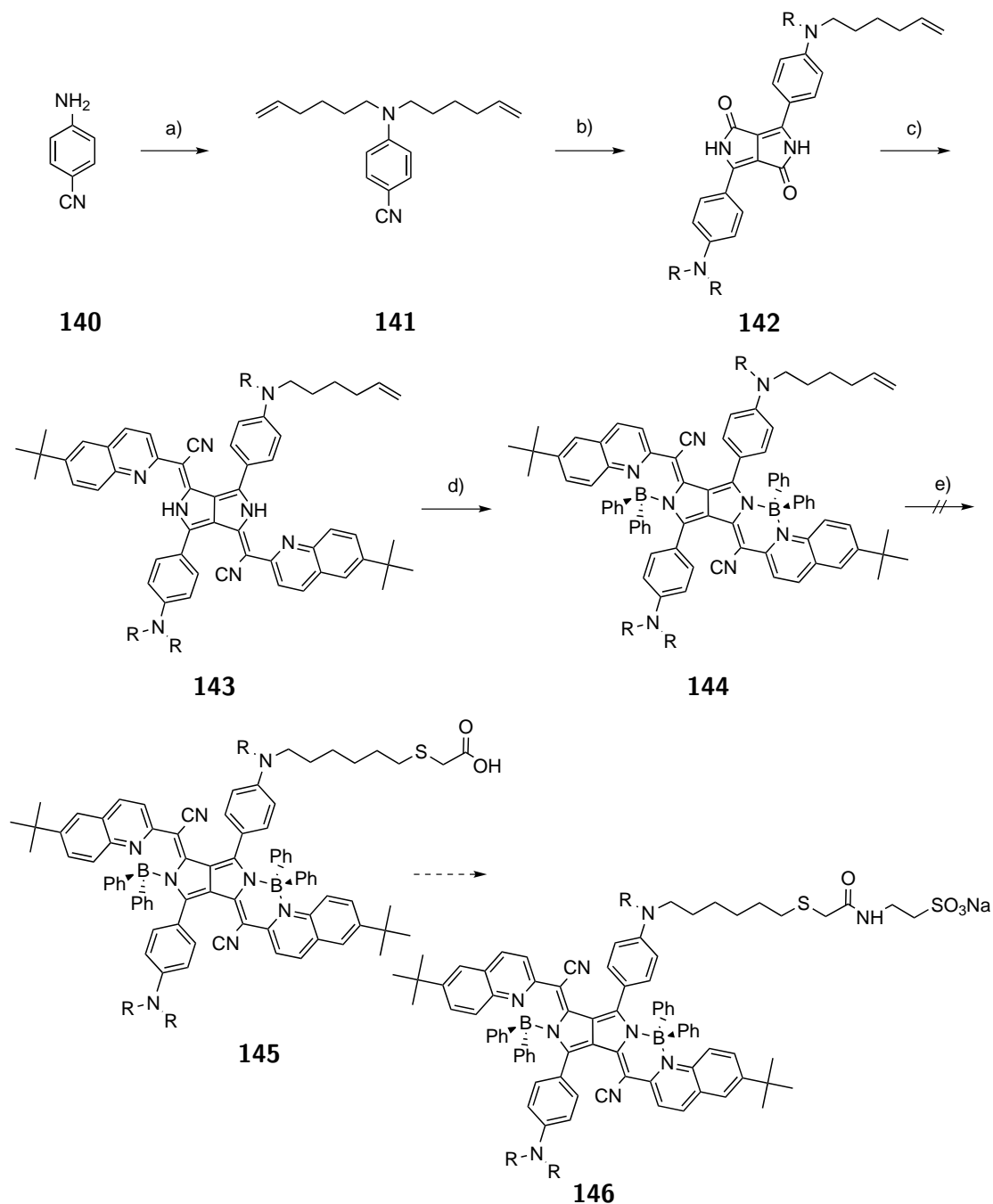
Abbildung 2.18: a) Normierte Fluoreszenzspektren von **139** in DMSO Lösung (schwarz) und in endozytischen Vesikeln (rot und grün), welche im FLIM Inset markiert sind; b) Intensitätsverteilung der Fluoreszenzlebenszeiten τ von **139** in CHO Zellen.

2.4 PPCys als pH-sensitive NIR-Fluoreszenzindikatoren

2.4.1 Wasserlöslichkeit bei aminophenylsubstituierten PPCys

In Kap. 2.2 wurde die Synthese aminophenylsubstituierter PPCys und ihre Eigenschaften als Fluoreszenzschalter beschrieben. Kap. 2.3 zeigte synthetische Zugänge zu wasserlöslichen PPCys auf. Nach Erforschen dieser beiden Felder war das nächste Ziel meiner Arbeit, sie in der Synthese aminophenylsubstituierter und wasserlöslicher PPCys als pH-sensitive NIR-Fluoreszenzindikatoren zu vereinen. Dazu sollte die Syntheseroute der Postmodifikation von PPCys mit terminalen Doppelbindungen zu wasserlöslichen Derivaten (Vgl. Kap. 2.3.2, Schema 2.14, S. 65) auf entsprechende aminophenylsubstituierte PPCys übertragen werden. Für eine gute Wasserlöslichkeit und eine möglichst geringe Aggregationstendenz der Endverbindungen sollten mindestens vier Sulfonatgruppen im Molekül vorhanden sein. So entwickelte ich die Syntheseroute, wie sie in Schema 2.15 gezeigt ist, welche aber am Syntheseschritt der radikalischen Addition von Mercaptoessigsäure (Schritt e) scheiterte.

Die Synthese ging von 4-Aminobenzonitril **140** aus, welches mit 6-Bromhex-1-en zum doppelt *N*-alkylierten Benzonitril **141** umgesetzt wurde. In ersten Versuchen ließ sich **140** zuerst nicht doppelt alkylieren. Die Nukleophilie der Aminogruppe schien durch die *para*-ständige Nitrilfunktion stark herabgesetzt zu sein. Nach mehreren Versuchsansätzen und entsprechender Optimierung der Reaktionsführung ließ sich **141** mit Natriumhydrid in absolutem THF in 86% Ausbeute darstellen.^[227] Die DPP Synthese erfolgte unter Verwendung von Di-*tert*-butylsuccinat **59**, was wichtig ist für die Synthese aminophenylsubstituierter DPPs, wie in Kap. 2.2.1 gezeigt wurde. DPP **142** konnte in 67% Ausbeute gewonnen werden, welches dann gemäß den Standardprotokollen für die PPCy Synthesen zum H-PPCy **143** bzw. dem BPh₂-PPCy **144** umgesetzt wurde (54 bzw. 91% Ausbeute). Nach Aufbau des Farbstoffes sollte dieser unter denselben Bedingungen, wie sie für die alkoxyphenylsubstituierten PPCys gefunden wurden, postfunktionalisiert werden. Die radikalische Addition von Mercaptoessigsäure an die endständigen Doppelbindungen verlief bei alkoxyphenylsubstituierten PPCys mit Ausbeuten von 80-90%, war aber im Falle des aminophenylsubstituierten PPCys überhaupt nicht möglich. Der wesentliche Unterschied zu den vorherigen Derivaten war, dass hier durch die Aminofunktion eine protonierbare Gruppe mit Mercaptoessigsäure zur Reaktion kommt. Trotzdem sollte es für die Addition unwesentlich sein, dass während der Reaktion die Aminofunktion protoniert vorliegt. Dennoch zeigte sich schon in den Reaktionskontrollen per DC ein ganz anderes Reaktionsverhalten gegenüber den vorherigen Derivaten und das gewonnene Rohprodukt ergab im ¹H-NMR Spektrum - sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 100 °C - lediglich stark verbreiterte Signale, die nicht interpretierbar waren. Obwohl das UV/Vis/NIR-Spektrum des Rohproduktes einen intakten Chromophor



Schema 2.15: Syntheseroute zu ionischen (sulfonierten), wasserlöslichen aminophenylsubstituierten PPCys, welche an Schritt e) scheiterte (für eine bessere Darstellbarkeit ist „R“ in jedem Syntheseschritt identisch zu dem zweiten Alkylsubstituenten an den Aminogruppen); a) abs. THF/NaH/6-Bromhex-1-en, b) *tert*-Amylalkohol/Na-*tert*-Amylalkoholat/Di-*tert*-butylsuccinat **59**, c) abs. Toluol/HAA **73**/POCl₃, d) CH₂Cl₂/DIPEA/BPh₂Cl, e) abs. 1,4-Dioxan/Mercaptoessigsäure/AIBN.

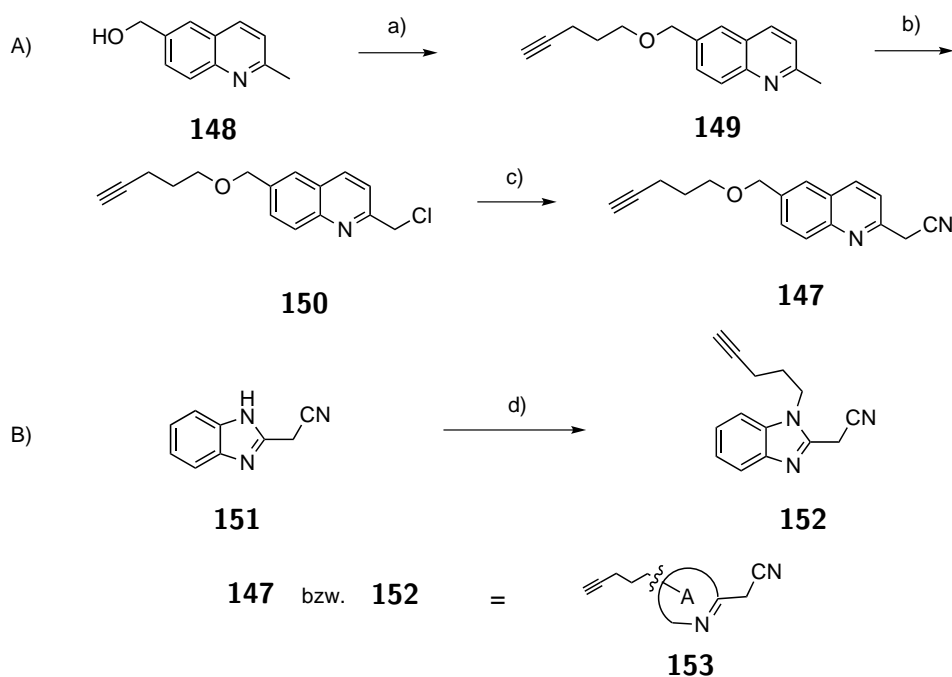
zeigte, konnte jedoch das erwartete „Schalten“ der CT-Bande durch Säure-/Basenzugabe (Vgl. Kap. 2.2.3) nicht mehr beobachtet werden. Die erhaltenen Spektren waren ausschließlich von der Art, die der „protonierten“ Form der PPCy entsprachen. Zugabe von Base konnte die Absorption, die der unprotonierten Form entsprach, nicht wiederherstellen. Eine an den alkylierten Stickstoffatomen auftretende Nebenreaktion schien eine Erklärung für dieses Reaktionsverhalten zu liefern, die möglicherweise durch die Mercaptoessigsäure selbst katalysiert wurde. Da das Einführen einer Schutzgruppe für tertiäre Amine nicht möglich schien wurden weitere Reaktionsansätze durchgeführt, bei denen die Konzentrationen an AIBN oder der Mercaptoessigsäure, das Lösungsmittel oder die Reaktionstemperatur variiert wurden. Diese blieben alle erfolglos. Es wurden nur Produkte gewonnen, welche in den $^1\text{H-NMR}$ Spektren aufgrund starker Signalverbreiterungen nicht interpretierbar waren und in ESI-Massenspektren keine zuzuordnenden Signale lieferten.

Wie in Kap. 2.3.1 ausführlich gezeigt wurde, war es nicht trivial, einen synthetischen Zugang zu wasserlöslichen PPCy Derivaten zu finden. Dass dieser Zugang nicht auf aminophenylsubstituierte Derivate übertragbar war, ergab erneute, unerwartete Probleme. So galt es nun allein für diese Derivate wiederum eine neue Synthesestrategie zu finden, um eine Wasserlöslichkeit einzuführen. Zhou *et al.* konnten durch Funktionalisierung eines Chinolinacetoneitrilderivates endständige Alkine in PPCys einführen und diese mittels Kupfer (I) katalysierter Alkin-Azid Cycloaddition postfunktionalisieren.^[138] Wie in Kap. 2.3.1 beschrieben, versuchte ich schon zuvor, endständige Alkine in PPCys einzuführen, allerdings nicht über entsprechende heteroaromatische Acetonitrile **13** sondern über Funktionalisierung des DPP. Dies hätte den großen Vorteil ergeben, dass die gesamte Bibliothek an schon bekannten HAAs **13** in die entsprechenden Farbstoffe eingebaut hätte werden können ohne für jedes einzelne HAA **13** einen Weg der Funktionalisierung finden zu müssen. Da dies, wie gezeigt, nicht möglich war, aber ein neuer Weg zur Wasserlöslichkeit gefunden werden musste, sollte getestet werden, ob die Strategie mit Alkinfunktionalisierung von HAAs und postsynthetischer Alkin-Azid Cycloaddition funktionieren könnte. Die postsynthetische Cycloaddition mit Poly(ethylenglykol)methyletherazid (PEG-N₃) lieferte erfolgreich neue (nicht-ionische) wasserlösliche Derivate, mit denen auch die Funktionalisierung aminophenylsubstituierter PPCys möglich war. Die Synthese dieser Derivate wird im nächsten Kapitel beschrieben.

2.4.2 Synthese der PPCy pH-Indikatoren

Als erstes wurde das Alkin-funktionalisierte Chinolinderivat **147** synthetisiert (Schema 2.16 A). Dazu wurde (2-Methylchinolin-6-yl)methanol **148** mit 5-Chlorpent-1-in zum Alkin-

funktionalisierten Chinaldin **149** in 88% Ausbeute alkyliert. Dieses wurde mit Trichlor-*iso*-cyanursäure in 81% Ausbeute an der Seitenkette zu **150** chloriert. Im letzten Schritt erfolgte eine Cyanierung zum alkylierten Chinolinderivat **147** (2-(6-((Pent-4-in-1-yloxy)methyl)chinolin-2-yl)acetonitril) in 51% Ausbeute. Als ein weiteres heteroaromatisches Acetonitril, welches mit einer Alkineinheit funktionalisiert werden sollte, wurde Benzimidazol gewählt (Schema 2.16 B). Dazu wurde kommerziell erhältlichliches 2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-yl)acetonitril **151** mittels 5-Iodpent-1-in zu 2-(1-(Pent-4-in-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)acetonitril **152** in 22% Ausbeute alkyliert. Das 5-Iodpent-1-in wurde durch eine Finkelstein Reaktion aus 5-Chlorpent-1-in gewonnen. Die Umhalogenierung war erforderlich, da die Aminofunktion des Benzimidazols nur schwach nukleophil ist und dies nur durch eine erhöhte Elektrophilie des 5-Iodpent-1-ins überkompensiert werden konnte. Die Alkylierung mit dem Chlorderivat war nicht erfolgreich und selbst mit 5-Iodpent-1-in war die Ausbeute nur mäßig. Weitere Alkin-funktionalisierte heteroaromatische Acetonitrile darzustellen war synthetisch sehr aufwendig (vgl. [228]). Es bestätigte sich somit die anfangs getroffene Vermutung, dass zum Einführen wasserlöslicher Gruppen eine entsprechende Alkin-Funktionalisierung des DPP Kerns sinnvoller wäre.

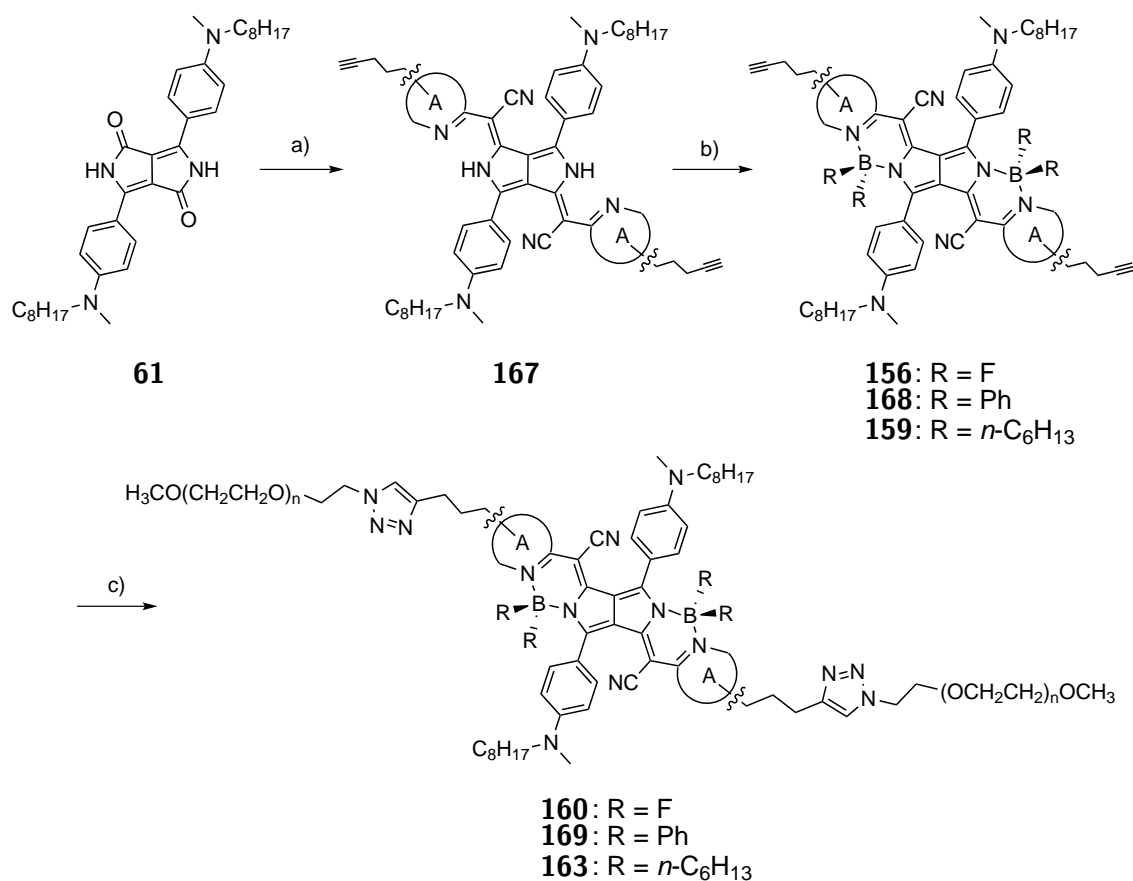


Schema 2.16: Synthese Alkin-funktionalisierter HAAs: A) Chinolin, B) Benzimidazol; a) abs. DMF/NaH/5-Chlorpent-1-in, 0 °C - Raumtemperatur; b) CHCl₃/TCC, -15 - 0 °C; c) DMF/NaI/NaCN, 60 °C; d) abs. EtOH/5-Iodpent-1-in, 125 °C.

4-Methyloctylamino-DPP **61** wurde unter Aktivierung durch POCl₃ in trockenem To-

luol mit 2.5 Äquivalenten der Alkin-funktionalisierten HAAs **147** oder **152** zum chinolinsubstituierten H-PPCy **154** bzw. benzimidazolsubstituierten H-PPCy **155** umgesetzt (Schema 2.17). Komplexierung der H-Chelate erfolgte mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zum alkinfunktionalisierten BF_2 -PPCy **156**, mit BPh_2Cl zum chinolinsubstituierten **157** bzw. benzimidazolsubstituierten BPh_2 -PPCy **158** oder mit BHex_2Cl zu BHex_2 -PPCy **159**. Im letzten Schritt wurden die BR_2 -PPCy Farbstoffe zum wasserlöslichen (nicht-ionischen) PEG- BF_2 -PPCy **160**, chinolinsubstituierten PEG- BPh_2 -PPCy **161** bzw. benzimidazolsubstituierten PEG- BPh_2 -PPCy **162** und PEG- BHex_2 -PPCy **163** postfunktionalisiert. Dazu wurden sie unter Kupfer (I) Katalyse mit 3 Äquivalenten Poly(ethylenglykol)methyletherazid (PEG- N_3) einer 1,3-dipolaren Alkin-Azid Cycloaddition (Cu-katalysierte Variante der Huisgen Reaktion, CuAAC) unterworfen. Die Reaktion wurde in entgastem DMF durchgeführt, wobei als Katalysatorsystem Kupfersulfat-Pentahydrat mit Natriumascorbat diente. Das PEG- N_3 war kommerziell erworben ($M_n = 1000$ g/mol, PDI < 1.1 , Sigma-Aldrich) und laut MALDI Massenspektren wurden Ketten mit Ethylenglykol Wiederholeinheiten n von durchschnittlich 22-24 in die Farbstoffe eingebaut. Die Umsetzungen liefen bei Raumtemperatur innerhalb weniger Stunden ab. Die Bedingungen waren so mild, dass keine Zersetzungen der Chromophoren beobachtet werden konnten. Nach vollständiger Umsetzung wurde das DMF am Vakuum entfernt und die Rohprodukte säulenchromatographisch aufgereinigt, wobei als Laufmittel Gemische aus Dichlormethan und Methanol verwendet wurden. Die chromatographische Reinigung lieferte die PEG-PPCys als wachsartige Feststoffe, die mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie gut charakterisiert werden konnten. In den Spektren zeigte sich aber auch, dass noch restliches PEG-Azid, welches im Überschuss eingesetzt wurde, vorhanden war. Dies konnte auch durch mehrfache säulenchromatographische Reinigung nicht abgetrennt werden, da das Elutionsverhalten praktisch identisch zu dem der Produkte war. Restliches PEG-Azid war aber nicht störend für die weiteren Experimente.

Desweiteren wurde auch ein alkoxyphenylsubstituiertes, wasserlösliches (PEGyliertes) Derivat dargestellt um dieses mit den sulfonierten, alkoxyphenylsubstituierten Derivaten aus Kap. 2.3 vergleichen zu können. Dies ist das PEG- BPh_2 -PPCy **164**, welches in Abb. 2.19 dargestellt ist. Die Synthese erfolgte ausgehend von 4-Octyloxy-DPP **18** nach analogem Vorgehen über das H-PPCy **165** und das BPh_2 -PPCy **166**. Alle erhaltenen PEG- BR_2 PPCys waren gut löslich in Wasser aber auch genauso in gängigen, organischen Lösungsmitteln wie DMSO, Methanol oder auch Dichlormethan. Diese Eigenschaft entspricht der Natur der PEG-Ketten, da Poly(ethylenglykol) ebenfalls gut löslich in allen diesen Medien ist.



Schema 2.17: Synthese wasserlöslicher (nicht-ionischer) PPCys (A = aromatischer Heterozyklus); bei **156**, **159**, **160**, **163**: A = Chinolin; **167** = **154** bzw. **155** für A = Chinolin bzw. Benzimidazol; **168** = **157** bzw. **158** für A = Chinolin bzw. Benzimidazol; **169** = **161** bzw. **162** für A = Chinolin bzw. Benzimidazol; a) abs. Toluol/Alkin-HAA **153**/POCl₃, Rückfluss; b) CH₂Cl₂/DIPEA und BF₃·OEt₂ (**156**) bzw. BPh₂Cl (**168**) bzw. BHex₂Cl (**159**), Rückfluss; c) entg. DMF/CuSO₄ · 5 H₂O/Na-L-(+)-Ascorbat/PEG-N₃, Raumtemperatur.

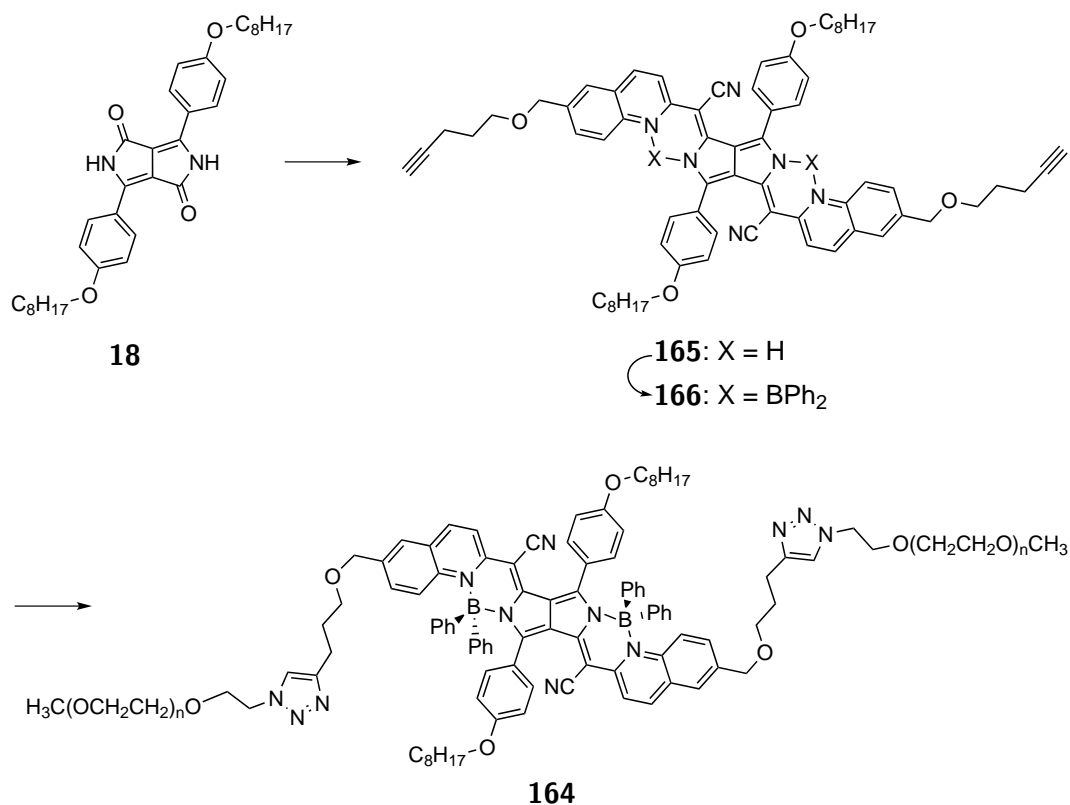


Abbildung 2.19: Synthese des alkoxyphenylsubstituierten PEG-BPh₂-PPCy **164**.

2.4.3 Spektroskopische Eigenschaften der PPCy pH-Indikatoren

Durch die postsynthetische Funktionalisierung mit PEG-Aziden wurde ein neuer Zugang zu wasserlöslichen (nicht-ionischen) PPCys geschaffen, welcher im Vergleich zu der Syntheseroute zu den ionischen (sulfonierten) PPCys auch auf aminophenylsubstituierte PPCys angewendet werden konnte. Die pK_a Werte der Aminofunktionen der so dargestellten pH-sensitiven Indikatoren sollten bestimmt werden. Dazu wurden Fluoreszenztitrationsexperimente durchgeführt und die pK_a Werte über Anwendung der *Henderson-Hasselbalch* Gleichung 2.3 gewonnen,

$$pH = pK_a + \lg \frac{c(\text{PPCy-NR}_2)}{c(\text{PPCy-NR}_2\text{H}^+)} \quad (2.3)$$

wobei $c(\text{PPCy-NR}_2)$ die Konzentration des PPCy mit freien und $c(\text{PPCy-NR}_2\text{H}^+)$ die Konzentration des PPCy mit protonierten Aminogruppen ist. Für $c(\text{PPCy-NR}_2) = c(\text{PPCy-NR}_2\text{H}^+)$ entspricht der pK_a dem pH Wert. Dies ist gegeben, wenn in den Fluoreszenzspektren die Hälfte des Fluoreszenzmaximums erreicht ist. Wie schon in Kap. 2.2.3 auf S. 38

	Lösungs- mittel ^[a]	λ_{\max}^A [nm]		λ_{\max}^F [nm]	ϕ_F	$pK_a^{[b]}$
160	DCM	800 (753)	-	(763)	0 (0.53)	2.4
	H ₂ O	809 (676) ^[c]	-	(750)	0 (0.01)	
161	DCM	831 (822)	850 (830)	0.08 (0.52)	3.2	
	H ₂ O	818 (806)	- (825)	0 (0.03)		
163	DCM	839 (843)	857 (855)	0.24 (0.25)	2.5	
	H ₂ O	828 (834)	- (-)	0 (0)		
162	DCM	756 (757)	823 (781)	0.03 (0.29)	3.4	
	H ₂ O	761 (760)	- (793)	0 (0.02)		

Tabelle 2.4: Spektroskopische Daten der unprotonierten und protonierten (in Klammern) aminophenylsubstituierten PEG-BR₂-PPCys in DCM und Wasser; [a] Protonierungen in DCM und Wasser erfolgten mit Trifluoressigsäure bzw. konz. HCl; [b] pK_a Werte wurden in Wasser:Methanol (1:1) bestimmt; [c] H-Aggregationsbande (Monomerbande bei 739 nm).

beschrieben wurde, zeigen aminophenylsubstituierte PPCys eine schrittweise Protonierung der beiden Aminofunktionen. Die Protonierung der zweiten Aminofunktion erfolgt jedoch so schnell nach der ersten, dass die beiden sehr geringfügig unterschiedlichen pK_a Werte für praktische Zwecke als ein Wert betrachtet werden können. Abb. 2.20a zeigt die pH-abhängigen Fluoreszenzspektren des chinolinsubstituierten PEG-BPh₂-PPCy **161** in einem Gemisch aus Wasser:Methanol (1:1) durch Protonierung mit HCl. Zur Bestimmung der pK_a Werte wurde dieses Gemisch reinem Wasser vorgezogen um mögliche Effekte durch Aggregation der Farbstoffe in reinem Wasser (s. unten) auf die Fluoreszenzspektren zu vermeiden. Bei einer pH-Wert abhängigen Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen der monomeren und der aggregierten Form der Farbstoffe hätte dies die pK_a Werte verfälscht. Die Zugabe von Methanol verhindert die Aggregatbildung. Am Fluoreszenzmaximum λ_{\max}^F von 820 nm wurde das Verhältnis zwischen der Fluoreszenzintensität bei einem bestimmten pH Wert und der maximalen Intensität gegen den pH Wert aufgetragen. Ein sigmoidales Angleichen der Daten lieferte einen grafisch ermittelten pK_a Wert von 3.2 (Inset in Abb. 2.20a). PPCy **161** schaltet somit Fluoreszenz bei niedrigen pH Werten um etwa 3 an.

Die ebenfalls chinolinsubstituierten PEG-BF₂- **160** und PEG-BHex₂-PPCys **163** wurden synthetisiert um die verschiedenen elektronischen Effekte der Komplexierungsgruppen auf die pK_a Werte der Aminofunktionen zu untersuchen. Die pK_a Werte wurden auf gleiche Weise bestimmt und die Fluoreszenzspektren der Titrations sind den Abbildungen 2.20b bzw. 2.21a zu entnehmen. Die pK_a Werte liegen bei 2.4 und 2.5 für PEG-BF₂-PPCy **160** bzw. PEG-BHex₂-PPCy **163** (Tabelle 2.4). Dadurch wurde gezeigt, dass die Komplexierungsgruppe keinen wesentlichen Einfluss auf die Lage des pK_a Wertes hat und diese somit

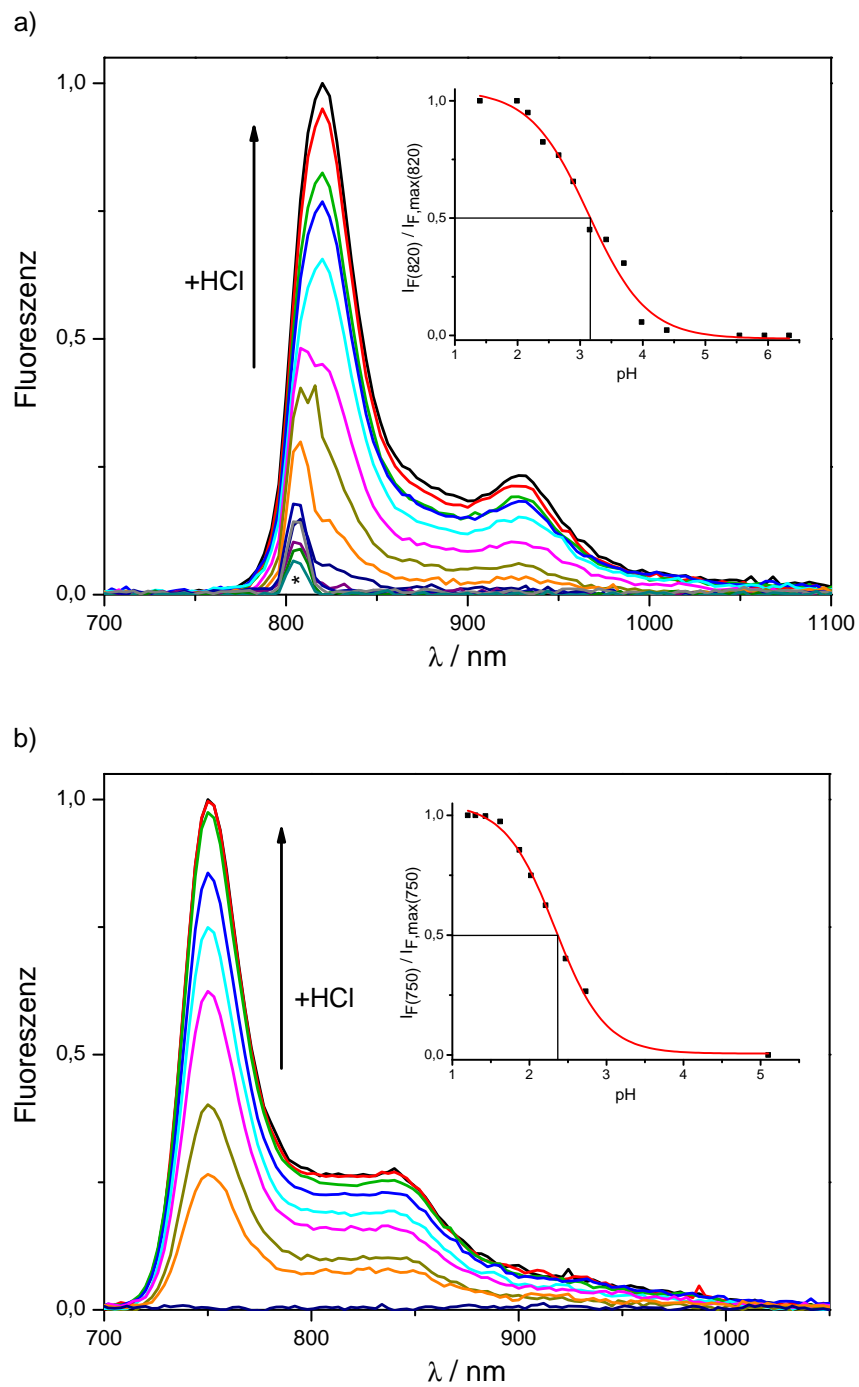


Abbildung 2.20: Fluoreszenzspektren von a) PEG-BPh₂-PPCy **161** (*Streulicht bei $\lambda_{exc} = 804$ nm) und b) PEG-BF₂-PPCy **160** in Wasser:Methanol (1:1) bei Titration mit HCl; Inset: Bestimmung der pK_a Werte durch Auftragen des Verhältnisses der Fluoreszenzintensitäten bei bestimmten pH Werten und der maximalen Intensitäten gegen den pH Wert und sigmoidalem Angleichen.

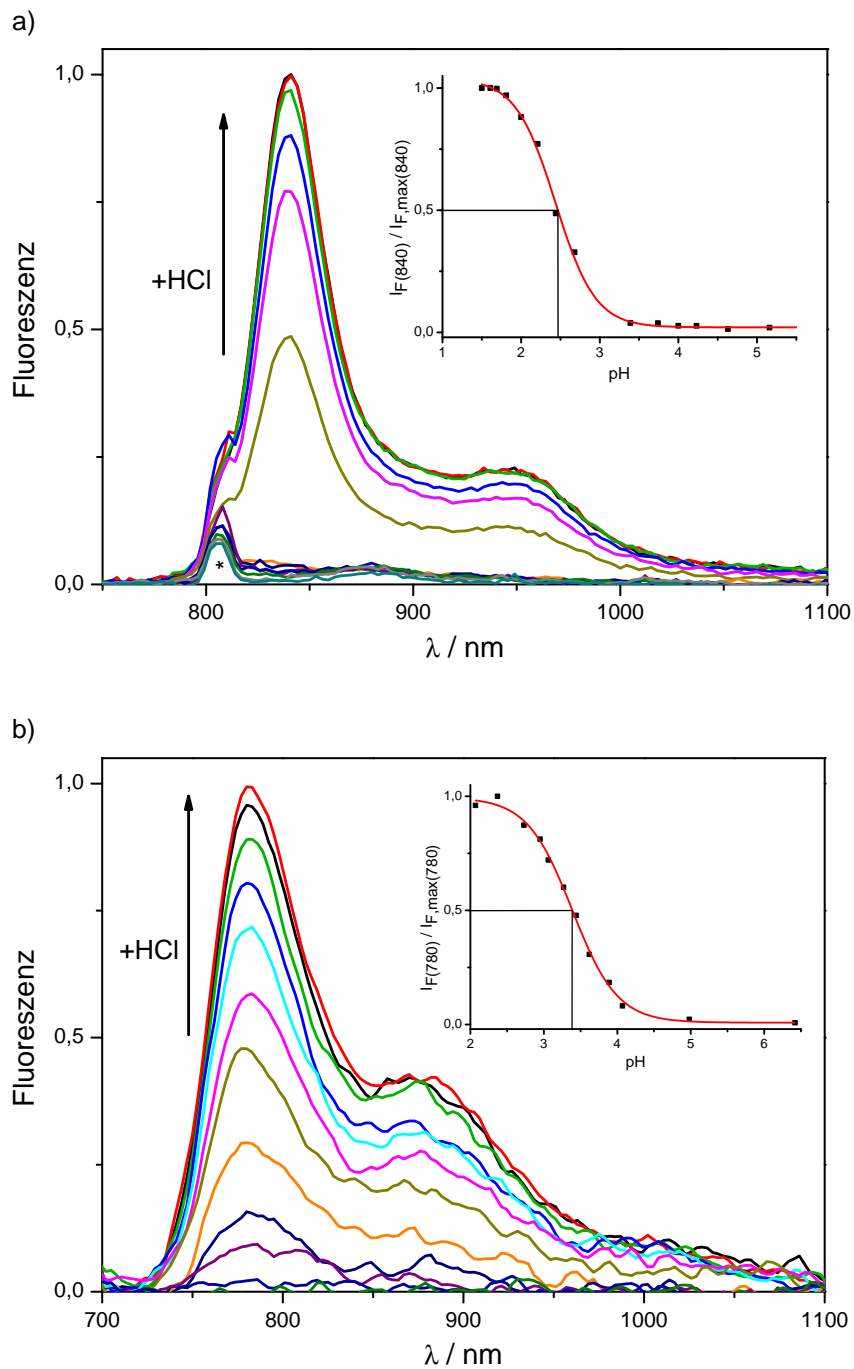


Abbildung 2.21: Fluoreszenzspektren von a) PEG-BHex₂-PPCy **163** (*Streulicht bei $\lambda_{exc} = 804$ nm) und b) PEG-BPh₂-PPCy **162** in Wasser:Methanol (1:1) bei Titration mit HCl; Insets: Bestimmung der pK_a Werte durch Auftragen des Verhältnisses der Fluoreszenzintensitäten bei bestimmten pH Werten und der maximalen Intensitäten gegen den pH Wert und sigmoidelem Angleichen.

kaum darüber steuerbar ist. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde das benzimidazolsubstituierte PEG-BPh₂-PPCy **162** synthetisiert um zu klären, ob der inkorporierte Heterozyklus einen entscheidenden Einfluss auf den pK_a Wert hat. Die Fluoreszenztitrationsspektren von **162** sind in Abb. 2.21b gezeigt. Der ermittelte pK_a Wert liegt mit 3.4 etwas höher als der Wert des entsprechenden chinolinsubstituierten **161**. Diese Ergebnisse zeigen, dass der pK_a Wert nur geringfügig vom Substitutionsmuster der PPCys abhängt und im Wesentlichen durch das Aminophenyl-Strukturmotiv bestimmt wird.

Abb. 2.22 zeigt die Absorptionsspektren der PPCy Indikatoren **161**, **160**, **163** und **162** in DCM (a) und Wasser (b). Während die Spektren im organischen Lösungsmittel die typische Form aufweisen, wie sie in Kap. 2.2.3 für aminophenylsubstituierte PPCys diskutiert wurde, lassen sich bei den Spektren in Wasser Bandenverbreiterungen ausmachen. Es sind langwellige Schultern in den Absorptionsbanden zu erkennen, welche auf partielle Aggregation hinweisen. Beim benzimidazolsubstituierten Derivat **162** wurde teilweise eine starke J-Aggregation beobachtet.¹ Abb. 2.23a zeigt die Absorptionsspektren von **162** in Wasser, wobei das PPCy entweder vorwiegend als Monomer oder vorwiegend in Form seines J-Aggregates vorliegt. Die Spektren wurden von derselben Charge von **162** aufgenommen und es wurden keine Zusätze zur Farbstofflösung gegeben. Der einzige Unterschied in den Spektren besteht lediglich darin, dass zwischen der Aufnahme der Spektren PPCy **162** einige Wochen an Luft aufbewahrt wurde, d. h. das rote Spektrum wurde später aufgenommen. Es scheint, dass die Aggregation durch sehr geringe Einflüsse ausgelöst wird. Es war nicht möglich **162** durch Verdünnen oder Erwärmen der Lösung wieder in seine Monomerform zu überführen. Solche J-Aggregate sind sehr interessant, da sie deutlich bathochrom zum Monomer und äußerst schmalbandig absorbieren. So weist bspw. das J-Aggregat des alkoxyphenylsubstituierten (PEGylierten) **164** (grünes Spektrum in Abb. 2.23b) eine Halbwertsbreite von nur 190 cm⁻¹ auf. In dieser Abbildung sieht man auch die Absorption derselben Verbindung in Form ihres H-Aggregates (rote Kurve). **164** wurden in wässriger Lösung nur in aggregierter Form beobachtet wobei aber wiederum nicht klar wurde, welcher Einfluss zu welcher Art von Aggregation führte. Das schwarze Spektrum zeigt nochmal zum Vergleich die Absorption des entsprechenden (gleicher Chromophor) ionisch-wasserlöslichen PPCy **139**, welches keinen Hinweis auf Aggregation liefert. Bei den aminophenylsubstituierten (nicht-ionischen) PPCys **161**, **160**, **163** und **162** wurden gelegentlich auch Absorptionsspektren in Wasser erhalten, die auf H-Aggregate hinwiesen, meist aber entsprachen sie der Monomerform. Auch wenn die Gründe für das teils spontane Auftreten der H- oder J-Aggregationen nicht klar waren, scheint es, dass die nicht-ionischen,

¹Die Absorptionsbanden von J-Aggregaten - benannt nach ihrem Entdecker E. E. Jelly^[229] - liegen bathochrom zur Monomerbande, die der H-Aggregate hypsochrom („H“ für hypsochrom).

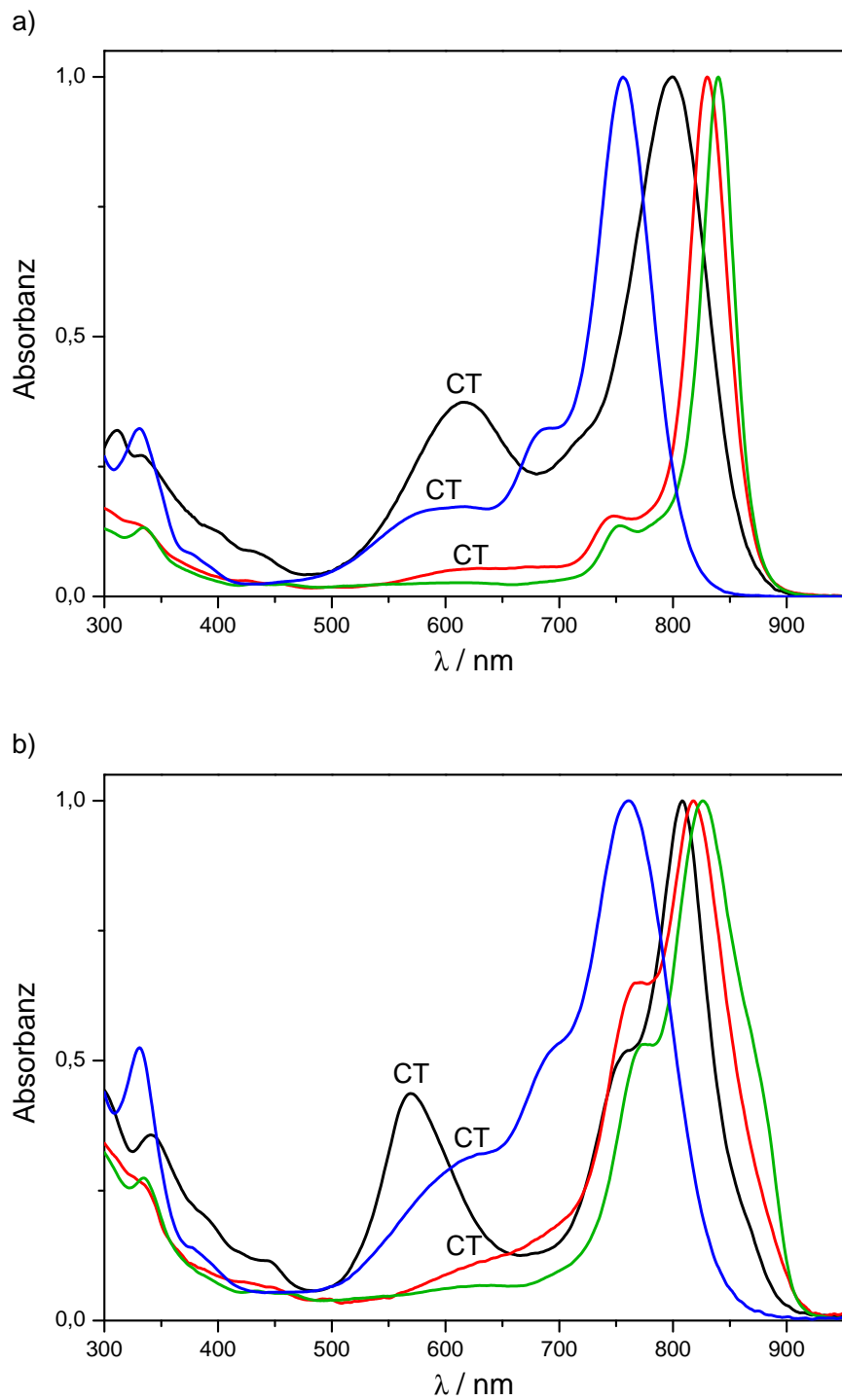


Abbildung 2.22: Normierte Absorptionsspektren der PEG-PPCys **160** (schwarz), **161** (rot), **163** (grün) und **162** (blau) in a) DCM und b) H_2O .

wasserlöslichen Verbindungen gegenüber den ionischen, wasserlöslichen PPCys eine höhere Tendenz zur Aggregation in Wasser zeigen. In dieser Arbeit wurden die aufgetretenen Aggregationen aber nicht weiter studiert, so verbleibt dies als Ausblick für zukünftige Arbeiten an PPCy Farbstoffen.

2.4.4 Fluoreszenzexperimente mit PPCy pH-Indikatoren

Für das Verständnis physiologischer und pathologischer Prozesse in Organismen und das Erforschen zellulärer Funktionen ist es unerlässlich, intrazelluläre pH Werte zu studieren. Veränderungen in den pH Werten spielen eine zentrale Rolle bei zellulären Ereignissen wie der Signalweitergabe, Autophagozytose oder Apoptose.^[230-232] In Kap. 1.4.2 wurden pH-sensitive (NIR) Fluoreszenzindikatoren vorgestellt. Die meisten dieser Indikatoren arbeiten entweder im physiologischen oder im schwach sauren pH Bereich. Es gibt nur wenige Systeme, welche in stark sauren Bedingungen bei pH Werten unter 4 arbeiten. Darüber hinaus sind dies Farbstoffe, deren elektronische Übergänge im sichtbaren und nicht im nahinfraroten Bereich liegen.^[189,192,193] Es werden verschiedene natürliche Umgebungen oder Organismen untersucht, welche die Entwicklung neuer pH-sensitiver Fluoreszenzindikatoren für stark saure Umgebungen vorantreiben. Manche Mikroorganismen, wie *Helicobacter pylori* oder Acidophile, entwickelten sich derart, dass sie unter solch stark sauren Bedingungen leben können.^[233-235] Enterogene Krankheitserreger müssen hochsaure Säugetiermägen passieren um den Darm zu infizieren.^[236] In eukaryotischen Zellen finden sich niedrige pH Werte entlang der endozytotischen und sekretorischen Pfade.^[237] Neue Moleküle für diese stark sauren Milieus helfen, die präzisen pH Werte besser zu bestimmen und deren biologische Funktionen zu beschreiben. Die synthetisierten pH-sensitiven Fluoreszenzindikatoren auf Basis von Pyrrolopyrrol-Cyaninfarbstoffen mit ihren niedrigen pK_a Werten sind interessante Probemoleküle für solche Forschungsgebiete.

Eine wichtige Eigenschaft von pH-sensitiven Fluoreszenzindikatoren, insbesondere für die Bildgebung, ist ein guter Kontrast in den Fluoreszenzquantenausbeuten ϕ_F zwischen ihrer fluoreszenten und ihrer „nicht-fluoreszenten“ Form. Idealerweise hat die fluoreszente Form (in diesem Fall die protonierten PPCys) eine hohe und die „nicht-fluoreszente“ Form (unprotonierte PPCys) eine Quantenausbeute von nahezu Null. Es zeigte sich, dass das unprotonierte PEG-BPh₂-PPCy **161** in reinem Wasser eine Quantenausbeute von nahe 0 hat (genauso auch **160**, **163** und **162**, s. Tabelle 2.4). Doch wie schon in Kap. 2.3.4 (Vgl. S. 76) gezeigt werden konnte, erfahren PPCys in biologischen (zellulären) Umgebungen keinen rein wässrigen Lösungsmittelleffekt. Um herauszufinden, ob unprotoniertes **161** auch in einer zellulären Umgebung keine Fluoreszenz aufweist, wurden konfokale Fluoreszenzbilder

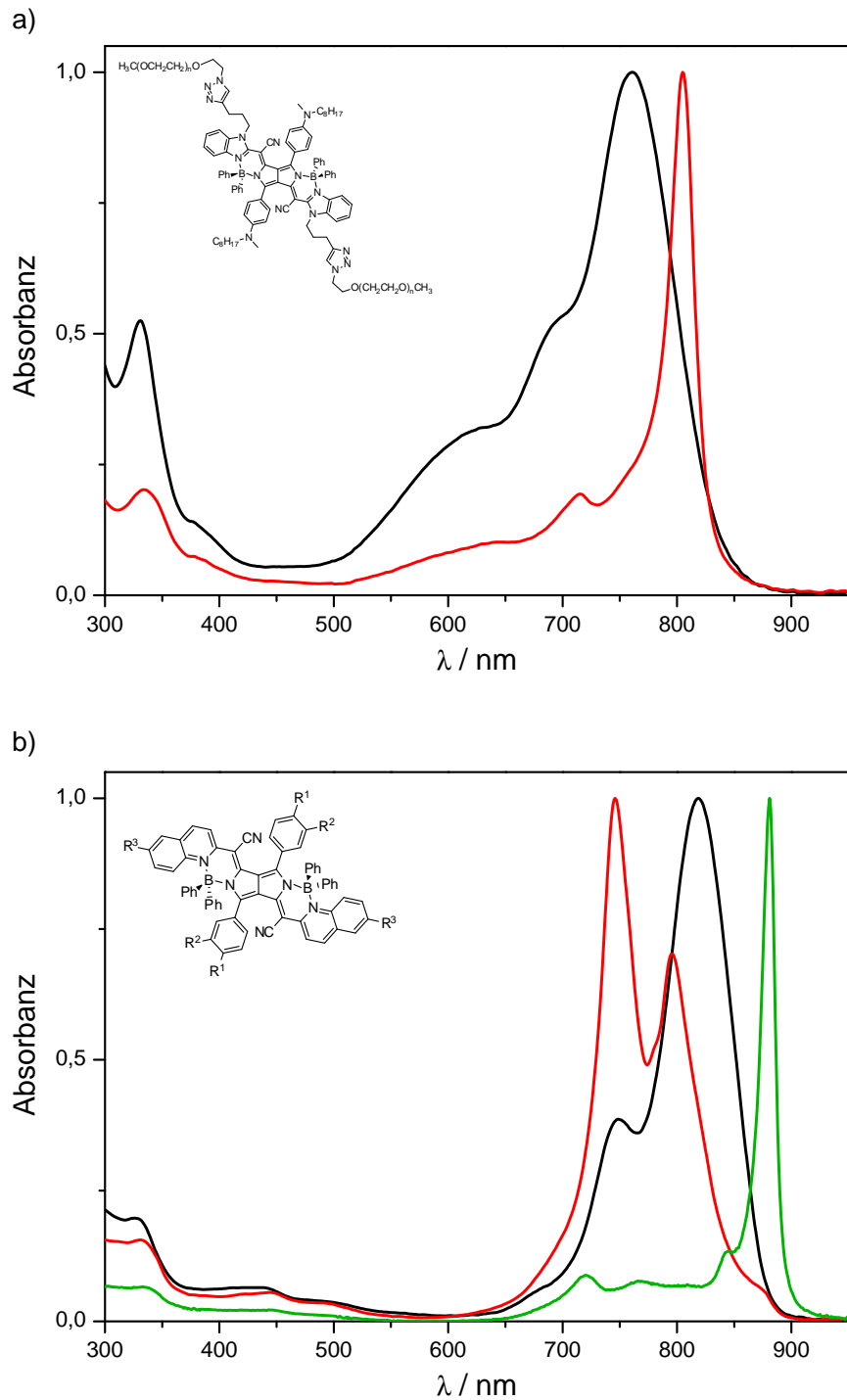


Abbildung 2.23: Normierte Absorptionsspektren in Wasser von a) PPCy **162**, welches vorwiegend als Monomer (schwarz) oder als J-Aggregat (rot) vorliegt und b) PPCys **139** (schwarz; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{O}(\text{CH}_2)_6\text{SCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{Na}$, $\text{R}^3 = \text{tert-Butyl}$) und **164** (rot, grün; $\text{R}^1 = \text{OC}_8\text{H}_{17}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{-Triazol-PEG}$), wobei **139** vorwiegend als Monomer und **164** als H- (rot) oder als J-Aggregat (grün) vorliegt.

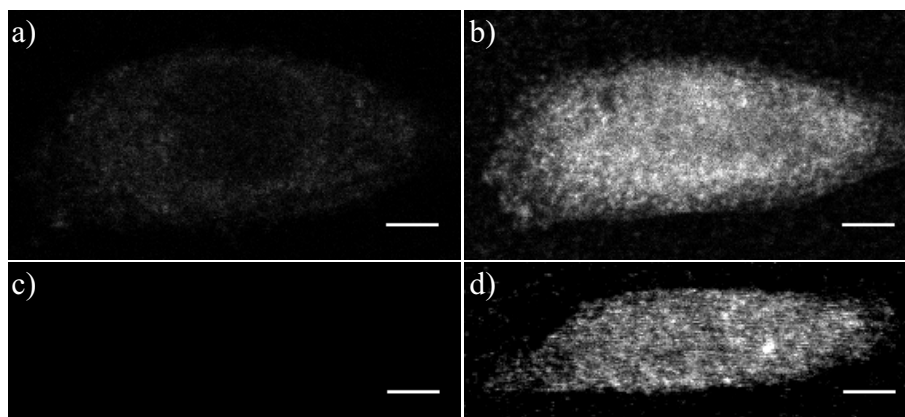


Abbildung 2.24: Konfokale Fluoreszenzbilder fixierter CHO Zellen nach 30 minütiger Inkubation mit einer $1 \mu\text{M}$ Lösung von PPCy pH Indikatoren: PEG-BPh₂-PPCy **161** bei a) neutralem pH und b) pH = 1; PEG-BF₂-PPCy **160** bei c) neutralem pH und d) pH = 1; Zum Vergleich wurden die Grauskalierungen der Bilder a und c denen von b bzw. d angepasst (Anregungswellenlänge: 690 nm, Detektionswellenlängen: a,b) > 770 nm; c,d) > 710 nm); Maßstabsbalken: 5 μm .

fixierter CHO Zellen aufgenommen, welche mit einer $1 \mu\text{M}$ Lösung von **161** für 30 Minuten inkubiert wurden. Abb. 2.24a zeigt in der Tat eine schwache Emission von **161** im Zellplasma nach Anregung mit einem 690 nm Laser, was auf eine andere Solvatation des Farbstoffes hinweist als in einer rein wässrigen Umgebung. Nach Permeabilisierung der Zellen und Einstellen des äußeren pH Wertes auf 1 zeigt PPCy **161** eine intensive Fluoreszenz (Abb. 2.24b). Dieses Ergebnis belegt einen verminderten Kontrast zwischen den beiden Formen des PPCy in einer zellulären Umgebung gegenüber der wässrigen Lösung des Farbstoffes.

Dasselbe Experiment wurde mit PEG-BF₂-PPCy **160** durchgeführt. Abbildungen 2.24c und d zeigen die Fluoreszenzbilder bei neutralem pH bzw. pH = 1. Während bei niedrigem pH Wert eine ähnlich starke Fluoreszenz auftritt wie im Falle von PEG-BPh₂-PPCy **161**, kann bei neutralem pH überhaupt keine Emission beobachtet werden. Das bedeutet einen optimalen Kontrast zwischen der unprotonierten und protonierten Form von PEG-BF₂-PPCy **160**. In der Tat war es nicht möglich, Zellen durch Fluoreszenzbildgebung bei neutralem pH Wert zu lokalisieren, weswegen der pH Wert erst auf 1 (Abb. 2.24d) und dann wieder auf einen neutralen Wert eingestellt wurde (Abb. 2.24c). Dadurch konnte auch gezeigt werden, dass die Protonierung und damit das Fluorezenzschalten der PPCy Indikatoren in CHO Zellen reversibel ist.

Eine Erklärung für den besseren Kontrast von PEG-BF₂-PPCy **160** gegenüber PEG-BPh₂-PPCy **161** zwischen der unprotonierten und protonierten Form der Farbstoffe kann in den Absorptionsspektren der Verbindungen gefunden werden (Abb. 2.22). In Kap. 2.2.4

wurde aufgezeigt, dass die Bandenintensität des CT Überganges ein Maß für die Stärke der Donor-Chromophor (Donor = Aminophenylsubstituent) Kopplung ist und dadurch ein Indikator für die Stärke des Quenchens der Fluoreszenz in der unprotonierten Form. Die Intensität der CT Bande ist viel höher im Falle von **160** als bei **161** in der unprotonierten Form, was in einer Quantenausbeute von 0 (**160**) gegenüber 8% (**161**) in Dichlormethan resultiert (Tabelle 2.4). Die Quantenausbeuten hierbei in einem organischen Lösungsmittel und nicht in Wasser zum Vergleich heranzuziehen ist sinnvoll, da der Solvateffekt in der Zelle nicht einem rein wässrigen Milieu entspricht, wie oben beschrieben und durch Fluoreszenzbilder (Abb. 2.24a) gezeigt wurde. Bei PEG-BHex₂-PPCy **163** ist in der unprotonierten Form die Intensität der CT Bande sogar noch geringer als beim entsprechenden BPh₂ Derivat **161**, was bedeutet, dass die Ankopplung des Aminophenyls an den Chromophor sehr schwach ist. Dies resultiert in praktisch keinem verbleibenden Kontrast in den Quantenausbeuten zwischen der unprotonierten und protonierten Form von **163** ($\phi_F = 24$ vs. 25%). Das benzimidazolsubstituierte PEG-BPh₂-PPCy **162** weist wiederum einen besseren Kontrast zwischen den Quantenausbeuten von 3 und 29% auf, die Intensität der CT Bande ist wieder deutlich erhöht.

Die Zellexperimente mit den PPCy Indikatoren lieferten noch weitere Erkenntnisse. So stellt man fest, dass es für wasserlösliche PPCys im Hinblick auf Zellgängigkeit und Verteilung des Farbstoffes in der Zelle keinen Unterschied zwischen nicht-ionischen (PEG-ylierten) und ionischen (sulfonierten, Kap. 2.3.4) gibt. Auch für die in diesem Kapitel beschriebenen PPCys mussten keine Techniken verwendet werden, welche die Permeabilität der Zellmembranen erhöhen (wie z.B. Elektroporation), damit die Farbstoffe in die Zellen aufgenommen wurden. Zudem sieht man in Abb. 2.24a die Verteilung des Farbstoffes im Zellplasma. Auch wenn die Fluoreszenz in diesem Bild schwach ist erkennt man doch gut, dass der PPCy Farbstoff nicht in den Zellkern eindringt. Um diese Feststellungen von aminophenylsubstituierten PPCys auf PPCys im Allgemeinen übertragen zu können, wurden weitere Zellexperimente mit alkoxyphenylsubstituiertem PPCy **164** an CHO Zellen durchgeführt. Dabei wurden als erstes lebende CHO Zellen untersucht, welche mit **164** inkubiert wurden, wobei sich hinsichtlich Aufnahme und Verteilung des Farbstoffes in den Zellen dieselben Resultate wie bei den Fluoreszenz-schaltbaren Derivaten zeigten. Desweiteren wurden mit **164** Blindprobenexperimente an fixierten CHO Zellen bei verschiedenen pH-Werten nach demselben Vorgehen wie oben beschrieben durchgeführt, um irgendwelche anderen Ursachen als niedrige pH-Werte auf das Fluoreszenzschalten auszuschließen. Dabei zeigte sich erwartungsgemäß kein Anstieg in den Zählraten der Fluoreszenz nach Herabsetzen des neutralen pH-Wertes auf pH = 1.

3 Zusammenfassung

NIR Farbstoffe sind zu unerlässlichen Werkzeugen in biomedizinischen und materialwissenschaftlichen Feldern geworden. Da sie gegenüber Farbstoffen im sichtbaren Bereich deutliche Vorteile aufweisen kommen sie in der Biologie vor allem als Fluoreszenzlabel in optischen Bildgebungsverfahren zum Einsatz. Hierbei werden photostabile Farbstoffe mit möglichst schmalbandigen Absorptionen und hohen Fluoreszenzquantenausbeuten benötigt. Um in biologischen Umgebungen anwendbar zu sein sollten die Fluorophore zudem eine gute Wasserlöslichkeit aufweisen. pH-Wert- oder ionensensitive Fluorophore (Fluoreszenzindikatoren) erlauben darüber hinaus die Bestimmung von intrazellulären pH-Werten oder Konzentrationen spezifischer Analyten. Die Auswahl an guten NIR-Fluorophoren ist trotz intensiver Forschungsanstrengungen der letzten Jahre immer noch überschaubar und die wenigen wasserlöslichen Derivate weisen oft sehr geringe Fluoreszenzquantenausbeuten auf. Gut wasserlösliche, pH-sensitive Fluoreszenzindikatoren mit elektronischen Übergängen im NIR sind ebenso auf ein paar wenige Derivate verschiedener Farbstoffklassen beschränkt. Es besteht ein großes Interesse daran, diese Mängel zu beheben.

Die vorliegende Arbeit baut auf Pyrrolopyrrol-Cyaninen als einer neuen Klasse von NIR-Fluorophoren auf, welche in unserer Arbeitsgruppe entwickelt wurde. PPCy Farbstoffe genügen allen Anforderungen, welche an gute Fluorophore für biologische Anwendungen gestellt werden. Sie zeigen intensive Absorptionen und Emissionen im NIR-Bereich und hohe Photostabilität. Wasserlösliche Derivate und solche, die als Fluoreszenzindikatoren verwendet werden können, waren bislang nicht bekannt.

Aufbauend auf den Ergebnissen meiner Masterarbeit wurden im ersten Teil der vorliegenden Arbeit aminophenylsubstituierte PPCys dargestellt (Abb. 3.1), welche als Grundlage für die Entwicklung pH-sensitiver Fluoreszenzindikatoren dienen. Die Darstellung dieser Verbindungen erforderte eine verbesserte Syntheseroute zu den entsprechenden, aminophenylsubstituierten DPPs. Hierbei konnten durch die Synthese und Verwendung eines sterisch anspruchsvollen Bernsteinsäureesters die Ausbeuten erheblich verbessert werden. Der Aminophenylsubstituent koppelt als Donor an das chromophore System an und verursacht im Vergleich zu den alkoxyphenylsubstituierten Derivaten zusätzliche, langwellige Ladungstransfer (CT) Banden in den Absorptionsspektren der bei Raumtemperatur nicht-

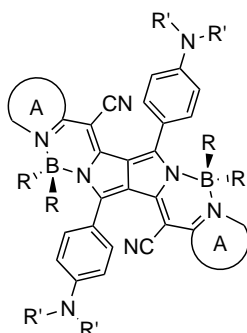


Abbildung 3.1: Grundkörper aminophenylsubstituierter Pyrrolopyrrol-Cyanine (A = aromatischer Heterozyklus; R = F, Ph; R' = Alkyl, Aryl).

fluoreszenten PPCys. In Anwesenheit von Säuren verschwinden die CT Banden und die Fluoreszenzquantenausbeuten steigen stark an. Eine Interpretation dieser photophysikalischen Effekte wurde anhand eines Energieschemas gegeben.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Konzepte und Syntheserouten zur Darstellung wasserlöslicher PPCys erarbeitet. Letztlich gelang dies durch eine Postfunktionalisierung neuartiger PPCys mit vier endständigen Doppelbindungen, welche zuerst carboxyliert und letztlich vierfach sulfoniert wurden. Die gewonnenen ionischen PPCys (Abb. 3.2) sind gut wasserlöslich (mindestens mM) und zeigen in stark polaren Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid oder Methanol eine hohe optische Helligkeit ($\epsilon_{\max} \cdot \phi_F$ bis $66\,000\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Die Absorptionen der Farbstoffe in Wasser sind sehr schmalbandig und es konnten keine Hinweise auf Farbstoffaggregate gefunden werden. Die Photostabilität der PPCys in Wasser ist signifikant höher als die von Indocyaningrün. Inkubationsexperimente mit **139** und konfokale Fluoreszenzmikroskopie an lebenden CHO Zellen zeigten, dass die wasserlöslichen

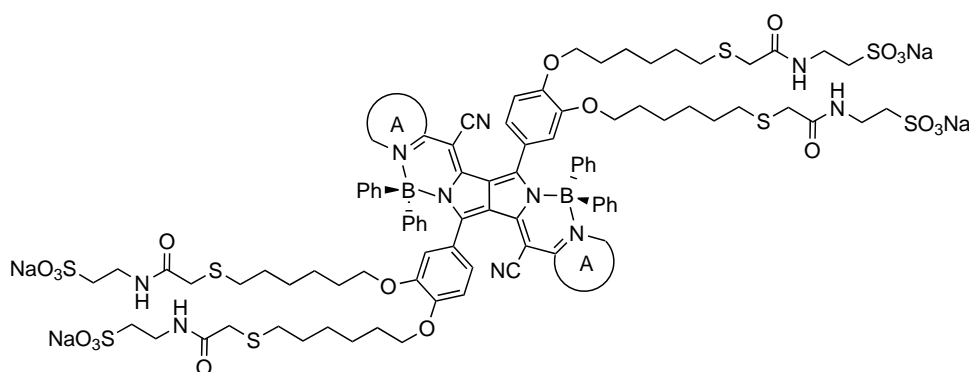


Abbildung 3.2: Grundkörper wasserlöslicher PPCy Farbstoffe mit ionischen Endgruppen (A = aromatischer Heterozyklus).

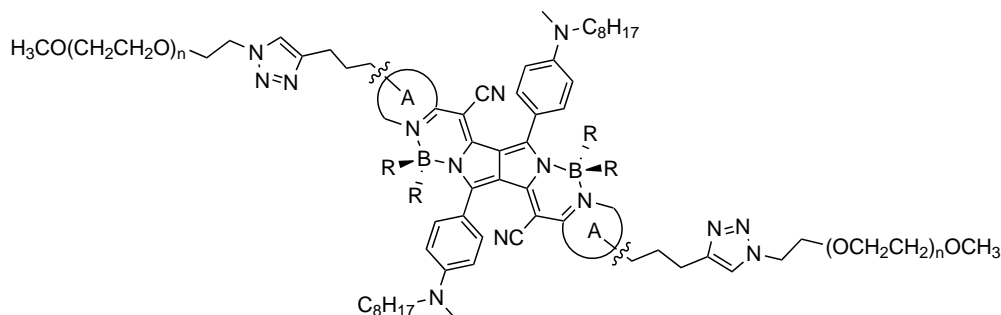


Abbildung 3.3: Grundkörper wasserlöslicher PPCy Farbstoffe mit nicht-ionischen PEG Endgruppen: pH-sensitive NIR-Fluoreszenzindikatoren (A = aromatischer Heterozyklus; R = F, Ph, Hex).

PPCys ohne Anwendung von Elektroporation über Endozytose in die Zellen aufgenommen werden. Das untersuchte PPCy **139** verteilte sich im Zellplasma und drang nicht in den Zellkern ein. Die intrazelluläre Fluoreszenzquantenausbeute dieses wasserlöslichen PPCy wurde über FLIM Daten zu 34% bestimmt. Die Quantenausbeute in den Zellen ist somit deutlich erhöht gegenüber einer rein wässrigen Lösung des Farbstoffes ($\phi_F = 1\%$). Wasserlösliche PPCys sind somit vielversprechende Kandidaten als Fluoreszenzlabel für biologische Anwendungen.

Im letzten Teil sollte die Postfunktionalisierungsmethode zu wasserlöslichen PPCys auf die aminophenylsubstituierten Derivate übertragen werden. Dies war aber trotz analoger Synthese wie für die alkoxyphenylsubstituierten PPCys nicht möglich. Diese Syntheseroute musste aufgegeben und ein neuer Zugang zu wasserlöslichen PPCys gefunden werden. Dies gelang über das Einführen endständiger Alkine in die heteroaromatischen Endgruppen, welche postsynthetisch mit Poly(ethylenglykol)methyletherazid modifiziert wurden (Abb. 3.3). Die gewonnenen nicht-ionischen PPCys sind wiederum gut wasserlöslich, neigen aber gegenüber den ionisch-wasserlöslichen PPCys stärker zur Aggregation in wässriger Lösung. Die pK_a Werte der Aminodonorfunktionen der dargestellten Indikatoren wurden über Fluoreszenztitrationsexperimente bestimmt und liegen zwischen 2.4 und 3.4. Somit sind pH-sensitive PPCy Indikatoren interessante Probemoleküle für stark saure Umgebungen, wie sie bspw. entlang der endozytotischen und sekretorischen Pfade in Eukaryoten gefunden werden. Die Indikatoren wurden auf Fluoreszenzschalten in zellulärer Umgebung (CHOs) getestet. Genau wie die ionisch-wasserlöslichen PPCys wurden diese nicht-ionischen, wasserlöslichen Derivate ohne Elektroporation in die Zellen aufgenommen und verteilten sich auf ähnliche Weise im Zellplasma. Niedrige pH-Werte führten zu einer starken Emission in den Fluoreszenzbildern. Abhängig von der Intensität des CT Überganges in den Absorptionsspektren - und damit der Stärke des Quenchens der Fluoreszenz in der unprotonierten

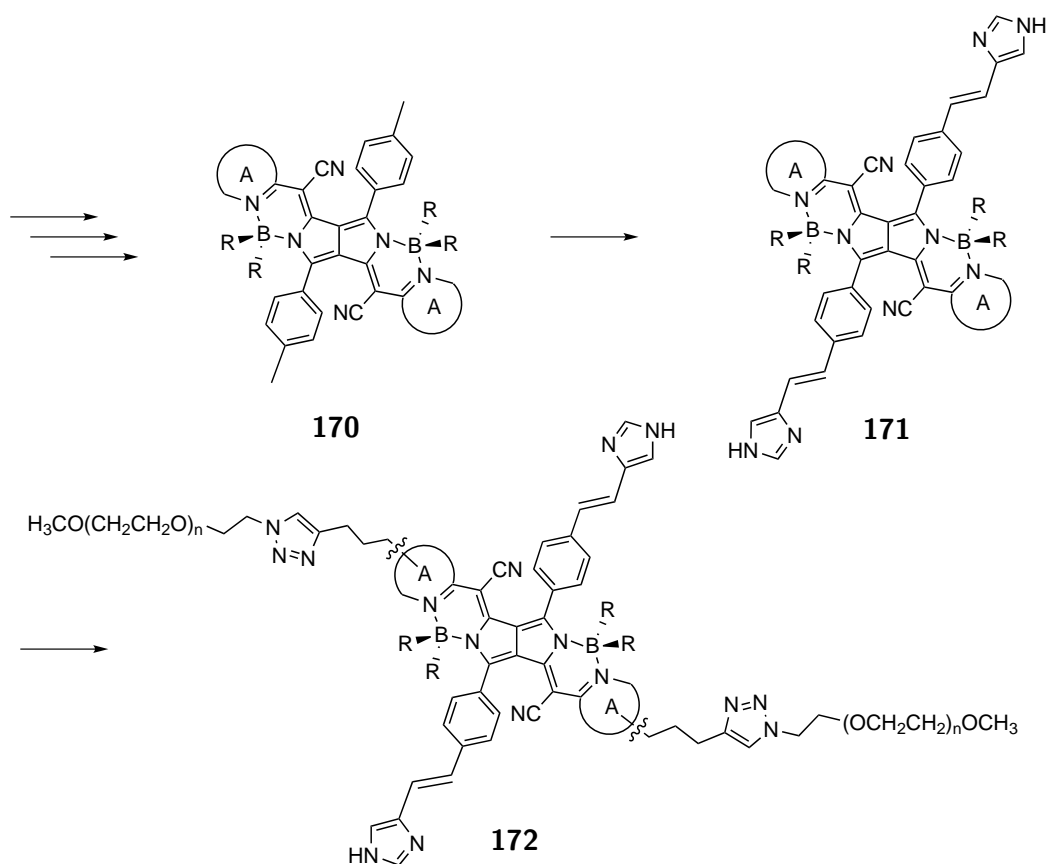
Form - kann in der zellulären Umgebung eine Restfluoreszenz verschiedener Derivate bei neutralem pH-Wert verbleiben. Das PEG-modifizierte BF₂-PPCy **160** mit seinem intensiven CT Übergang zeigt diesen Effekt nicht und hat damit einen optimalen Kontrast zwischen der fluoreszenten (protonierten) und nicht-fluoreszenten (unprotonierten) Form. Dieses PPCy erfüllt somit alle Anforderungen, welche an das übergeordnete Ziel dieser Arbeit gestellt wurden: PPCy **160** ist ein hoch wasserlöslicher, pH-sensitiver Fluoreszenzindikator auf Basis von Pyrrolopyrrol-Cyaninen mit einem Absorptions- und Emissionmaximum im NIR-Bereich um 800 nm.

4 Ausblick

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag in der Darstellung wasserlöslicher PPCys um diese noch recht junge Farbstoffklasse einer breiteren Forschungsgemeinschaft zugänglich zu machen.

Wasserlösliche PPCys zeigen teilweise Aggregationen in wässriger Lösung, wobei die nicht-ionischen, PEG-modifizierten PPCys stärker zur Aggregation neigen als die ionischen, sulfonierten PPCys. Insbesondere die langwellig absorbierenden J-Aggregate sind interessant, da ihre Absorptionsbanden mit Halbwertsbreiten von bis zu unter 200 cm^{-1} äußerst schmalbandig sind. Gegenüber H-Aggregaten können J-Aggregate teilweise Fluoreszenz aufweisen. Die Aggregationseigenschaften von PPCys sollten in zukünftigen Arbeiten erforscht werden. Hierbei muss geklärt werden, welche Einflüsse die Aggregationen auslösen.

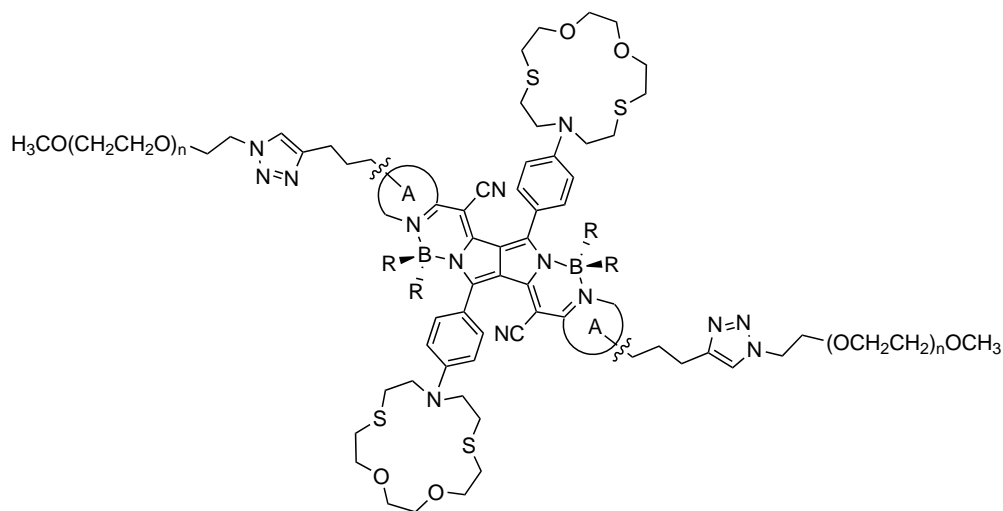
Die Wasserlöslichkeit von PPCys war Grundlage zur Darstellung pH-sensitiver Fluoreszenzindikatoren aus aminophenylsubstituierten PPCys. Diese sind durch das Aminophenyl-Strukturmotiv auf niedrige pK_a Werte unter 4 und somit für Anwendungen in stark sauren Umgebungen begrenzt. Variationen am chromophoren Gerüst konnten den pK_a Wert nur in einem geringen Bereich variieren. Weitere Arbeiten könnten darin liegen, PPCy Fluoreszenzindikatoren mit höheren pK_a Werten zu synthetisieren um diese in den schwach sauren oder physiologischen pH-Bereichen in Zellen anzuwenden. Dazu könnte als erstes versucht werden, die Phenylringe oder die Aminogruppen des DPP-Kerns mit verzweigten Alkylsubstituenten zu substituieren um die Elektronendichte am Amin zu erhöhen. Wie schon in Kap. 2.2.3 gezeigt wurde, führt das Substituieren mit aromatischen Resten zu einer Erschwerung der Protonierbarkeit desamins und somit zum Gegenteil des gewünschten Effektes. Verzweigte Reste könnten aber durch ihren sterischen Anspruch dazu führen, dass sich der Aminophenylsubstituent stärker aus der Chromophorenebene herausdreht und dadurch die π -Konjugation und in Konsequenz die Schaltfähigkeit der Fluoreszenz verlorenght. Ein anderer Ansatz besteht darin die Aminofunktion an einer anderen Stelle im PPCy als am Phenylring des DPP-Kerns einzuführen um in einen grundsätzlich anderen Bereich der pK_a Werte zu fallen. So findet man in der Literatur bspw. Bodipy Derivate, welche eine Imidazoleinheit tragen, die über einen konjugierten Spacer am Chromophor gebunden ist.^[185] Die Imidazoleinheit im Bodipy weist zwei pK_a Werte von 6.0 und 12.6 auf. Durch Synthe-



Schema 4.1: Strategie zur Darstellung pH-sensitiver PPCy Fluoreszenzindikatoren mit pK_a Werten für neutrale bzw. basische pH Bereiche (A = aromatischer Heterozyklus).

se eines methylphenylsubstituierten PPCy **170** (Schema 4.1) könnte sich entsprechend ein PPCy aufbauen lassen, welches eine Imidazoleinheit trägt (**171**), welches wiederum über Postfunktionalisierung wasserlöslich gemacht werden könnte (**172**). Der so dargestellte pH-sensitive PPCy Indikator sollte ähnliche pK_a Werte wie das Bodipy aufweisen und somit in physiologischen oder schwach sauren Bereichen in Zellen einsetzbar sein.

Durch Substitution geeigneter Stellen mit chelatisierenden Gruppen können ionen-sensitiven PPCy Fluoreszenzindikatoren aufgebaut werden. So sollte das Einführen der Dithia-Dioxa-Aza-Kronen an den Phenylring des DPP Kerns bei PPCy **173** (Abb. 4.1) analog dem in der Einleitung diskutierten Bodipy Derivat **41** (Kap. 1.4.2) zu einer Sensitivität auf Hg^{2+} -Ionen führen. Auch andere Substitutionsmuster für verschiedene Analytione wären denkbar. Dabei müssten aber optimierte Syntheserouten zu PPCys gefunden werden, die das Einführen von Gruppen zulassen, die Heteroatome wie bei den gezeigten Kronenethern tragen. Wie in Kap. 2.3.1 beschrieben wurde könnte die unerlässliche Verwendung von



173

Abbildung 4.1: Generelle Struktur wasserlöslicher, ionensensitiver PPCy Indikatoren mit möglicher Selektivität auf Hg^{2+} -Ionen (A = aromatischer Heterozyklus; R = F, Ph, Alk).

Phosphoroxchlorid als Aktivator bei solchen Synthesen Probleme bereiten. Hier könnten Synthesebedingungen hilfreich sein, wie sie erst kürzlich in unserer Arbeitsgruppe zur Darstellung von Aza-PPCy Farbstoffen herausgearbeitet wurden.^[134] Aza-PPCys lassen sich nur unter Verwendung des extrem hochsiedenden Lösungsmittels 1-Chlornaphthalin und unter bestimmten Aktivierungsbedingungen in angemessenen Ausbeuten darstellen. Sollten diese Bedingungen generell dazu geeignet sein nukleophile Gruppen in PPCys einzuführen würde dies völlig neue Möglichkeiten für die Synthese verschiedener PPCys eröffnen. Die Darstellung strukturell diverser PPCy Indikatoren wäre somit leicht möglich.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeiner Teil

5.1.1 Präparatives Arbeiten

- **Reagenzien**

Kommerziell erhältliche Chemikalien (Sigma-Aldrich, ABCR, Acros) wurden, wenn nicht explizit erwähnt, ohne weitere Aufarbeitung oder Reinigung eingesetzt. Die Lösungsmittel Toluol, Xylol und THF wurden über Natrium getrocknet, destilliert und unter Stickstoff gelagert. Chloroform bzw. Methylenchlorid wurde über CaCl_2 getrocknet und anschließend destilliert. Triethylamin und DIPEA wurden über Kaliumhydroxid getrocknet, destilliert und unter Stickstoff gelagert bzw. käuflich erworben. POCl_3 sowie $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ wurden destilliert und unter Stickstoff gelagert.

Das 4-Octyloxysubstituierte DPP **18**, das *tert*-Butylbenzothiazolacetonitril **72**, das 6-Bromchinolinacetonitril **90** und das H-PPCy **86** wurden von G. Fischer erhalten bzw. waren aus Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe vorhanden.

- **Arbeitstechniken**

Alle Synthesen wurden, sofern nicht anders angegeben, an Luft und bei Raumtemperatur durchgeführt. Bei sauerstoffempfindlichen Reaktionen wurde Stickstoff als Inertgas verwendet. Dies wird explizit erwähnt.

- **Chromatographie**

Zur säulenchromatographischen Reinigung wurde Roth Silicagel 60 (40-63 μm) bei Umgebungsdruck oder bei einem Überdruck von 0.2 -0.4 bar eingesetzt. Die verwendeten Lösungsmittel waren technisch und wurden vor Gebrauch destilliert. Umkehrphase Säulenchromatographie wurde an Macherey-Nagel C-18 Silicagel Polygoprep 60-50 durchgeführt.

5.1.2 Analytische und spektroskopische Methoden

- **Elementaranalysen**

Die Elementaranalysen wurden vom mikroanalytischen Labor der Universität Konstanz mit einem CHN-Analysator Vario EL der Firma Elementar durchgeführt.

- **Kernresonanzspektroskopie**

Die NMR-Spektren wurden an Bruker Avance III-400 (400 MHz) Spektrometern des NMR-Centers der Universität Konstanz aufgenommen.

Der verbleibende Lösungsmittelpeak des nicht vollständig deuterierten Lösungsmittels diente als interner Standard; dabei wurden folgende chemische Verschiebungen angenommen: ^1H : CHCl_3 $\delta = 7.24$ ppm; C_2DHCl_4 $\delta = 5.91$ ppm; DMSO-d_5 $\delta = 2.50$ ppm; für ^{13}C : CDCl_3 $\delta = 77.23$ ppm; DMSO-d_6 $\delta = 39.51$ ppm. Für die ^1H -NMR Daten wurden die Multiplizitäten (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, sext = Sextett, m = Multiplett und b = breit) und Kopplungskonstanten in Hertz (Hz) soweit möglich angegeben. Die NMR-Spektren wurden, soweit nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur aufgenommen. Hochtemperatur NMR-Spektren wurden in der Regel bei 100 °C in DMSO-d_6 oder $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ aufgenommen. Dies wird explizit erwähnt. Die Bearbeitung und Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software MestReNova (Mestrelab Research).

- **Massenspektrometrie**

ESI-Ion-Trap Massenspektren wurden mit einem Bruker Esquire 3000 plus Massenspektrometer und hochaufgelöste (HR) ESI-TOF Massenspektren an einem Bruker MicrOTOF Massenspektrometer aufgenommen. MALDI-TOF Massenspektren wurden an der Proteomics Facility der Universität Konstanz an einem Bruker Microflex MALDI-TOF Massenspektrometer aufgenommen.

- **UV/Vis/NIR-Spektroskopie**

Die Raumtemperatur-Absorptionsspektren wurden mit einem Cary 50 Spektrometer der Firma Varian aufgenommen. Es wurden 1 cm Quarzküvetten verwendet. Die Raumtemperaturfluoreszenzspektren wurden in 1 cm Quarz-Fluoreszenzküvetten gemessen. Die Fluoreszenzspektren wurde an der von Claus Vielsack gebauten Apparatur aufgenommen.^[238] Es wurden zwei Diodenlaser (690 nm, 19 mW, model ACM19/1203, Power Technology, Little Rock, AR; 804 nm, 30 mW, model ACM30/1476, Power Technology) als Anregungsquellen und eine stickstoffgekühlte Germaniumdiode (EO-817L, Northcoast, USA) als Detektor verwendet. Als Referenz zur Bestimmung der Fluoreszenzquantenausbeuten dienten $\text{BF}_2\text{-PPCy}$ **10e** ($\phi_F = 0.59$ in CHCl_3) und $\text{BPh}_2\text{-PPCy}$ **11e** ($\phi_F = 0.53$ in CHCl_3) aus Lit.^[130] (PPCys **87** bzw. **88**).

Zum Bearbeiten der Absorptions- und Fluoreszenzspektren und zur Bestimmung der Extinktionskoeffizienten und der Oszillatorstärke wurde das Programm Spekwin Version 1.71.7 verwendet.^[239] Die Integrationsgrenzen bei der Bestimmung der Oszillatorstärke wurden visuell festgelegt, um diese auf den ersten Elektronenübergang zu beschränken. Zur korrekten Darstellung der Fluoreszenzspektren wurden diese in der Wellenlängenskala mit λ^2 multipliziert, dann in die Wellenzahlskala umgerechnet und normiert.

Aufgrund der Annahme, dass aminophenylsubstituierte PPCys im elektronisch angeregten Zustand weniger basisch als im Grundzustand sind - wie man es oft für donorsubstituierte Aromaten findet^[49] - wurden die Fluoreszenzquantenausbeuten der protonierten, aminophenylsubstituierten PPCys nicht nur nach kompletter Protonierung (Absorptionsspektren) bestimmt, sondern auch mit einem Überschuss an Säure, bis sich die Werte für die Quantenausbeuten nicht mehr änderten.

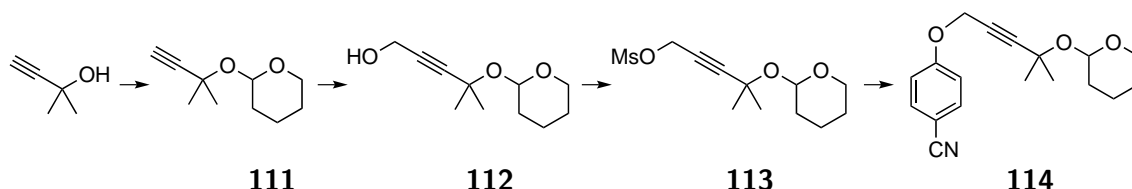
Die pH-Werte bei der Aufnahme der Fluoreszenztitrationsspektren der PPCy pH Indikatoren wurden mit einem pH-Meter von Schott Instruments, Modell „Lab 850“, bestimmt.

- **Fluoreszenzlebenszeiten**

Fluoreszenzlebenszeiten der aminophenylsubstituierten PPCys in Lösung wurden mit einem TCSPC (*time correlated single photon counting*) Modul PicoHarp 300 (PicoQuant, Deutschland) mit einem integrierten Histogrammer im TTTR Modus bestimmt. Dafür wurde ein Einzelmodenfaserlaser (LDH-D-C-635, PicoQuant) mit einer Wellenlänge von 634-638 nm verwendet. Die Anregungsintensität wurde so eingestellt, dass die Countraten unter 10^5 s^{-1} lagen.

5.2 Benzonitrile

Benzonitril 114



2-((2-Methylbut-3-in-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (**111**)^[240]

84.12 g (1.0 mol) 2-Methylbut-3-in-2-ol wurden mit 84.12 g (1.0 mol) Dihydropyran und ca. 8 Tropfen konz. Salzsäure für 3.5 h bei RT stehen gelassen und gelegentlich geschüttelt. Es wurden 200 ml Diethylether und 50 ml 10% NaOH zugegeben und die org. Phase abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Destillation am Vakuum (Sdp. = 47 °C, p = 1.5 torr) lieferte **111** als farblose, leicht ölige Flüssigkeit.

Ausbeute: 123 g (0.73 mol, 73%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 5.04 (m, 1 H; OCHO), 3.92 (m, 1 H; THP-H), 3.48 (m, 1 H; THP-H), 2.41 (s, 1 H; Alkin-H), 1.89-1.41 (m, 12 H; 6 H CH₃, 6 H THP-H).

4-Methyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pent-2-in-1-ol (**112**)^[240]

122 g (0.725 mol) **111** wurden unter N₂ Atmosphäre in 500 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wurden 290 ml (0.725 mol) *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan) mittels Tropftrichter über ca. 30 min so zugegeben, dass die Temperatur nicht über -50 °C stieg. Danach wurden weitere 40 min bei -78 °C gerührt. 32.7 g (1.088 mol) trockenes Paraformaldehyd wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht rühren gelassen, wobei es sich auf RT erwärmte. Es wurden 200 ml ges. NH₄Cl-Lsg. zugegeben und weiter über 2 Tage rühren gelassen. Die org. Phase wurde abgetrennt und mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. **112** wurde als schwach-gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 143 g (0.72 mol, ≈ 100%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 5.06 (m, 1 H; OCHO), 4.27 (s, 2 H; CH₂OH), 3.93 (m, 1 H; THP-H), 3.49 (m, 1 H; THP-H), 2.55 (s, 1 H; OH), 1.89-1.43 (m, 12 H; 6 H CH₃, 6 H THP-H).

4-Methyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pent-2-in-1-OMs (113)

2.0 g (10.08 mmol) **112** und 2.10 ml (15.12 mmol) Triethylamin wurden in 20 ml DCM vorgelegt. Es wurden 0.937 ml (12.10 mmol) Methansulfonylchlorid dazugegeben und für 1.5 h bei RT gerührt. Es wurden 20 ml Wasser dazugegeben und die org. Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. **113** wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.54 g (9.2 mmol, 91%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 4.99 (m, 1 H; OCHO), 4.89 (s, 2 H; CH₂OMs), 3.93 (m, 1 H; THP-H), 3.49 (m, 1 H; THP-H), 3.12 (s, 3 H; Ms-CH₃), 1.89-1.46 (m, 12 H; 6 H CH₃, 6 H THP-H).

Benzonitril 114

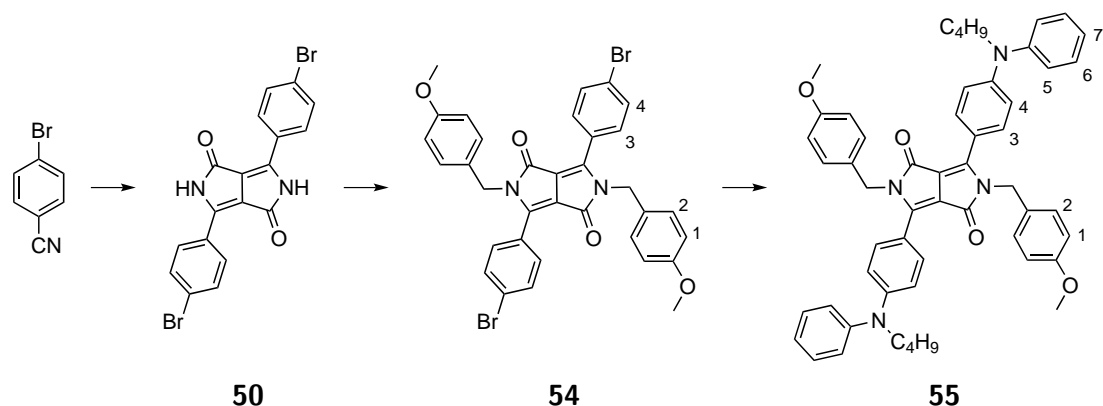
0.98 g (8.22 mmol) 4-Hydroxybenzonitril, 2.5 g (9.1 mmol) **113** und 6.25 g (45.2 mmol) K₂CO₃ wurden in 10 ml Aceton über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das K₂CO₃ wurde abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in DCM aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **114** als gelbes Öl.

Ausbeute: 1.7 g (5.7 mmol, 69%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.60 (m, 2 H; AA'), 7.03 (m, 2 H; XX'), 4.90 (m, 1 H; OCHO), 4.78 (s, 2 H; CH₂OAr), 3.89 (m, 1 H; THP-H), 3.40 (m, 1 H; THP-H), 1.86-1.48 (m, 12 H; 6 H CH₃, 6 H THP-H).

5.3 Diketopyrrolopyrrole (DPPs)**5.3.1 DPP 55****4-Brom-DPP (50)**

Unter N₂ Atmosphäre wurden 4.17 g (181.30 mmol) Na in 40.8 ml *tert*-Amylalkohol mit einer Spatelspitze wasserfreien FeCl₃ unter Rückfluss aufgelöst. Nachdem sich das Na vollständig gelöst hatte wurde die Lösung auf 90 °C abgekühlt und es wurden 10.0 g (54.94 mmol) 4-Brombenzonitril zugegeben und das Reaktionsgemisch wieder auf Rückfluss erhitzt. 4.76 g (27.47 mmol) Diethylsuccinat wurden tropfenweise mittels eines Spritzenvorschubes über 1.5 h zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und Methanol wurde zugegeben. 6.9 ml Ameisensäure wurde langsam zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde



abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Der Feststoff wurde in MeOH unter Rückfluss digeriert und abfiltriert. Diese Prozedur wurde wiederholt bis das Filtrat farblos war. **50** wurde als roter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5.42 g (12.16 mmol, 44%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 11.40 (s, 2 H; NH), 8.41 (m, 4 H; AA'), 7.82 (m, 4 H; XX');

Elementaranalyse: ber. [%] für C₁₈H₁₀Br₂N₂O₂ (M = 446.09 g/mol): C 48.46, H 2.26, N 6.28; gef.: C 49.36, H 2.59, N 6.37.

DPP 54^[126]

500 mg (1.121 mmol) **50** wurden unter N₂ Atmosphäre mit 1.704 g K₂CO₃ in trockenem DMF vorgelegt und unter Rühren auf 120 °C erhitzt. 1.756 g (11.21 mmol) 4-Methoxy-Benzylchlorid, gelöst in 9 ml trockenem DMF, wurden innerhalb von 10 min zugetropft. Die Lösung wurde für 70 min bei 120 °C gerührt. Zu dem erkalteten Reaktionsgemisch wurden CHCl₃ und H₂O gegeben und die org. Phase mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das aufgearbeitete Rohprodukt wurde mehrfach in MeOH suspendiert, im Ultraschallbad behandelt und abfiltriert. Säulenchromatographische Reinigung (CHCl₃) lieferte **54** als einen orangen Feststoff.

Ausbeute: 342 mg (0.5 mmol, 44%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.64 (m, 4 H; H-4), 7.59 (m, 4 H; H-3), 7.08 (m, 4 H; H-2), 6.82 (m, 4 H; H-1), 4.88 (s, 4 H; NCH₂), 3.78 (s, 6 H; OCH₃).

DPP 55^[126]

50.0 mg (73 μ mol) **54**, 1.2 mg (1.8 μ mol) Palladiumacetat, 2.2 mg (5.4 μ mol) 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (SPhos) und 21.0 mg (220 μ mol) Na-*tert*-Butylat wur-

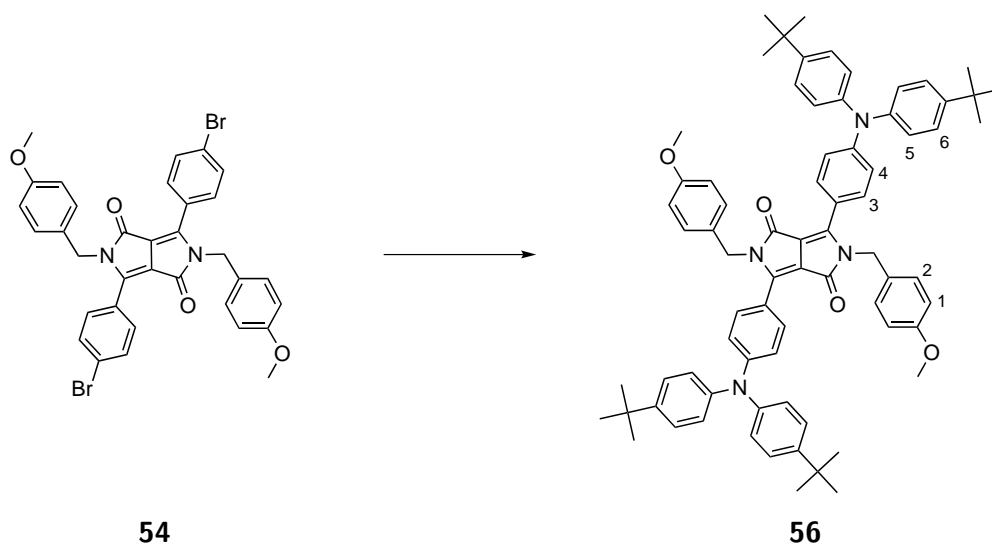
den unter N₂ Atmosphäre vorgelegt. Es wurden 2 ml abs. Toluol und 35 μ l (220 μ mol) *N-n*-Butylanilin dazugegeben und das Reaktionsgemisch für 22 h bei 120 °C gerührt. Zu dem erkalteten Reaktionsgemisch wurden DCM und Wasser gegeben und die org. Phase mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung (DCM:EE, 100:1) lieferte **55** als einen rötlich-violetten Feststoff.

Ausbeute: 30 mg (37 μ mol, 50%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.73 (m, 4 H; H-3), 7.38 (m, 4 H; H-6), 7.23-7.15 (m, 10 H; H-2, H-5, H-7), 6.83 (m, 4 H; H-1), 6.70 (m, 4 H; H-4), 4.97 (s, 4 H; NCH₂), 3.77 (s, 6 H; OCH₃), 3.69 (m, 4 H; NCH₂CH₂), 1.65 (m, 4 H; NCH₂CH₂), 1.34 (sext, ³J = 7.4 Hz, 4 H; N(CH₂)₂CH₂), 0.92 (t, ³J = 7.4 Hz, 6 H; N(CH₂)₃CH₃);

Elementaranalyse: ber. [%] für C₅₄H₅₄N₄O₄ (M = 823.03 g/mol): C 78.80, H 6.61, N 6.81; gef.: C 78.63, H 6.20, N 7.09.

5.3.2 DPP 56



3.00 g (4.37 mmol) **54**, 73 mg (110 μ mol) Palladiumacetat, 134 mg (330 μ mol) 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (SPhos) und 1.26 g (13.31 mmol) Na-*tert*-Butylat wurden unter N₂ Atmosphäre vorgelegt. Es wurden 100 ml abs. Toluol und 3.69 g (13.31 mmol) Bis(4-(*tert*-Butyl)phenyl)amin dazugegeben und das Reaktionsgemisch für 5 h bei 120 °C gerührt. Das Toluol wurde am Vakuum entfernt. Zu dem Rückstand wurde DCM und Wasser gegeben und die org. Phase mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromato-

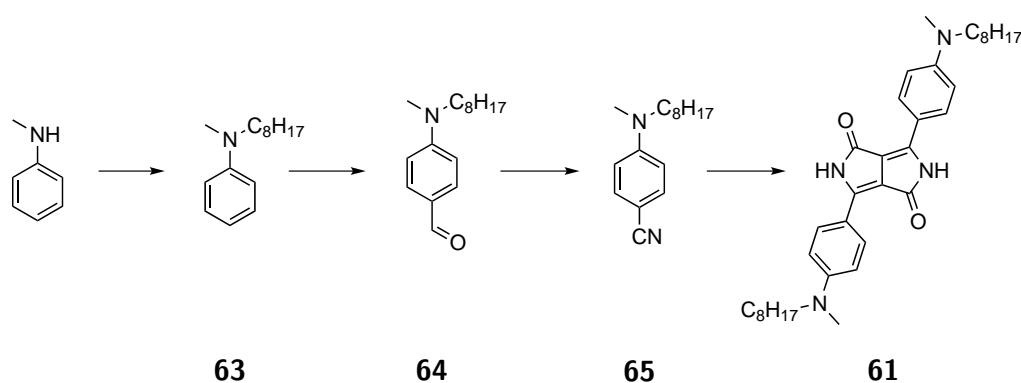
graphische Reinigung (DCM) lieferte **56** als einen violetten Feststoff.

Ausbeute: 1.17 g (1.08 mmol, 33%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.70 (b, 4 H; H-3), 7.30 (d, ³J = 8.2 Hz, 8 H; H-6), 7.16 (m, 4 H; H-2), 7.07 (m, ³J = 8.2 Hz, 8 H; H-5), 6.93 (b, 4 H; H-4), 6.83 (m, 4 H; H-1), 4.98 (s, 4 H; NCH₂), 3.77 (s, 6 H; OCH₃), 1.31 (s, 36 H, *tert*-BuH);

Elementaranalyse: ber. [%] für C₇₄H₇₈N₄O₄ (M = 1087.44 g/mol): C 81.73, H 7.23, N 5.15; gef.: C 81.57, H 7.22, N 5.38.

5.3.3 4-Methyl(octyl)amino-DPP (61)



N-Methyl-*N*-Octyl-Anilin (**63**)

150.0 g (1.40 mol) frisch destilliertes *N*-Methylanilin und 69.6 g (0.50 mol) K₂CO₃ wurden für 20 min in 35 ml DMSO gerührt. 271.7 g (1.41 mol) *n*-Octylbromid wurden hinzugegeben und die Lösung wurde für 20 h auf 80 °C erhitzt. Die Feststoffe wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde mit DCM verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde bei 1 mbar mit einer verspiegelten 10 cm Vigreux Kolonne destilliert. Bei 152 °C wurde **63** als eine schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 123.0 g (0.56 mol, 40%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.21 (m, 2 H, PhH), 6.68 (m, 3 H, PhH), 3.30 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H, NCH₂), 2.91 (s, 3 H, NCH₃), 1.57 (m, 2 H, NCH₂CH₂), 1.31 (m, 10 H, N(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.90 (t, ³J = 6.8 Hz, 3 H, N(CH₂)₇CH₃).

4-Methyl(octyl)amino-Benzaldehyd (64)^[241]

123.0 g (0.56 mol) **63** wurden in 216 ml DMF gelöst und auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. 93.7 g (0.61 mol) POCl_3 wurden in kleinen Portionen zugegeben, so dass die Temperatur nicht auf über $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ anstieg. Die Lösung wurde dann für 3 h auf $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Das überschüssige POCl_3 wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung entfernt. Die Lösung wurde mit DCM extrahiert. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine Filtrationssäule (DCM) gereinigt. **64** wurde als fast farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 90.0 g (0.36 mol, 65%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 9.72$ (s, 1 H, CHO), 7.72 (m, 2 H, AA'), 6.68 (m, 2 H, XX'), 3.40 (t, $^3\text{J} = 7.6$ Hz, 2 H, NCH_2), 3.04 (s, 3 H, NCH_3), 1.61 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 1.29 (m, 10 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_5$), 0.88 (t, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

4-Methyl(octyl)amino-Benzonitril (65)^[214,242]

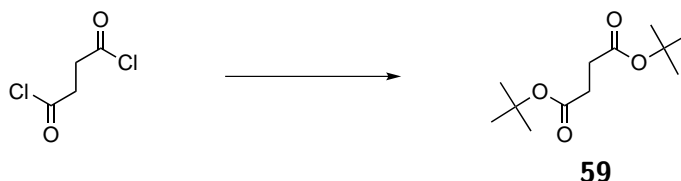
26.6 g (0.38 mol) Hydroxylammoniumchlorid wurden in 90 ml Wasser und 185 ml Pyridin gelöst. 90.0 g (0.36 mol) **64** wurden zugefügt und die Mischung wurde für 75 min bei RT gerührt. 18.2 g (0.07 mol) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ wurden zugegeben und die Mischung wurde für 5 min gerührt. Dann wurde eine Lösung aus 102 ml NEt_3 in 173 ml DCM langsam zugegeben und die Mischung wurde für 15 min gerührt. Dann wurden 89.3 g (0.43 mol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gelöst in 540 ml DCM, tropfenweise zugegeben und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Dann wurden 63 ml Ameisensäure hinzugefügt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die org. Phase wurde 2x mit 1 M HCl und dann 2x mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **65** als gelbes Öl.

Ausbeute: 74.0 g (0.30 mol, 83%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.44$ (m, 2 H, AA'), 6.61 (m, 2 H, XX'), 3.34 (t, $^3\text{J} = 7.6$ Hz, 2 H, NCH_2), 2.99 (s, 3 H, NCH_3), 1.57 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 1.28 (m, 10 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_5$), 0.88 (t, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

Einschub: Di-tert-Butylsuccinat (59)^[213]

95 g Succinylchlorid (0.613 mol) wurden tropfenweise zu einer unter Rückfluss kochenden Mischung aus 156 g Dimethylanilin (1.287 mol), 93 g *tert*-Butanol (1.257 mol) in 300 ml Diethylether gegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch für 2 h unter Rückfluss gekocht und dann durch Zugabe von 300 ml Wasser gequenchet. Die org. Phase wurde abgetrennt



und 2x mit 10%-iger H_2SO_4 und 1x mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Öl wurde mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt. Bei $T = 116\text{ °C}$ und $p = 16\text{ Torr}$ wurde **59** als farbloser, niedrig-schmelzender Feststoff erhalten.

Ausbeute: 21.5 g (93.5 mmol, 15%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 2.48$ (s, 4 H; CH_2), 1.44 (s, 18 H; CH_3).

4-Methyl(octyl)amino-DPP (**61**)^[112,243]

Unter N_2 Atmosphäre wurden 1.55 g (68 mmol) Na in 15.2 ml *tert*-Amylalkohol mit einer Spatelspitze wasserfreien FeCl_3 unter Rückfluss aufgelöst. Nachdem sich das Na vollständig gelöst hatte wurde die Lösung auf 90 °C abgekühlt und es wurden 5.0 g (21 mmol) **65** zugegeben und das Reaktionsgemisch wieder auf Rückfluss erhitzt. 2.36 g (4.09 mmol) Di-*tert*-Butylsuccinat **59**, gelöst in wenig *tert*-Amylalkohol, wurden tropfenweise mittels eines Spritzenvorschubes über 17 h zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und Methanol wurde zugegeben. 2.5 ml Ameisensäure wurde langsam zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Der Feststoff wurde in MeOH unter Rückfluss digeriert und abfiltriert. Diese Prozedur wurde wiederholt bis das Filtrat farblos war. **61** wurde als violetter Feststoff erhalten.

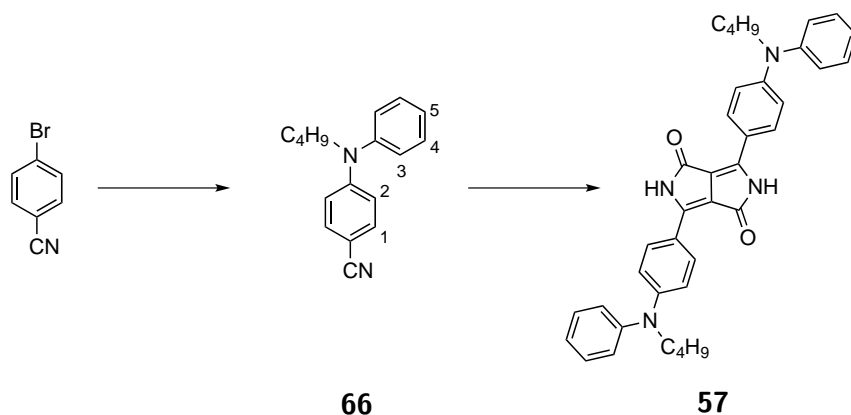
Ausbeute: 1.7 g (3.0 mmol, 30%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 100 °C): $\delta/\text{ppm} = 10.80$ (s, 2 H; NH), 8.31 (m, 4 H; AA'), 6.78 (m, 4 H; XX'), 3.42 (t, $^3\text{J} = 6.8\text{ Hz}$, 2 H; NCH_2), 3.01 (s, 3 H; NCH_3), 1.53 (m, 2 H; NCH_2CH_2), 1.27 (m, 10 H; $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_5$), 0.86 (t, $^3\text{J} = 6.8\text{ Hz}$, 3 H; $\text{N}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

5.3.4 4-Butyl(phenyl)amino-DPP (**57**)

4-Butyl(phenyl)amino-Benzonitril (**66**)^[215]

Unter N_2 Atmosphäre wurden 30.0 g (0.16 mol) 4-Brombenzonitril, 23.8 g (0.25 mol) *tert*-Butylat und 26.4 ml (0.16 mol) *N-n*-Butylanilin in 300 ml abs. Toluol gelöst und das Gemisch wurde 3x entgast (freeze-pump-thaw). 0.95 g (1.65 mmol, 1 mol-%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und 0.27 g (1.32 mmol, 0.8 mol-%) Tri-*tert*-Butylphosphin wurden dazugegeben und das



Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht gerührt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE, 50:1) lieferte **66** als ein farbloses Öl.

Ausbeute: 26.8 g (0.11 mol, 65%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.43 (m, 2 H; H-4), 7.38 (m, 2 H; H-1), 7.28 (m, 1 H; H-5), 7.18 (m, 2 H; H-3), 6.64 (m, 2 H; H-2), 3.68 (m, 2 H; NCH₂), 1.65 (m, 2 H; NCH₂CH₂), 1.36 (m, 2 H; N(CH₂)₂CH₂), 0.93 (t, ³J = 7.35 Hz, 3 H; N(CH₂)₃CH₃);

ESI-MS (Aceton): ber. für C₁₇H₁₉N₂ [M+H]⁺ 251.2; gef. 251.2;

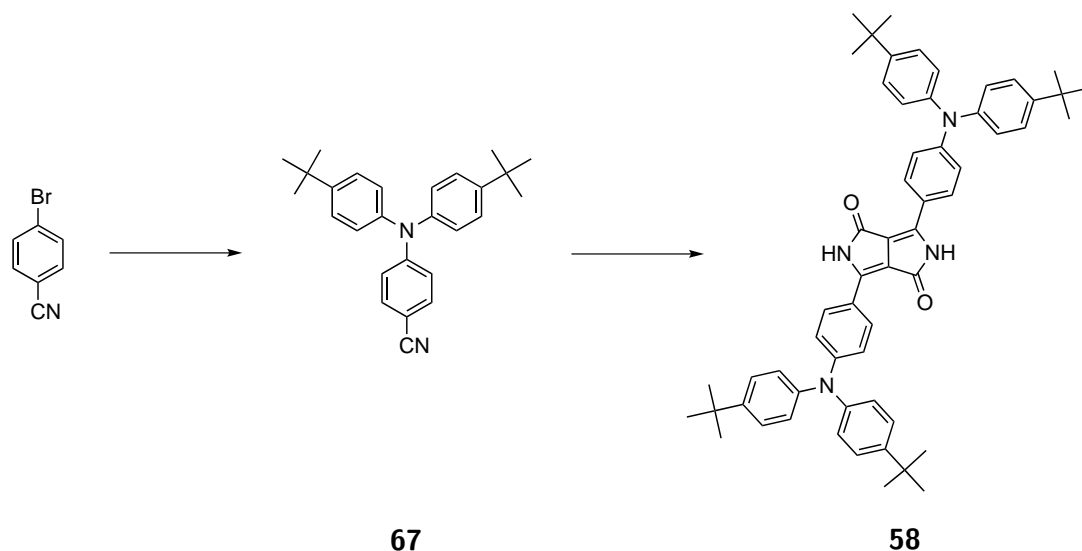
Elementaranalyse: ber. [%] für C₁₇H₁₈N₂ (M = 250.34 g/mol): C 81.56, H 7.25, N 11.19; gef.: C 80.53, H 7.15, N 11.77.

4-Butyl(phenyl)amino-DPP (**57**)

Unter N₂ Atmosphäre wurden 8.1 g (0.35 mol) Na in 80 ml *tert*-Amylalkohol mit einer Spatelspitze wasserfreien FeCl₃ unter Rückfluss aufgelöst. Nachdem sich das Na vollständig gelöst hatte wurde die Lösung auf 90 °C abgekühlt und es wurden 26.8 g (0.11 mmol) **66** zugegeben und das Reaktionsgemisch wieder auf Rückfluss erhitzt. 8.9 ml (53.5 mmol) Diethylsuccinat wurden tropfenweise mittels eines Spritzenvorschubes über 3 h zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und Methanol wurde zugegeben. 13.3 ml Ameisensäure wurde langsam zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Der Feststoff wurde in MeOH unter Rückfluss digeriert und abfiltriert. Diese Prozedur wurde wiederholt bis das Filtrat farblos war. **57** wurde als violetter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3.2 g (5.5 mmol, 5%)

ESI-MS (Aceton): ber. für C₃₈H₃₉N₄O₂ [M+H]⁺ 583.3; gef. 581.1.

5.3.5 4-Bis(*tert*-Butylphenyl)amino-DPP (**58**)4-Bis(*tert*-Butylphenyl)amino-Benzonitril (**67**)^[215]

Unter N₂ Atmosphäre wurden 13.3 g (73.2 mol) 4-Brombenzonitril, 10.2 g (106.6 mmol) Na-*tert*-Butylat und 20.0 g (71.1 mmol) Bis(4-*tert*-Butylphenyl)amin in 100 ml abs. Toluol gelöst und das Gemisch wurde 3x entgast (freeze-pump-thaw). 409 mg (711 μmol, 1 mol-%) Pd(dba)₂ und 115 mg (569 μmol, 0.8 mol-%) Tri-*tert*-Butylphosphin wurden dazugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:DCM, 3:1) lieferte **67** als einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 12.5 g (33 mmol, 45%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.38 (m, 2 H, ortho-CNH), 7.34 (m, 4 H, ortho-*tert*-BuH), 7.07 (m, 2 H, meta-CNH), 6.91 (m, 4 H, meta-*tert*-BuH), 1.32 (s, 18 H, *tert*-BuH);

ESI-MS (Aceton): ber. für C₂₇H₃₁N₂ [M+H]⁺ 383.3; gef. 383.2.

4-Bis(*tert*-Butylphenyl)amino-DPP (**58**)

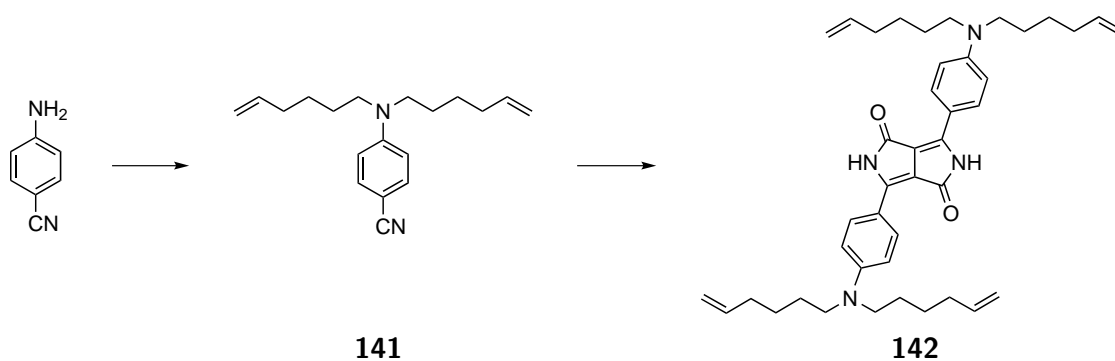
Unter N₂ Atmosphäre wurden 794 mg (35 mmol) Na in 7.8 ml *tert*-Amylalkohol mit einer Spatelspitze wasserfreien FeCl₃ unter Rückfluss aufgelöst. Nachdem sich das Na vollständig gelöst hatte wurde die Lösung auf 90 °C abgekühlt und es wurden 4.0 g (10 mmol) **67** zugegeben und das Reaktionsgemisch wieder auf Rückfluss erhitzt. 1.20 g (5 mmol) Di-*tert*-Butylsuccinat **59**, gelöst in 2 ml *tert*-Amylalkohol, wurden tropfenweise mittels eines

Spritzenvorschubes über 17 h zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und Methanol wurde zugegeben. 1.3 ml Ameisensäure wurden langsam zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Der Feststoff wurde in MeOH unter Rückfluss digeriert und abfiltriert. Diese Prozedur wurde wiederholt bis das Filtrat farblos war. **58** wurde als violetter Feststoff erhalten.

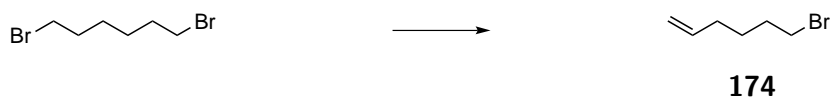
Ausbeute: 2.6 g (4.8 mmol, 58%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 100 °C): δ /ppm = 7.92 (b, 4 H, AA'), 7.62 (s, 2 H, NH), 7.31 (b, 8 H, NPhH), 7.07 (b, 8 H, NPhH), 6.95 (b, 4 H, XX'), 1.31 (s, 36 H, *tert*-BuH).

5.3.6 4-Dihexenylamino-DPP (142)



Einschub: 6-Bromhex-1-en (174)^[244]



150.0 g (0.615 mol) 1,6-Dibromhexan wurden unter Rühren auf Rückfluss (ca. 190 °C) erhitzt. 110.2 g (0.615 mol) Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT, höchst kanzerogen!) wurden langsam über einen Tropftrichter zugegeben (ca. 1 Tropfen pro Sekunde). Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch noch für weitere 15 min unter Rühren auf ca. 205 °C erhitzt. Destillation im Vakuum über eine 10 cm Vigreux-Kolonne (Sdp. = 50 °C, p = 20 torr) lieferte **174** als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 43 g (0,264 mol, 43%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 5.79 (m, 1 H; CH₂CHCH₂), 5.02 (m, ³J = 17.2 Hz, 1 H; H_{trans}), 4.97 (m, ³J = 10.3 Hz, 1 H; H_{cis}), 3.41 (t, ³J = 6.8 Hz, 2 H; BrCH₂), 2.08 (m, 2 H; Br(CH₂)₃CH₂), 1.87 (m, 2 H; BrCH₂CH₂), 1.54 (m, 2 H; Br(CH₂)₂CH₂).

4-Dihexenylamino-Benzonitril (141)^[227]

Unter N₂ Atmosphäre wurden 5.6 g (47.5 mmol) 4-Aminobenzonitril in 200 ml trockenem THF mit 1.8 g (75 mmol) Natriumhydrid (60% in Weißöl, 3 g) versetzt und für 40 min gerührt. Über 10 min wurden 10 g (61.7 mmol) 6-Bromhex-1-en **174** unter Rühren zuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 17 h gerührt bis alles **174** abreagiert hatte (DC Kontrolle). Es wurden weitere 1.8 g (75 mmol) Natriumhydrid (60% in Weißöl, 3 g) zugegeben und nach 60 min Rühren weitere 10 g (61.7 mmol) 6-Bromhex-1-en **174** über 30 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 4 h bis zum vollständigen Umsatz gerührt (DC Kontrolle). Anschließend wurde die Reaktion mit MeOH und H₂O gequenchet. Das Produkt wurde mit EE (250, 150, 100 ml) aus der wässrigen Phase extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mehrfach mit H₂O und ges. NaCl Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das vom Lösungsmittel befreite Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE:DCM, 1:1) aufgereinigt. Man erhält **141** als fahlgelbes Öl.

Ausbeute: 11.56 g (40.87 mmol, 86%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.43 (d, ³J = 9 Hz, 2 H; o-H), 6.60 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H; m-H), 5.79 (m, 2 H; CHCH₂), 5.00 (m, 4 H; CHCH₂), 3.30 (m, 4 H; NCH₂), 2.10 (q, ³J = 7.0 Hz, 4 H; CH₂CHCH₂), 1.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂), 1.43 (m, 4 H; CH₂CH₂CHCH₂).

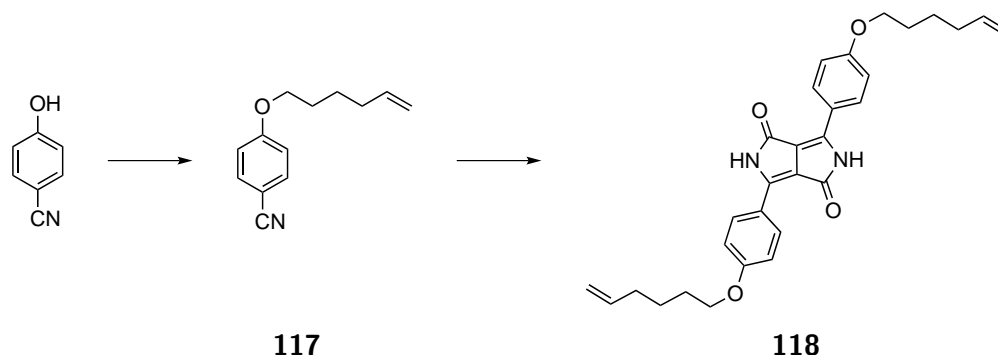
4-Dihexenylamino-DPP (142)

Unter N₂ Atmosphäre wurden 3.1 g (135.5 mmol) Na in 30.5 ml *tert*-Amylalkohol mit einer Spatelspitze wasserfreien FeCl₃ unter Rückfluss aufgelöst. Nachdem sich das Na vollständig gelöst hatte wurde die Lösung auf 90 °C abgekühlt und es wurden 11.6 g (41.1 mmol) **141** zugegeben und das Reaktionsgemisch wieder zum Rückfluss erhitzt. 4.7 g (20.5 mmol) Di-*tert*-Butylsuccinat **59**, gelöst in wenig *tert*-Amylalkohol, wurden tropfenweise mittels eines Spritzenvorschubes über 5 h zugegeben und das Gemisch weitere 10 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und Methanol wurde zugegeben. 5.1 ml Ameisensäure wurden langsam zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Der Feststoff wurde in MeOH unter Rückfluss digeriert und abfiltriert. Diese Prozedur wurde wiederholt bis das Filtrat farblos war. **142** wurde als violetter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 8.90 g (13.77 mmol, 67%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm = 10.79 (s, 2 H; NH), 8.29 (d, ³J = 8.4 Hz, 4 H; o-H), 6.74 (d, ³J = 8.4 Hz, 4 H; m-H), 5.81 (m, 4 H; CHCH₂), 5.00 (m, 8 H; CHCH₂), 3.37 (m, 8 H; NCH₂), 2.08 (q, ³J = 7.0 Hz, 8 H; CH₂CHCH₂), 1.55 (m, 8 H; NCH₂CH₂), 1.42 (m, 8 H; CH₂CH₂CHCH₂).

5.3.7 4-Hexenyloxy-DPP (118)



4-Hexenyloxy-Benzonitril (117)

15.35 g (129 mmol) 4-Hydroxybenzonitril, 25.0 g (153 mmol) 6-Bromhex-1-en **174**, 98.3 g (711 mmol) K_2CO_3 und wurden in 750 ml Aceton für 22 h zum Rückfluss erhitzt. Das K_2CO_3 wurde abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt, in Et_2O aufgenommen und je 2x mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. **117** wurde als gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 25.9 g (129 mmol, $\approx 100\%$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 7.53$ (m, 2 H; AA'), 6.90 (m, 2 H; XX'), 5.78 (m, 1 H; $O(CH_2)_4CHCH_2$), 5.0 (m, 2 H; H_{trans} , H_{cis}), 3.98 (t, 2 H; OCH_2), 2.10 (m, 2 H; $O(CH_2)_3CH_2$) 1.79 (m, 2 H; OCH_2CH_2), 1.55 (m, 2 H; $O(CH_2)_2CH_2$).

4-Hexenyloxy-DPP (118)

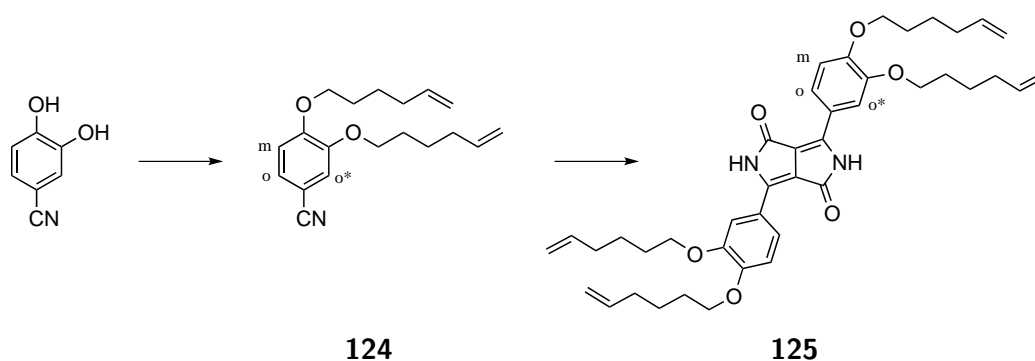
Unter N_2 Atmosphäre wurden 9.80 g (426 mmol) Na in 96 ml *tert*-Amylalkohol mit einer Spatelspitze wasserfreien $FeCl_3$ unter Rückfluss aufgelöst. Nachdem sich das Na vollständig gelöst hatte wurde die Lösung auf 90 °C abgekühlt und es wurden 25.9 g (129 mmol) **117** zugegeben und das Reaktionsgemisch wieder auf Rückfluss erhitzt. 10.8 ml (65 mmol) Diethylsuccinat wurden tropfenweise mittels eines Spritzenvorschubes über 5 h zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und Methanol wurde zugegeben. 16 ml Ameisensäure wurden langsam zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Der Feststoff wurde in MeOH unter Rückfluss digeriert und abfiltriert. Diese Prozedur wurde wiederholt bis das Filtrat farblos war. Der Feststoff wurde dann in Aceton unter Rückfluss digeriert und abfiltriert. Diese Prozedur wurde wiederholt bis das

Filtrat farblos war. **118** wurde als roter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 14.5 g (30 mmol, 46%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm = 11.24 (s, 2 H; NH), 8.45 (m, 4 H; AA'), 7.10 (m, 4 H; XX'), 5.83 (m, 2 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CHCH}_2$), 5.04 (d, ^3J = 17.2 Hz, 4 H; H_{trans}), 4.97 (d, ^3J = 10.3 Hz, 4 H; H_{cis}), 4.09 (t, ^3J = 6.5 Hz, 4 H; OCH_2), 2.10 (m, 4 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 1.75 (m, 4 H; OCH_2CH_2), 1.51 (m, 4 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$).

5.3.8 3,4-Dihexenyloxy-DPP (125)



3,4-Dihexenyloxy-Benzonitril (124)

5.18 g (38.3 mmol) 3,4-Dihydroxybenzonitril, 25.0 g (153.5 mmol) 6-Bromhex-1-en **174**, 42.4 g (306.7 mmol) K_2CO_3 und 11.5 g (76.7 mmol) NaI wurden in 200 ml Aceton über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das K_2CO_3 wurde abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt, in DCM aufgenommen und je 2x mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde bis zur Gewichtskonstanz bei 100 °C unter Vakuum gehalten und dann abgekühlt. Nach einiger Zeit verfestigte sich das Produkt. **124** wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 9.6 g (32.1 mmol, 84%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.23 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1 H; o-H), 7.07 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H; o*-H), 6.86 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H; m-H), 5.82 (m, 2 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CHCH}_2$), 5.03 (m, ^3J = 17.2 Hz, 2 H; H_{trans}), 4.97 (m, ^3J = 10.3 Hz, 2 H; H_{cis}), 4.04 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2 H; OCH_2), 3.99 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2 H; OCH_2), 2.13 (m, 4 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 1.85 (m, 4 H; OCH_2CH_2), 1.58 (m, 4 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$);

Elementaranalyse: ber. [%] für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (M = 299.41 g/mol): C 76.22, H 8.42, N 4.68; gef.: C 76.07, H 8.49, N 4.76.

3,4-Dihexenyloxy-DPP (125)

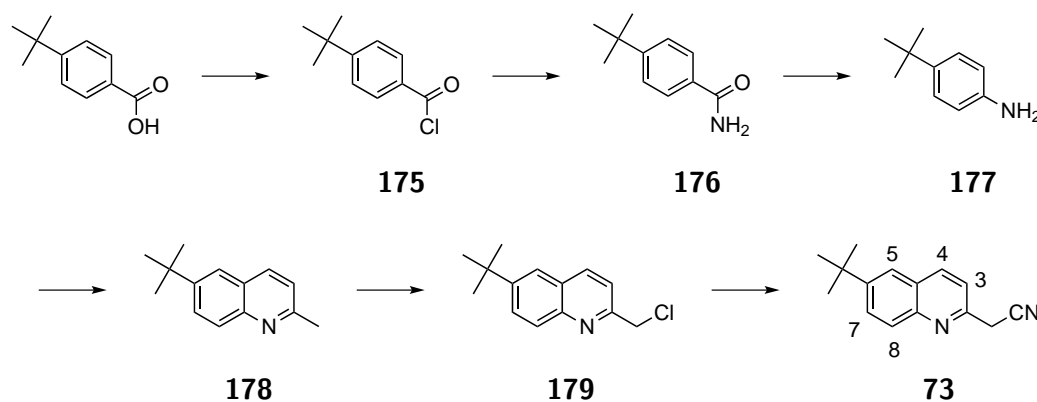
Unter N₂ Atmosphäre wurden 2.41 g (104.7 mmol) Na in 23.6 ml *tert*-Amylalkohol mit einer Spatelspitze wasserfreien FeCl₃ unter Rückfluss aufgelöst. Nachdem sich das Na vollständig gelöst hatte wurde die Lösung auf 90 °C abgekühlt und es wurden 9.5 g (31.7 mmol) **124** zugegeben und das Reaktionsgemisch wieder auf Rückfluss erhitzt. 2.64 ml (15.8 mmol) Diethylsuccinat wurden tropfenweise mittels eines Spritzenvorschubes über 5 h zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und Methanol wurde zugegeben. 4 ml Ameisensäure wurden langsam zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Der Feststoff wurde in MeOH unter Rückfluss digeriert und abfiltriert. Diese Prozedur wurde wiederholt bis das Filtrat farblos war. Der Feststoff wurde dann in Aceton unter Rückfluss digeriert und abfiltriert. Diese Prozedur wurde wiederholt bis das Filtrat farblos war. **125** wurde als roter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 6.4 g (9.4 mmol, 59%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm = 11.18 (s, 2 H; NH), 8.18 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H; o*-H), 8.11 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H; o-H), 7.13 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H; m-H), 5.83 (m, 4 H; O(CH₂)₄CHCH₂), 5.03 (d, ³J = 17.2 Hz, 4 H; H_{trans}), 4.97 (d, ³J = 10.3 Hz, 4 H; H_{cis}), 4.08 (m, 8 H; OCH₂), 2.10 (m, 8 H; O(CH₂)₃CH₂), 1.75 (m, 8 H; OCH₂CH₂), 1.54 (m, 8 H; O(CH₂)₂CH₂);

ESI-MS: ber. für C₄₂H₅₃N₂O₆ [M+H]⁺ 681.4; gef. 681.3;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₄₂H₅₂N₂O₆ (M = 680.87 g/mol): C 74.09, H 7.70, N 4.11; gef.: C 73.29, H 7.62, N 4.33.

5.4 Heteroarylacetonitrile (HAAs)**5.4.1 2-(6-*tert*-Butylchinolin-2-yl)-acetonitril (73)**

4-*tert*-Butylbenzoesäurechlorid (175)^[212]

512 g (2.87 mol) *tert*-Butylbenzoesäure wurden in 600 ml Thionylchlorid zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung (ca. 2.5 h) wurde das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand am Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Ausbeute: 559 g (2.8 mol, 99%).

4-*tert*-Butylbenzamid (176)^[212]

559 g (2.8 mol) **175** wurden unter starkem Rühren (KPG) zu einem Gemisch aus 2.2 l konz. Ammoniaklösung in 1 kg Eis getropft, wobei sofort ein weißer Feststoff ausfiel. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch über Nacht stehen gelassen. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen, ausgepresst und an Luft getrocknet.

Ausbeute: 503 g (2.8 mol, ≈ 100%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.75 (m, 2 H; AA'), 7.45 (m, 2 H; XX'), 6.0 (b, 2 H; NH₂), 1.32 (s, 9 H; *tert*-BuH).

4-*tert*-Butylanilin (177)^[212]

808 g (20.2 mol) NaOH wurden in 4 l Wasser gelöst und in einem Eiswasserbad auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren (KPG) wurden 180 ml (3.5 mol) Brom langsam zugetropft. 503 g (2.84 mol) **176** wurden in kleinen Portionen so zugegeben, dass sich das Reaktionsgemisch nicht über 20 °C erwärmte. Das Kältebad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. 63 g (0.5 mol) Na₂SO₃ wurden zugegeben und nach kurzem Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit konz. Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Es wurde für 1 h gerührt und anschließend mit NaOH wieder ein basischer pH Wert eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Destillation im Vakuum (Sdp. = 91 °C, p = 3.1 mbar) lieferte **177** als gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: 156 g (1.05 mol, 37%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.20 (m, 2 H; AA'), 6.66 (m, 2 H; XX'), 3.59 (s, 2 H; NH₂), 1.30 (s, 9 H; *tert*-BuH).

6-*tert*-Butylchinaldin (178)^[212]

210 g (1.41 mol) **177** wurden in 675 ml 6 M HCl zum Rückfluss erhitzt. 108.6 g (1.55 mol) Crotonaldehyd wurden über 1 h zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde 2 h zum Rückfluß erhitzt. Zu der noch heißen Lösung wurden 193 g (1.41 mol) ZnCl₂ zugegeben,

wobei nach kurzer Zeit ein sirupartiger Feststoff ausfiel. Die überstehende wässrige Phase wurde abdekantiert und der Rückstand in *iso*-Propanol zum Rückfluss erhitzt, wobei nach einiger Zeit weiße Kristalle ausfielen. Es wurde auf -70 °C abgekühlt und mit Petrolether überschichtet. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und an Luft getrocknet. Durch Einengen der Mutterlauge und erneutes Abkühlen konnte weiterer Zinkkomplex gewonnen werden (231 g insgesamt). Der Zinkkomplex wurde zu 700 ml Wasser und 300 ml konz. Ammoniaklösung gegeben und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es wurde ein gelbes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung umgesetzt werden konnte.

Ausbeute: 146.3 g (732 mmol, 52%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.02 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H; H-8), 8.0 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H; H-4), 7.78 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H; H-7), 7.72 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H; H-5), 7.25 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H; H-3), 2.74 (s, 3 H; CH₃), 1.41 (s, 9 H; *tert*-BuH).

2-Chlormethyl-6-*tert*-butyl-chinolin (179)^[212]

79.5 g (398.9 mmol) **178** wurden in 200 ml Chloroform vorgelegt und im Eisbad auf ca. -15 °C gekühlt. 33.4 g (143.6 mmol) Trichlor-*iso*-cyanursäure wurden so in kleinen Portionen zugegeben, dass die Temperatur nicht über -5 °C anstieg. Nach vollständiger Zugabe wurde 20 min bei RT gerührt. Die entstandene Cyanursäure wurde über Kieselgur abfiltriert und das Kieselgur mit Chloroform gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **179** als gelbliches Öl.

Ausbeute: 54.1 g (231 mmol, 58%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.16 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H; H-4), 8.01 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H; H-8), 7.84 (dd, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H; H-7), 7.72 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H; H-5), 7.57 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H; H-3), 4.82 (s, 2 H; CH₂Cl), 1.41 (s, 9 H; *tert*-BuH).

2-(6-*tert*-Butylchinolin-2-yl)-acetonitril (73)^[212]

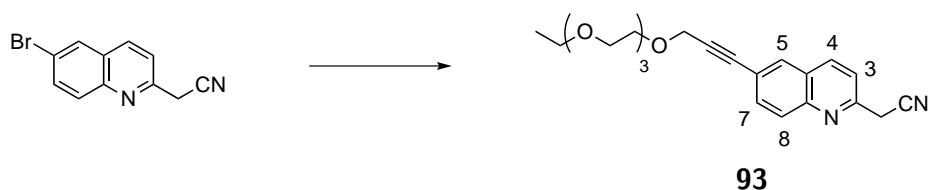
4.0 g (81.9 mmol) feingepulvertes Natriumcyanid und eine Spatelspitze Natriumiodid wurden in 45 ml DMF vorgelegt. 8.2 g (35.1 mmol) **179** wurden in 15 ml DMF gelöst und auf einmal zugegeben. Es wurde 1 h bei Raumtemperatur und 2 h bei 60 °C gerührt und anschließend das DMF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde viele Male mit Petrolether extrahiert und über eine Fritte mit Kieselgur filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene hellbraune Feststoff wurde aus Petrolether

umkristallisiert und mit kaltem Petrolether gewaschen.

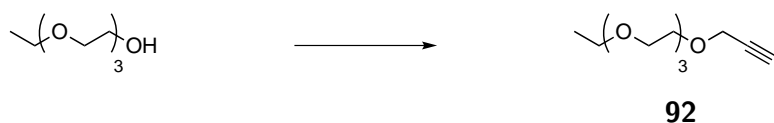
Ausbeute: 2.32 g (10.3 mmol, 29%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.17 (d, 3J = 8.4 Hz, 1 H; H-4), 7.98 (d, 3J = 8.8 Hz, 1 H; H-8), 7.83 (dd, 3J = 8.8 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1 H; H-7), 7.73 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H; H-5), 7.50 (d, 3J = 8.4 Hz, 1 H; H-3), 4.09 (s, 2 H; CH_2), 1.41 (s, 9 H; *tert*-BuH).

5.4.2 HAA 93



Einschub: 3,6,9,12-Tetraoxapentadec-14-in (92)^[245]



Unter N_2 Atmosphäre wurden 5.0 g (28.05 mmol) 2-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)ethanol in 62 ml abs. THF vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 821 mg (34.23 mmol) Natriumhydrid (60% in Weißöl, 1.37 g) zugegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurden 3.35 ml (31.14 mmol) einer Lösung von Propargylbromid in Toluol (80 Gew.-%) tropfenweise zugegeben (bei 0 °C). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:DCM:EtOH, 3:6:0.5) lieferte **92** als schwach gelbes Öl.

Ausbeute: 4.1 g (19.0 mmol, 68%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 4.20 (d, 4J = 2.4 Hz, 2 H; CH_2CCH), 3.71-3.57 (m, 12 H; $(\text{O}(\text{CH}_2)_2)_3$), 3.52 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H; OCH_2CH_3), 2.42 (t, 4J = 2.4 Hz, 1 H; CH_2CCH), 1.21 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H; OCH_2CH_3).

2-(6-(3,6,9,12-Tetraoxapentadec-14-in-15-yl)chinolin-2-yl)acetonitril (93)^[98]

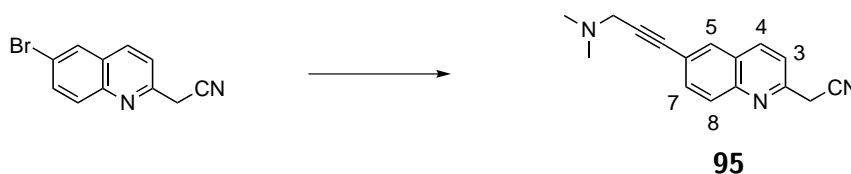
Unter N_2 Atmosphäre wurden 800 mg (3.24 mmol) 6-Bromchinolinacetonitril **90** und 36.2 mg (190 μmol) Kupfer(I)-iodid vorgelegt. Es wurden 875.2 mg (4.05 mmol) **92**, 33.6 ml

Triethylamin und 33.6 ml abs. Toluol zugegeben und die Lösung dreimal entgast (freeze-pump-thaw). Zuletzt wurden 136.5 mg (190 μ mol) Bis(triphenylphosphin)palladium-(II)-dichlorid zugegeben und die Lösung bei 60 °C über Nacht gerührt. Das Toluol wurde am Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung (DCM:MeOH, 20:1) lieferte **93** als gelb-braunes Öl.

Ausbeute: 866 mg (2.26 mmol, 70%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.22 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H; H-4), 8.06 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H; H-8), 7.97 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1 H; H-5), 7.77 (dd, ^3J = 8.8 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1 H; H-7), 7.59 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H; H-3), 4.48 (s, 2 H; OCH_2CC), 4.19 (s, 2 H; CH_2CN), 3.83-3.56 (m, 12 H; $(\text{O}(\text{CH}_2)_2)_3$), 3.52 (q, ^3J = 7.0 Hz, 2 H; OCH_2CH_3), 1.20 (t, ^3J = 7.0 Hz, 3 H; OCH_2CH_3).

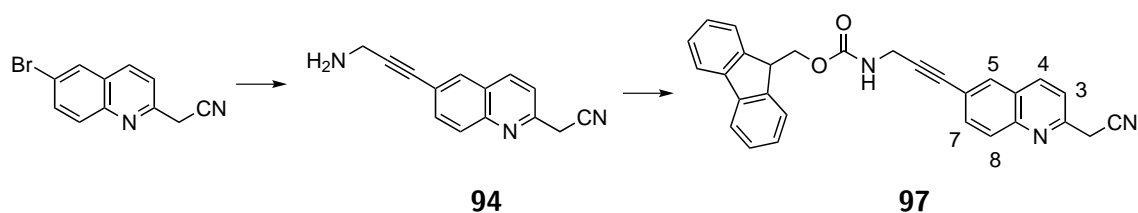
5.4.3 2-(6-(3-(Dimethylamino)prop-1-in-1-yl)chinolin-2-yl)acetonitril (**95**)



Unter N_2 Atmosphäre wurden 1.0 g (4.05 mmol) 6-Bromchinolinacetonitril **90** und 46 mg (243 μ mol) Kupfer-(I)-iodid vorgelegt. Es wurden 545 μ l (5.06 mmol) *N,N*-Dimethylprop-2-in-1-amin, 41.6 ml Triethylamin und 41.6 ml abs. Toluol zugegeben und die Lösung dreimal entgast (freeze-pump-thaw). Zuletzt wurden 170 mg (243 μ mol) Bis(triphenylphosphin)palladium-(II)-dichlorid zugegeben und die Lösung bei 60 °C für 2 h gerührt. Das Toluol wurde am Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung (DCM:MeOH, 10:1) lieferte **95** als zähen, gelb-braunen Feststoff.

Ausbeute: 627 mg (2.51 mmol, 62%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.16 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H; H-4), 7.98 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H; H-8), 7.94 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1 H; H-5), 7.75 (dd, ^3J = 8.8 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1 H; H-7), 7.53 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H; H-3), 4.11 (s, 2 H; CH_2CN), 3.58 (s, 2 H; NCH_2CC), 2.46 (s, 6 H; NCH_3).



5.4.4 HAA 97

2-(6-(3-Aminoprop-1-in-1-yl)chinolin-2-yl)acetonitril (**94**)

Unter N₂ Atmosphäre wurden 1.5 g (6.07 mmol) 6-Bromchinolinacetonitril **90** und 69 mg (364 μmol) Kupfer-(I)-iodid vorgelegt. Es wurden 0.486 ml (7.59 mmol) Prop-2-in-1-amin, 62.4 ml Triethylamin und 62.4 ml abs. Toluol zugegeben und die Lösung dreimal entgast (freeze-pump-thaw). Zuletzt wurden 256 mg (364 μmol) Bis(triphenylphosphin)palladium-(II)-dichlorid zugegeben und die Lösung bei 60 °C über Nacht gerührt. Das Toluol wurde am Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung (DCM:MeOH, 10:1) lieferte **94** als einen grün-braunen Feststoff.

Ausbeute: 580 mg (2.62 mmol, 43%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.15 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H; H-4), 7.97 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H; H-8), 7.90 (d, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H; H-5), 7.72 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H; H-7), 7.53 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H; H-3), 4.10 (s, 2 H; CH₂CN), 3.71 (s, 2 H; H₂NCH₂).

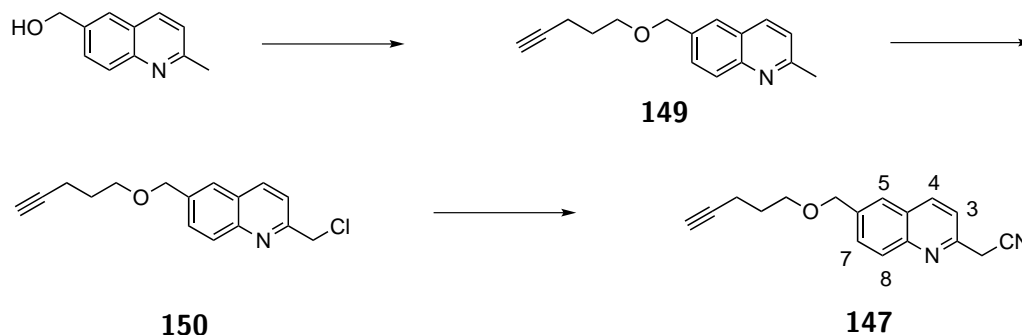
HAA 97

213 mg (0.963 mmol) **94** wurden unter N₂ Atmosphäre in 7 ml abs. Pyridin vorgelegt. 0.997 mg (3.852 mmol) Fluorenylmethoxycarbonylchlorid (Fmoc-Cl) wurden zugegeben und die Reaktionslösung für 3 h bei RT gerührt. Es wurden 3 ml MeOH zugegeben und weitere 10 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (DCM:EE, 10:1) lieferte **97** als einen gelb-braunen Feststoff.

Ausbeute: 142 mg (320 μmol, 33%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.20 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H; H-4), 8.04 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H; H-8), 7.94 (s, 1 H; H-5), 7.77 (m, 2 H; Fluorenyl-H), 7.72 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H; H-7), 7.61 (m, 2 H; Fluorenyl-H), 7.58 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H; H-3), 7.40 (m, 2 H; Fluorenyl-H), 7.32 (m, 2 H; Fluorenyl-H), 5.06 (s, 1 H; OCONH), 4.48 (d, ³J = 6.9 Hz, 2 H; NHCOOCH₂), 4.32-4.22 (m, 3 H; 2 H OCOHNCH₂, 1 H OCH₂CH-Fluorenyl), 4.17 (s, 2 H; CH₂CN).

5.4.5 2-(6-((Pent-4-in-1-yloxy)methyl)chinolin-2-yl)acetonitril (147)

6-((Pent-4-in-1-yloxy)methyl)chinaldin (149)^[138]

5.0 g (28.87 mmol) (2-Methylchinolin-6-yl)methanol wurden in 400 ml abs. DMF unter N₂ Atmosphäre auf 0 °C gekühlt. 2.40 g (100 mmol) Natriumhydrid (60% in Weißöl, 4.01 g) wurden dazu gegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei RT gerührt. Dann wurden 12.08 g (117.8 mmol) 5-Chlorpent-1-in zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Es wurden 400 ml Wasser vorsichtig zugegeben und das Gemisch mehrfach mit DCM extrahiert. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE, 3:1) lieferte **149** als farbloses Öl.

Ausbeute: 6.1 g (25.5 mmol, 88%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.02 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H; H-8), 8.00 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H; H-4), 7.71 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H; H-5), 7.64 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H; H-7), 7.27 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H; H-3), 4.67 (s, 2 H; HCC(CH₂)₃OCH₂), 3.63 (t, ³J = 6.2 Hz, 2 H; HCC(CH₂)₂CH₂O), 2.73 (s, 3 H; CH₃), 2.34 (dt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 2 H; HCCCH₂), 1.93 (t, ⁴J = 2.6 Hz, 1 H; HCC(CH₂)₃O), 1.86 (tt, ³J = 7.1 Hz, ³J = 6.2 Hz, 2 H; HCCCH₂CH₂CH₂O).

2-(Chlormethyl)-6-((pent-4-in-1-yloxy)methyl)chinolin (150)^[138]

5.8 g (24.24 mmol) **149** wurden in 50 ml Chloroform vorgelegt und im Eisbad auf etwa -15 °C gekühlt. 2.03 g (8.73 mmol) Trichlor-*iso*-cyanursäure wurden so in kleinen Portionen zugegeben, dass die Temperatur nicht über 0 °C anstieg. Nach vollständiger Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt. Die entstandene Cyanursäure wurde über Kieselgur abfiltriert und das Kieselgur mit Chloroform gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. **150** wurde als gelbes

Öl erhalten.

Ausbeute: 5.36 g (19.6 mmol, 81%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.18 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H; H-4), 8.04 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H; H-8), 7.77 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H; H-5), 7.70 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H; H-7), 7.60 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H; H-3), 4.83 (s, 2 H; CH₂Cl), 4.70 (s, 2 H; HCC(CH₂)₃OCH₂), 3.65 (t, ³J = 6.2 Hz, 2 H; HCC(CH₂)₂CH₂O), 2.36 (dt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 2 H; HCCCCH₂), 1.94 (t, ⁴J = 2.6 Hz, 1 H; HCC(CH₂)₃O), 1.87 (tt, ³J = 7.1 Hz, ³J = 6.2 Hz, 2 H; HCCCH₂CH₂CH₂O).

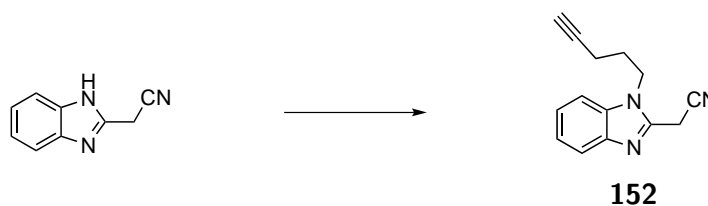
2-(6-((Pent-4-in-1-yloxy)methyl)chinolin-2-yl)acetonitril (147)^[138]

1.37 g (27.94 mmol) feingepulvertes Natriumcyanid und eine Spatelspitze Natriumiodid wurden in 150 ml DMF vorgelegt. 5.1 g (18.63 mmol) **150** wurden zugegeben. Es wurde 2 h bei 60 °C gerührt und anschließend das DMF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen EE und Wasser partitioniert. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene braune Öl wurde säulenchromatographisch (PE:EE, 2:1) aufgereinigt. **147** wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.57 g (9.72 mmol, 51%)

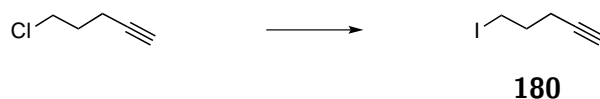
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.20 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H; H-4), 8.03 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H; H-8), 7.79 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H; H-5), 7.72 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H; H-7), 7.53 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H; H-3), 4.70 (s, 2 H; HCC(CH₂)₃OCH₂), 4.11 (s, 2 H; CH₂CN), 3.66 (t, ³J = 6.2 Hz, 2 H; HCC(CH₂)₂CH₂O), 2.36 (dt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 2 H; HCCCCH₂), 1.94 (t, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H; HCC(CH₂)₃O), 1.87 (tt, ³J = 7.1 Hz, ³J = 6.2 Hz, 2 H; HCCCH₂CH₂CH₂O).

5.4.6 2-(1-(Pent-4-in-1-yl)benzimidazol-2-yl)acetonitril (152)



Einschub: 5-Iodpent-1-in (180)^[246]

10.4 ml (97.5 mmol) 5-Chlorpent-1-in und 71.0 g (473.7 mmol) Natriumiodid wurden in 150 ml Aceton vorgelegt und 21 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtempe-



ratur wurde die Reaktionslösung abfiltriert und das Filtrat mit 100 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (4x 100 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. **180** wurde als gelbe, klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 15.51 g (79.94 mmol, 82%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 3.30 (t, ³J = 6.8 Hz, 2 H; ICH₂), 2.33 (dt, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 2 H; I(CH₂)₂CH₂), 2.00 (qui, ³J = 6.8 Hz, 2 H; ICH₂CH₂), 1.99 (t, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H; CH₂CCH).

2-(1-(Pent-4-in-1-yl)benzimidazol-2-yl)acetonitril (**152**)^[228,247]

0.50 g (3.18 mmol) 2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-yl)acetonitril und 1.23 g (6.36 mmol) **180** wurden innerhalb von 40 min auf 125 °C erhitzt. Nach Zugabe von 0.5 ml abs. Ethanol wurde die Reaktionslösung zum Rückfluss erhitzt. Nach 1 h wurden 0.4 ml abs. Ethanol zugegeben und für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Chloroform) gereinigt. **152** wurde als farbloser, nadelförmiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.15 g (0.69 mmol, 22%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.77 (m, 1 H; Benzimidazol), 7.43 (m, 1 H; Benzimidazol), 7.32 (m, 2 H; Benzimidazol), 4.39 (t, ³J = 6.8 Hz, 2 H; NCH₂), 4.17 (s, 2 H; CH₂CN), 2.26 (dt, ³J = 6.8, ⁴J = 2.7 Hz, 2 H; N(CH₂)₂CH₂), 2.17 (t, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H; CH₂CCH), 2.11 (qui, ³J = 6.8 Hz, 2 H; NCH₂CH₂);

MALDI-MS: ber. für C₁₄H₁₄N₃ [M+H]⁺ 224.1; gef. 224.2;

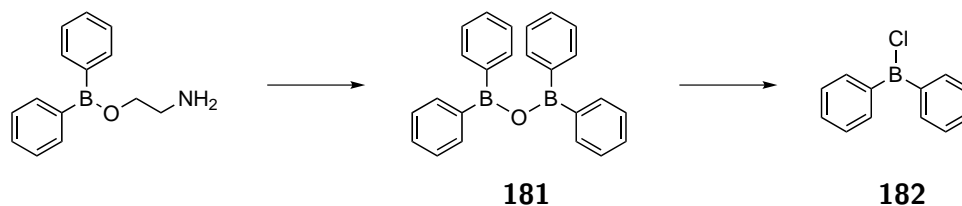
Elementaranalyse: ber. [%] für C₁₄H₁₃N₃ (M = 223.27 g/mol): C 75.31, H 5.87, N 18.82; gef.: C 75.10, H 6.06, N 18.61.

5.5 Komplexierungsreagenzien

5.5.1 Chlorodiphenylboran (**182**)

Tetraphenyldiboroxid (**181**)^[212]

25 g (111 mmol) Diphenylborsäureethanolaminester (Sigma-Aldrich) wurden in einem Gemisch aus 250 ml Methanol und 250 ml Aceton vorgelegt und bei Raumtemperatur trop-



fenweise mit konz. HCl auf einen pH-Wert von 1 angesäuert. Es wurde 1 h gerührt und anschließend 1 l Wasser zugegeben. Es wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die erhaltene Diphenylborsäure wurde am Vakuum bei 65 °C bis zur Gewichtskonstanz entwässert. **181** wurde als hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 18 g (52 mmol, 94%).

Chlorodiphenylboran (**182**)^[212]

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 15.5 g (44.9 mmol) **181** und 9.3 g (44.9 mmol) PCl_5 gut vermengt und für 30 min auf 165 °C erhitzt. Das entstandene POCl_3 wurde bei RT am Vakuum abdestilliert. Fraktionierte Destillation (Sdp. = 80 °C, p = 0.25 mbar) lieferte **182** als klare Flüssigkeit.

Ausbeute: 8.7 g (43.4 mmol, 48%)

$^{11}\text{B-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 63.01$ (s; BPh_2Cl).

5.5.2 Chlorodi-*n*-hexylboran (**100**)



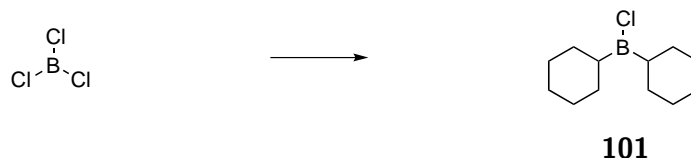
^[220,221] Unter Schutzgas wurden 3.73 ml (30 mmol) 1-Hexen und 30 ml (30 mmol) einer 1 M Lösung von BCl_3 in Heptan vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Es wurden 4.79 ml (30 mmol) Triethylsilan zugegeben und für 15 min unter Kühlung gerührt. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und nochmals für 15 min gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf -78 °C wurden 3.72 ml (30 mmol) 1-Hexen und 4.79 ml (30 mmol) Triethylsilan zugegeben und für 15 min unter Kühlung gerührt. Nach Erwärmen auf RT wurde die Lösung für 26 h gerührt. Anschließend wurden das Heptan, Triethylsilylchlorid und Nebenprodukte bei 60 °C am Vakuum entfernt. **100** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 4.01 g (19 mmol, 63%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 1.55\text{--}1.40$ (m, 4 H; BCH_2) , $1.39\text{--}1.19$ (m, 16 H; $\text{BCH}_2(\text{CH}_2)_4$), 0.88 (t, $^3J = 7$ Hz, 6 H; CH_3);

$^{11}\text{B-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 79.47$ (s; BHex_2Cl).

5.5.3 Chlorodi-*c*-hexylboran (101)



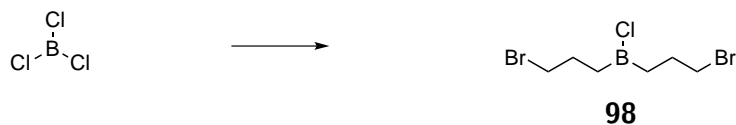
[220,221] Unter Schutzgas wurden 1.52 ml (15 mmol) Cyclohexen und 15 ml (15 mmol) einer 1 M Lösung von BCl_3 in Heptan vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Es wurden 2.39 ml (15 mmol) Triethylsilan zugegeben und für 15 min unter Kühlung gerührt. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und nochmals für 15 min gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf -78 °C wurden 1.52 ml (15 mmol) Cyclohexen und 2.39 ml (15 mmol) Triethylsilan zugegeben und für 15 min unter Kühlung gerührt. Nach Erwärmen auf RT wurde die Lösung für 18 h gerührt. Anschließend wurden das Heptan, Triethylsilylchlorid und Nebenprodukte bei 60 °C am Vakuum entfernt. **101** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 2.16 g (10.2 mmol, 68%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 1.79\text{--}1.63$ (m, 10 H; *c*-HexH) , $1.50\text{--}1.39$ (m, 2 H; *c*-HexH), $1.34\text{--}1.18$ (m, 10 H; *c*-HexH);

$^{11}\text{B-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 76.77$ (s; *B-c*-Hex $_2\text{Cl}$).

5.5.4 Chlorodi(brompropyl)boran (98)



[220] Unter Schutzgas wurden 3.60 ml (41 mmol) Allylbromid und 41 ml (41 mmol) einer 1 M Lösung von BCl_3 in Heptan vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Es wurden 6.62 ml (41 mmol) Triethylsilan zugegeben und für 15 min unter Kühlung gerührt. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und nochmals für 15 min gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf -78 °C wurden 3.60 ml (41 mmol) Allylbromid und 6.62 ml (41 mmol) Triethylsilan zugegeben und für 15 min unter Kühlung gerührt. Nach Erwärmen auf RT wurde die Lösung für 2 h gerührt. Anschließend wurden das Heptan, Triethylsilylchlorid und Nebenprodukte bei 60 °C

°C am Vakuum entfernt. **98** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 7.14 g (24.6 mmol, 60%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 3.45 (t, ³J = 7 Hz, 4 H; BrCH₂), 2.15 (qui, ³J = 7 Hz, 4 H; BrCH₂CH₂), 1.54 (t, ³J = 7 Hz, 4 H; BCH₂);

¹¹B-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 75.83 (s; B((CH₂)₃Br)₂Cl).

5.6 H-Pyrrolopyrrol-Cyanine (H-PPCys)

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

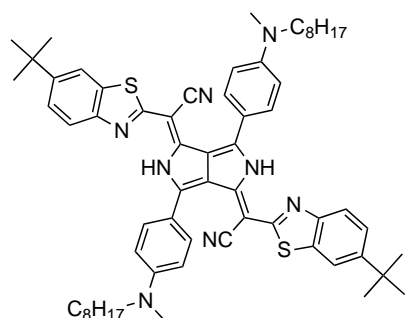
Unter Stickstoffatmosphäre werden ein Äquivalent DPP **12** und 2.5 Äquivalente Heteroarylacetonitril **13** in trockenem Toluol vorgelegt und zum Rückfluss erhitzt. 8 Äquivalente POCl₃ werden zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird per UV/Vis/NIR Spektroskopie und DC verfolgt. Zur Reaktionskontrolle wird eine Probe in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die Reaktion wird beendet sobald kein DPP mehr zu erkennen ist oder sich Zersetzungsprodukte bilden, welche als neue Banden im Elektronenspektrum zu erkennen sind. Das Lösungsmittel und überschüssiges POCl₃ werden abdestilliert. Das Rohprodukt wird in Methanol im Ultraschallbad suspendiert. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Der Feststoff wird erneut in Methanol im Ultraschallbad digeriert, abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Dieser Vorgang wird wiederholt bis das Filtrat klar ist. An dieser Stelle ist die Reinheit für die weiteren Komplektierungsreaktionen in den meisten Fällen ausreichend. Säulenchromatographische Reinigung (DCM bzw. Gemische mit PE, EE oder MeOH) der aufgearbeiteten Rohprodukte liefert analysenreine H-PPCys. In vielen Fällen ist die chromatographische Reinigung mit hohem Ausbeuteverlust aufgrund nicht ausreichender Löslichkeit der H-PPCys verbunden. Hier empfiehlt es sich nur geringe Mengen für analytische Zwecke mittels Säulenchromatographie aufzureinigen. In diesen Fällen wird die Ausbeute vor Chromatographie angegeben. Im Folgenden werden die Synthesen, eventuelle Abweichungen von der allgemeinen Arbeitsvorschrift und die Charakterisierung der einzelnen H-PPCys beschrieben.

5.6.1 Aminophenylsubstituierte H-PPCys

H-PPCy **74**

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (PE:DCM, 1:3) lieferte **74** als einen dunkelvioletten Feststoff.

Ausbeute (vor Chromatographie): 500 mg (502 mmol, 72%)

**74****Reaktionsansatz:**

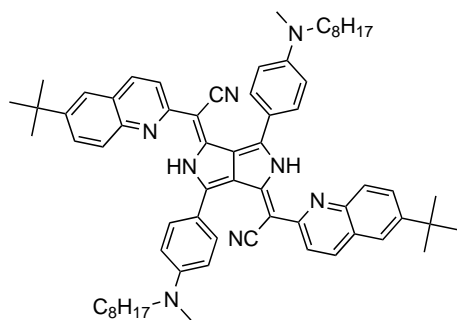
61 - DPP	400 mg	0.701 mmol	
72 - HAA	403.5 mg	1.75 mmol	
POCl ₃	859 mg	5.6 mmol	512 μ l
Toluol			80 ml

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ /ppm = 13.15 (s, 2 H; NH), 7.85–7.56 (b, 8 H; 4 H AA', 4 H Benzothiazol), 7.45 (b, 2 H; Benzothiazol), 6.82 (b, 4 H; XX'), 3.38 (b, 4 H; NCH₂), 3.04 (s, 6 H; NCH₃), 1.59 (b, 4 H; NCH₂CH₂), 1.35–1.18 (b, 38 H; 18 H *tert*-BuH, 20 H N(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.82 (b, 6 H; N(CH₂)₇CH₃);

UV/Vis/NIR (CH₂Cl₂): λ_{\max} /nm (ϵ) = 760 (120 000), 687 (38 000), 526 (42 000 M⁻¹cm⁻¹);

ESI-MS: ber. für C₆₂H₇₅N₈S₂ [M+H]⁺ 995.6; gef. 995.5;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₆₂H₇₄N₈S₂ (M = 995.43 g/mol): C 74.81, H 7.49, N 11.26, S 6.44; gef.: C 74.68, H 7.48, N 11.18, S 6.30.

H-PPCy 77**77****Reaktionsansatz:**

61 - DPP	220 mg	0.385 mmol	
73 - HAA	216 mg	0.964 mmol	
POCl ₃	473 mg	3.08 mmol	281 μ l
Toluol			44 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM:EE, 10:1) lieferte **77** als einen dunkelvioletten Feststoff.

Ausbeute (vor Chromatographie): 270 mg (275 μ mol, 71%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 100 °C): δ /ppm = 14.42 (s, 2 H; NH), 8.20–7.60 (b, 14 H; 4 H AA', 10 H Chinolin), 6.94 (b, 4 H; XX'), 3.49 (b, 4 H; NCH₂), 3.15 (b, 6 H; NCH₃), 1.74 (b, 4 H; NCH₂CH₂), 1.51–1.33 (m, 38 H; 18 H *tert*-BuH, 20 H N(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.94

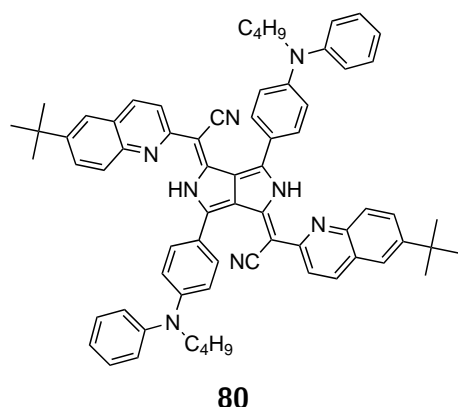
(b, 6 H; N(CH₂)₇CH₃);

UV/Vis/NIR (CH₂Cl₂): λ_{max}/nm (ε) = 754 (134 000), 682 (43 000), 510 (39 000 M⁻¹cm⁻¹);

ESI-MS: ber. für C₆₆H₇₉N₈ [M+H]⁺ 983.6; gef. 983.9;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₆₆H₇₈N₈ (M = 983.38 g/mol): C 80.61, H 7.99, N 11.39; gef.: C 79.82, H 8.22, N 11.07.

H-PPCy 80



Reaktionsansatz:

57 - DPP	529 mg	0.908 mmol	
73 - HAA	509 mg	2.269 mmol	
POCl ₃	1.113 g	7.26 mmol	660 μl
Toluol			70 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM:EE, 100:1) lieferte **80** als einen dunkelvioletten Feststoff.

Ausbeute (vor Chromatographie): 598 mg (601 μmol, 66%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 14.70 (s, 2 H; NH), 7.99 (m, 2 H; Chinolin), 7.77–7.57 (m, 12 H; 4 H AA', 8 H Chinolin), 7.40 (m, 4 H; NPhH), 7.26 (m, 4 H; NPhH), 7.19 (m, 2 H; NPhH), 6.97 (m, 4 H; XX'), 3.77 (t, ³J = 7.3 Hz, 4 H; NCH₂), 1.68 (qui, ³J = 7.3 Hz, 4 H; NCH₂CH₂), 1.36 (m, 22 H; 4 H N(CH₂)₂CH₂, 18 H *tert*-BuH), 0.91 (t, ³J = 7.3 Hz, 6 H; N(CH₂)₃CH₃);

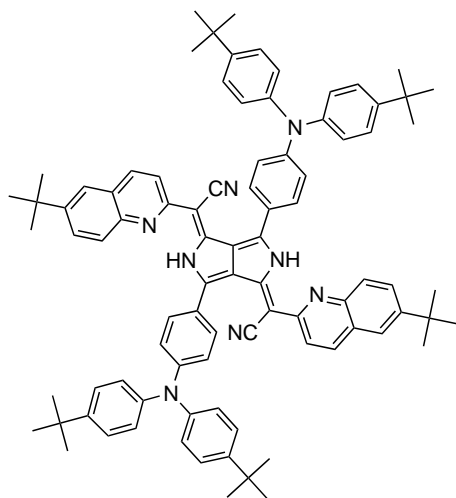
UV/Vis/NIR (CH₂Cl₂): λ_{max}/nm (ε) = 752 (141 000), 683 (49 000), 509 (42 000 M⁻¹cm⁻¹);

ESI-MS: ber. für C₆₈H₆₇N₈ [M+H]⁺ 995.6; gef. 995.8;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₆₈H₆₆N₈ (M = 995.31 g/mol): C 82.06, H 6.68, N 11.26; gef.: C 81.54, H 6.41, N 11.18.

H-PPCy 83

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM:EE, 100:1) lieferte **83** als einen dunkelvioletten Feststoff.

**83****Reaktionsansatz:**

58 - DPP	680 mg	0.803 mmol	
73 - HAA	450 mg	2.01 mmol	
POCl ₃	984 mg	6.42 mmol	586 μ l
Toluol			70 ml

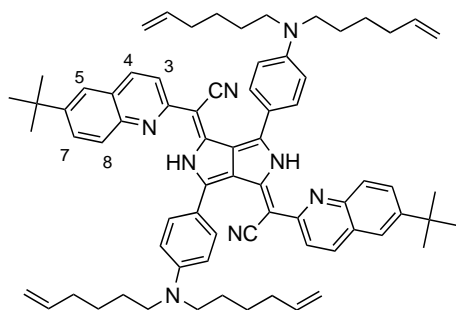
Ausbeute: 156 mg (124 μ mol, 15%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ /ppm = 14.30 (s, 2 H; NH), 7.99 (m, 2 H; Chinolin), 7.79–7.61 (m, 12 H; 4 H AA', 8 H Chinolin), 7.34 (m, 8 H; NPhH), 7.19 (m, 4 H; XX'), 7.15 (m, 8 H; NPhH), 1.41 (s, 18 H; *tert*-BuH), 1.35 (s, 36 H; NPh*tert*-BuH);

UV/Vis/NIR (CH₂Cl₂): λ_{\max} /nm (ϵ) = 754 (127 000), 683 (47 000), 531 (37 000 M⁻¹cm⁻¹);

ESI-MS: ber. für C₈₈H₉₁N₈ [M+H]⁺ 1259.7; gef. 1260.2;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₈₈H₉₀N₈ (M = 1259.71 g/mol): C 83.90, H 7.20, N 8.90; gef.: C 83.83, H 7.24, N 9.13.

H-PPCy 143**143****Reaktionsansatz:**

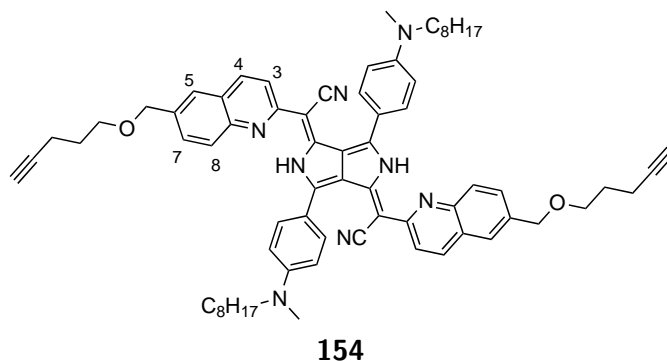
142 - DPP	2.7 g	4.2 mmol	
73 - HAA	2.3 g	10.4 mmol	
POCl ₃	5.04 g	33.2 mmol	3.0 ml
Toluol			270 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM:EE, 100:1) lieferte **143** als einen dunkelvioletten Feststoff.

Ausbeute: 2.38 g (2.25 mmol, 54%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 14.72 (s, 2 H; NH), 7.98 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H; H-4), 7.80-7.66 (m, 10 H; H-3, H-7, H-8, AA'), 7.61 (s, 2 H; H-5), 6.82 (d, ³J = 8.3 Hz, 4 H; XX'), 5.80 (m, 4 H; CHCH₂), 4.98 (m, 8 H; CHCH₂), 3.35 (m, 8 H; NCH₂), 2.09 (q, ³J = 7.0 Hz, 8 H; CH₂CHCH₂), 1.64 (m, 8 H; NCH₂CH₂), 1.45 (m, 8H; CH₂CH₂CHCH₂), 1.37 (s, 18 H; *tert*-BuH).

H-PPCy 154



Reaktionsansatz:

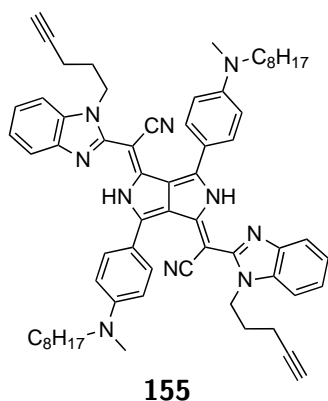
61 - DPP	400 mg	0.701 mmol	
147 - HAA	463 mg	1.752 mmol	
POCl ₃	859 mg	5.61 mmol	512 μl
Toluol			40 ml

Durchführung: Digerieren in MeOH lieferte **154** als einen dunkelvioletten Feststoff.

Ausbeute (vor Chromatographie): 410 mg (0.386 mmol, 55%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 14.65 (s, 2 H; NH), 7.98 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H; Chinolin), 7.79 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H; Chinolin), 7.75-7.60 (m, 10 H; 6 H Chinolin, 4 H AA'), 6.86 (m, 4 H; XX'), 4.60 (s, 4 H; HCC(CH₂)₃OCH₂), 3.57 (t, ³J = 6.2 Hz, 4 H; HCC(CH₂)₂CH₂O), 3.39 (t, ³J = 6.8 Hz, 4 H; NCH₂), 3.06 (s, 6 H; NCH₃), 2.30 (dt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 4 H; HCCCH₂), 1.93 (t, ⁴J = 2.5 Hz, 2 H; HCC(CH₂)₃O), 1.81 (qui, ³J = 6.6 Hz, 4 H; HCCCH₂CH₂CH₂O), 1.61 (qui, ³J = 6.8 Hz, 4 H; NCH₂CH₂), 1.38-1.15 (m, 20 H; N(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.82 (t, ³J = 6.8 Hz, 6 H; N(CH₂)₇CH₃).

MALDI-MS: ber. für C₇₀H₇₉N₈O₂ [M+H]⁺ 1063.6; gef. 1063.7.

H-PPCy 155**Reaktionsansatz:**

61 - DPP	409 mg	0.72 mmol	
152 - HAA	400 mg	1.79 mmol	
POCl ₃	890 mg	5.81 mmol	0.53 ml
Toluol			35 ml

Durchführung: Digerieren in MeOH lieferte **155** als einen violetten Feststoff.

Ausbeute (vor Chromatographie): 379 mg (0.39 mmol, 54%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ [ppm] = 13.60 (s, 2 H; NH), 7.62 (m, 6 H; 4 H AA', 2 H Benzimidazol), 7.35 (m, 2 H; Benzimidazol), 7.21 (m, 4 H; Benzimidazol), 6.80 (m, 4 H; XX'), 4.61 (t, ³J = 6.8 Hz, 4 H; NCH₂(CH₂)₂CCH), 3.40 (t, ³J = 6.8 Hz, 4 H; NCH₂), 3.05 (s, 6 H; NCH₃), 2.30 (dt, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 4 H; HCCCH₂), 2.04 (t, ⁴J = 2.4 Hz, 2 H; HCC(CH₂)₃N), 1.81 (qui, ³J = 6.6 Hz, 4 H; HCCCH₂CH₂CH₂N), 1.66 (qui, ³J = 6.7 Hz, 4 H; NCH₂CH₂), 1.42-1.26 (m, 20 H; N(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.89 (t, ³J = 6.8 Hz, 6 H; N(CH₂)₇CH₃);

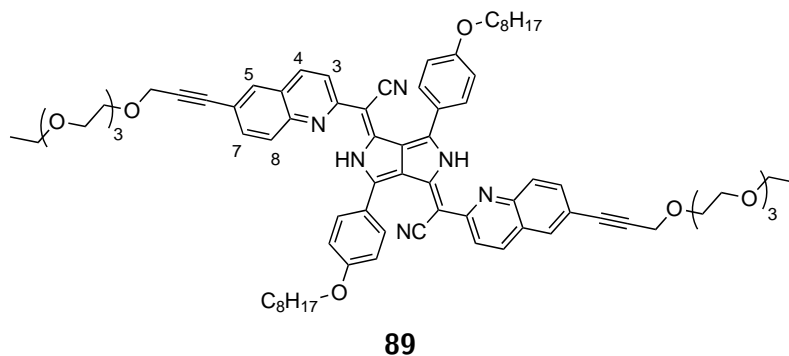
MALDI-MS: ber. für C₆₄H₇₃N₁₀ [M+H]⁺ 981.6; gef. 981.7.

5.6.2 Alkoxyphenylsubstituierte H-PPCys**H-PPCy 89****Reaktionsansatz:**

18 - DPP	200 mg	367 μmol	
93 - HAA	351 mg	918 μmol	
POCl ₃	450 mg	2.94 mmol	270 μl
Toluol			42 ml

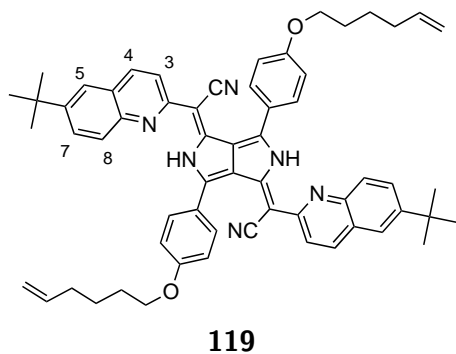
Durchführung: Digerieren in MeOH lieferte **89** als einen grünen Feststoff.

Ausbeute (vor Chromatographie): 163 mg (128 μmol, 35%)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 13.60 (s, 2 H; NH), 7.90 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2 H; H-4), 7.79 (m, 4 H; H-7, H-8), 7.70 (m, 4 H; AA'), 7.60 (m, 4 H; H-3, H-5), 6.97 (m, 4 H; XX'), 4.46 (s, 2 H; OCH_2CC), 3.99 (t, ^3J = 6.0 Hz, 4 H; $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_6$), 3.83-3.56 (m, 24 H; $(\text{O}(\text{CH}_2)_2)_3$), 3.52 (q, ^3J = 7.0 Hz, 4 H; OCH_2CH_3), 1.82 (m, 4 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5$), 1.55-1.27 (m, 20 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_5$), 1.21 (t, ^3J = 7.0 Hz, 6 H; OCH_2CH_3), 0.92 (t, ^3J = 6.7 Hz, 6 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

H-PPCy 119



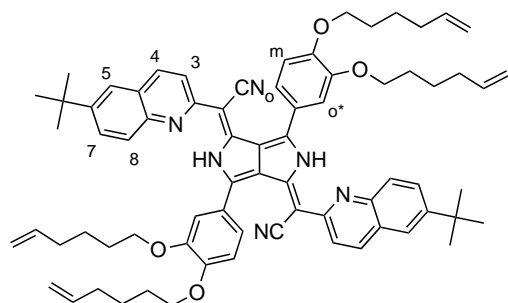
Reaktionsansatz:

118 - DPP	410 mg	846 μmol	
73 - HAA	475 mg	2.12 mmol	
POCl_3	1.04 g	6.77 mmol	0.618 ml
Toluol			14 ml

Durchführung: Digerieren in MeOH lieferte **119** als einen grünen Feststoff.

Ausbeute (vor Chromatographie): 160 mg (178 μmol , 21%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ/ppm = 14.84 (s, 2 H; NH), 8.07 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2 H; H-4), 7.79 (m, 8 H; AA', H-7, H-8), 7.73 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2 H; H-3), 7.67 (d, ^4J = 1.7 Hz, 2 H; H-5), 7.21 (d, 4 H; XX'), 5.90 (m, 2 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CHCH}_2$), 5.06 (m, 4 H; H_{trans} , H_{cis}), 4.13 (t, ^3J = 6.4 Hz, 4 H; OCH_2), 2.18 (m, 4 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 1.88 (m, 4 H; OCH_2CH_2), 1.63 (m, 4 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.42 (s, 18 H; *tert*-BuH).

H-PPCy 126**126****Reaktionsansatz:**

125 - DPP	2.0 g	2.94 mmol	
73 - HAA	1.647 g	7.34 mmol	
POCl ₃	9.01 g	58.8 mmol	5.36 ml
Toluol			50 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **126** als einen grünen Feststoff.

Ausbeute (vor Chromatographie): 2.23 g (2.04 mmol, 69%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 14.69 (s, 2 H; NH), 7.96 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H; H-4), 7.70 (m, 4 H; H-7, H-8), 7.60 (s, 2 H; H-5), 7.59 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H; H-3) 7.34 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H; o-H), 7.24 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H; o*-H), 7.06 (d, ³J = 8.3 Hz, 2 H; m-H), 5.79 (m, 4 H; O(CH₂)₄CHCH₂), 5.02 (qd, ³J = 17.2 Hz, ²J ≈ ⁴J = 1.7 Hz, 2 H; H_{trans}), 4.95 (qd, ³J = 17.2 Hz, ²J ≈ ⁴J = 1.7 Hz, 2 H; H'_{trans}), 4.945 (md, ³J = 10.3 Hz, 2 H; H_{cis}), 4.885 (md, ³J = 10.3 Hz, 2 H; H'_{cis}), 4.07 (t, ³J = 6.2 Hz, 8 H; OCH₂), 2.11 (m, 8 H; O(CH₂)₃CH₂), 1.84 (m, 8 H; OCH₂CH₂), 1.57 (m, 8 H; O(CH₂)₂CH₂), 1.35 (s, 18 H; *tert*-BuH);

ESI-MS: ber. für C₇₂H₈₁N₆O₄ [M+H]⁺ 1093.6; gef. 1093.8;

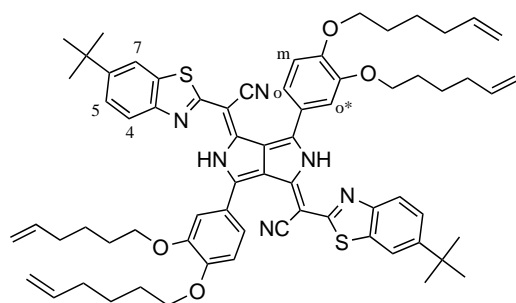
Elementaranalyse: ber. [%] für C₇₂H₈₀N₆O₄ (M = 1093.44 g/mol): C 79.09, H 7.37, N 7.69; gef.: C 78.89, H 7.49, N 7.70.

H-PPCy 131^[248]

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **131** als einen grünen Feststoff.

Ausbeute (vor Chromatographie): 1.73 g (1.6 mmol, 69%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 13.07 (s, 2 H; NH), 7.651 (d, ³J = 8.5 Hz, 2 H; H-4), 7.648 (b, 2 H; H-7), 7.45 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 2 H; H-5), 7.25 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H; o-H), 7.14 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H; o*-H), 6.98 (d, ³J = 8.3 Hz, 2



131

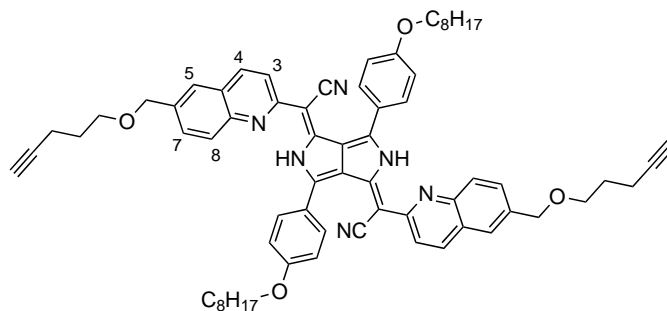
Reaktionsansatz:

125 - DPP	1.55 g	2.3 mmol	
72 - HAA	1.28 g	5.7 mmol	
POCl ₃	2.79 g	18.2 mmol	1.66 ml
Toluol			37 ml

H; m-H), 5.81 (m, 4 H; O(CH₂)₄CHCH₂), 5.02 (qd, ³J = 17.2 Hz, ²J ≈ ⁴J = 1.7 Hz, 2 H; H_{trans}), 4.99 (qd, ³J = 17.2 Hz, ²J ≈ ⁴J = 1.7 Hz, 2 H; H'_{trans}), 4.91 (md, ³J = 10.3 Hz, 2 H; H_{cis}), 4.95 (md, ³J = 10.3 Hz, 2 H; H'_{cis}), 4.05 (t, ³J = 6.2 Hz, 4 H; OCH₂), 4.00 (t, ³J = 6.2 Hz, 4 H; OCH₂), 2.12 (m, 8 H; O(CH₂)₃CH₂), 1.84 (m, 8 H; OCH₂CH₂), 1.58 (m, 8 H; O(CH₂)₂CH₂), 1.33 (s, 18 H; *tert*-BuH);

ESI-MS: ber. für C₆₈H₇₇N₆O₄S₂ [M+H]⁺ 1105.5; gef. 1104.8;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₆₈H₇₆N₆O₄S₂ (M = 1105.50 g/mol): C 73.88, H 6.93, N 7.60; gef.: C 73.49, H 6.83, N 7.75.

H-PPCy 165

165

Reaktionsansatz:

18 - DPP	400 mg	0.734 mmol	
147 - HAA	485 mg	1.836 mmol	
POCl ₃	901 mg	5.875 mmol	0.536 ml
Toluol			40 ml

Durchführung: Digerieren in MeOH lieferte **165** als einen grünen Feststoff.

Ausbeute (vor Chromatographie): 485 mg (0.468 mmol, 64%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 14.67 (s, 2 H; NH), 7.92 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H; Chinolin), 7.71 (m, 6 H; 4 H AA', 2 H Chinolin), 7.61 (m, 4 H; Chinolin), 7.56 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H; Chinolin), 7.11 (m, 4 H; XX'), 4.60 (s, 4 H; HCC(CH₂)₃OCH₂), 4.05 (t, ³J = 6.3 Hz, 4 H; OCH₂CH₂), 3.57 (t, ³J = 6.1 Hz, 4 H; HCC(CH₂)₂CH₂O), 2.30 (dt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 4 H; HCCCCH₂), 1.93 (t, ⁴J = 2.0 Hz, 2 H; HCC(CH₂)₃O), 1.81 (m, 8 H; 4 H HCCCH₂CH₂CH₂O, 4 H OCH₂CH₂), 1.50–1.19 (m, 20 H; O(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.84 (t, ³J = 6.7 Hz, 6 H; O(CH₂)₇CH₃);

MALDI-MS: ber. für C₆₈H₇₃N₆O₄ [M+H]⁺ 1037.6; gef. 1037.7;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₆₈H₇₂N₆O₄ (M = 1037.34 g/mol): C 78.73, H 7.00, N 8.10; gef.: C 77.67, H 6.57, N 8.08.

5.7 BF₂-Pyrrolopyrrol-Cyanine (BF₂-PPCys)

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Ein Äquivalent des H-Chelates wird unter Stickstoffatmosphäre mit 20 Äquivalenten DIPEA in DCM zum Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 40 Äquivalente BF₃ · OEt₂ zugegeben und die Reaktionslösung wird zum Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird per UV/Vis/NIR-Spektroskopie verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird das erkaltete Reaktionsgemisch mehrmals mit ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird das aufgearbeitete Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Im Folgenden werden die Synthesen, eventuelle Abweichungen von der allgemeinen Arbeitsvorschrift und die Charakterisierung der einzelnen BF₂-Komplexe beschrieben.

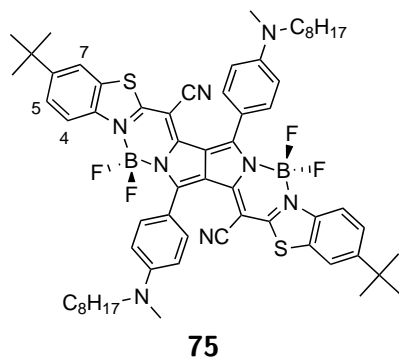
5.7.1 Aminophenylsubstituierte BF₂-PPCys

BF₂-PPCy 75

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **75** als einen violetten Feststoff.

Ausbeute: 17 mg (15 μmol, 61%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.92 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H; H-4), 7.77 (m, 4 H; AA'), 7.68 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H; H-7), 7.50 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H; H-5), 6.83 (m, 4 H; XX'), 3.42 (t, ³J = 7.5 Hz, 4 H; NCH₂), 3.10 (s, 6 H; NCH₃), 1.68 (m, 4 H; NCH₂CH₂), 1.40–1.28 (m, 38 H; 18 H *tert*-BuH, 20 H N(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.90 (t, ³J = 6.9

**Reaktionsansatz:**

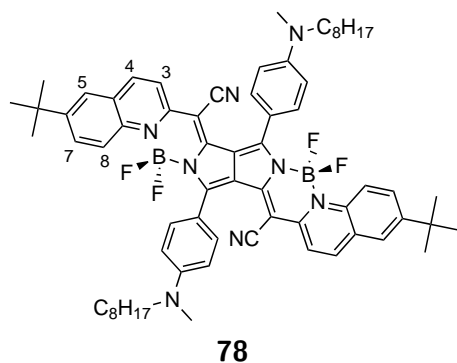
74 - H-PPCy	25 mg	25 μ mol	
BF ₃ · OEt ₂	143 mg	1.01 mmol	127 μ l
DIPEA	65 mg	503 μ mol	83 μ l
CH ₂ Cl ₂			5 ml

H_z, 6 H; N(CH₂)₇CH₃);

UV/Vis/NIR (CH₂Cl₂): λ_{\max}/nm (ϵ) = 786 (67 000), 614 (43 000 M⁻¹cm⁻¹);

ESI-MS: ber. für C₆₂H₇₃B₂F₄N₈S₂ [M+H]⁺ 1091.6; gef. 1091.5;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₆₂H₇₂B₂F₄N₈S₂ (M = 1091.03 g/mol): C 68.25, H 6.65, N 10.27; gef.: C 68.14, H 6.84, N 10.37.

BF₂-PPCy 78**Reaktionsansatz:**

77 - H-PPCy	240 mg	244 μ mol	
BF ₃ · OEt ₂	1.39 g	9.76 mmol	1.23 ml
DIPEA	631 mg	4.88 mmol	807 μ l
CH ₂ Cl ₂			35 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (PE:DCM, 1:3) lieferte **78** als einen dunkelblauen Feststoff.

Ausbeute: 174 mg (161 μ mol, 66%)

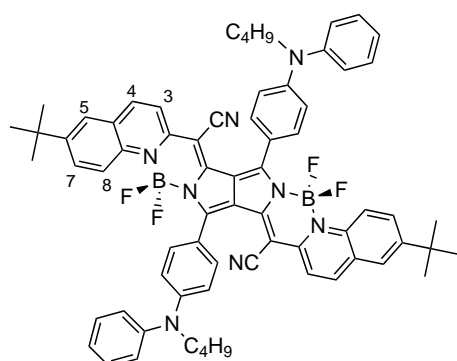
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.50 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H; H-8), 8.04 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H; H-4), 7.79 (m, 4 H; AA'), 7.74 (dd, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 2 H; H-7), 7.69 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H; H-3), 7.61 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 2 H; H-5), 6.84 (m, 4 H; XX'), 3.43 (t, ³J = 7.5 Hz, 4 H; NCH₂), 3.10 (s, 6 H; NCH₃), 1.70 (m, 4 H; NCH₂CH₂), 1.40–1.28 (m, 38 H; 18 H *tert*-BuH, 20 H N(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.90 (t, ³J = 6.9 Hz, 6 H; N(CH₂)₇CH₃);

UV/Vis/NIR (CH₂Cl₂): λ_{max}/nm (ε) = 795 (96 000), 610 (32 000 M⁻¹cm⁻¹);

ESI-MS: ber. für C₆₆H₇₇B₂F₄N₈ [M+H]⁺ 1079.6; gef. 1079.9;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₆₆H₇₆B₂F₄N₈ (M = 1078.98 g/mol): C 73.47, H 7.10, N 10.39; gef.: C 73.10, H 7.22, N 10.53.

BF₂-PPCy 81



81

Reaktionsansatz:

80 - H-PPCy	65 mg	65 μmol	
BF ₃ · OEt ₂	371 mg	2.61 mmol	328 μl
DIPEA	169 mg	1.31 mmol	216 μl
CH ₂ Cl ₂			107 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (PE:DCM, 1:5) lieferte **81** als einen dunkelblauen Feststoff.

Ausbeute: 11 mg (10 μmol, 16%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.51 (d, ³J = 9.3 Hz, 2 H; H-8), 8.08 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H; H-4), 7.77 (dd, ³J = 9.3 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 2 H; H-7), 7.75 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H; H-3), 7.69 (m, 4 H; AA'), 7.63 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 2 H; H-5), 7.39 (m, 4 H; NPhH), 7.31 (m, 4 H; NPhH), 7.12 (m, 2 H; NPhH), 7.01 (m, 4 H; XX'), 3.83 (t, ³J = 7.5 Hz, 4 H; NCH₂), 1.77 (qui, ³J = 7.5 Hz, 4 H; NCH₂CH₂), 1.42 (sext, ³J = 7.5 Hz, 4 H; N(CH₂)₂CH₂), 1.38 (s, 18 H; *tert*-BuH), 0.98 (t, ³J = 7.5 Hz, 6 H; N(CH₂)₃CH₃);

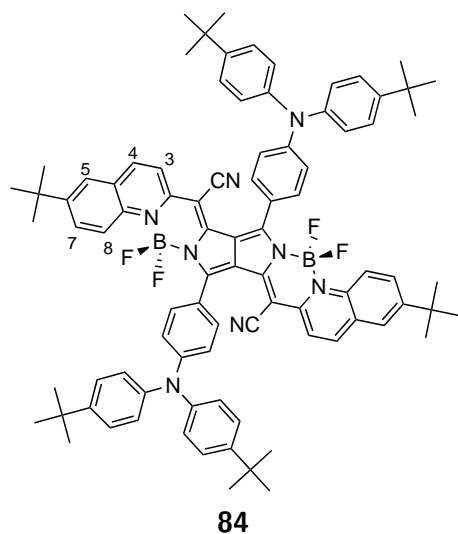
UV/Vis/NIR (*n*-Butyronitril): λ_{max}/nm (ε) = 770 (93 000), 618 (24 000 M⁻¹cm⁻¹);

ESI-MS: ber. für C₆₈H₆₅B₂F₄N₈ [M+H]⁺ 1091.6; gef. 1091.1;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₆₈H₆₄B₂F₄N₈ (M = 1090.90 g/mol): C 73.87, H 5.91, N 10.27; gef.: C 75.03, H 6.18, N 10.16.

BF₂-PPCy 84

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (PE:DCM, 1:1) lieferte **84** als einen türkisen Feststoff.

**Reaktionsansatz:**

83 - H-PPCy	350 mg	278 μmol	
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	1.577 g	11.11 mmol	1.40 ml
DIPEA	718 mg	5.56 mmol	918 μl
CH_2Cl_2			35 ml

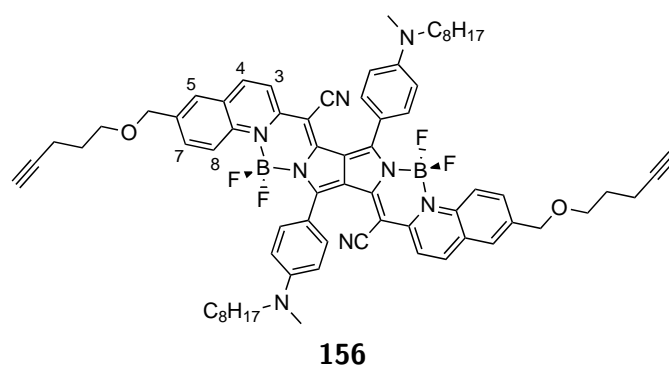
Ausbeute: 69 mg (51 μmol , 19%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.53 (d, ^3J = 9.4 Hz, 2 H; H-8), 8.12 (d, 2 H, ^3J = 9.0 Hz; H-4), 7.81 (dd, ^3J = 9.4 Hz, ^4J = 2.4 Hz, 2 H; H-7), 7.80 (d, 2 H, ^3J = 9.0 Hz; H-3), 7.68–7.62 (m, 6 H; 4 H AA', 2 H H-5), 7.33 (m, 8 H; NPhH), 7.31 (m, 8 H; NPhH), 7.17 (m, 4 H; XX'), 1.39 (s, 18 H; *tert*-BuH), 1.34 (s, 36 H; NPh*tert*-BuH);

UV/Vis/NIR (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (ϵ) = 770 (110 000), 693 (50 000 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$);

ESI-MS: ber. für $\text{C}_{88}\text{H}_{89}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1355.7; gef. 1355.2;

Elementaranalyse: ber. [%] für $\text{C}_{88}\text{H}_{88}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_8$ (M = 1355.31 g/mol): C 77.99, H 6.54, N 8.27; gef.: C 77.64, H 6.82, N 8.00.

 BF_2 -PPCy 156**Reaktionsansatz:**

154 - H-PPCy	150 mg	141 μmol	
BF ₃ · OEt ₂	801 mg	5.64 mmol	709 μl
DIPEA	364 mg	2.82 mmol	466 μl
CH ₂ Cl ₂			25 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (Gradient von DCM bis DCM:EE, 100:1) lieferte **156** als einen dunkelblauen Feststoff.

Ausbeute: 85 mg (73 μmol, 52%)

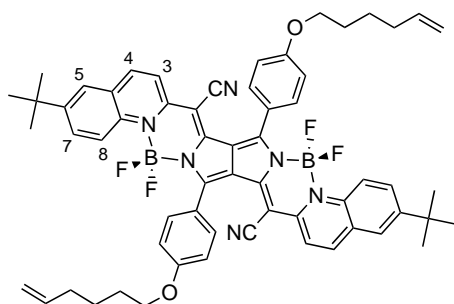
¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 8.45 (b, 2 H; Chinolin), 8.00 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H; Chinolin), 7.73 (m, 4 H, AA'), 7.67-7.53 (m, 6 H; Chinolin), 6.76 (m, 4 H, XX'), 4.56 (s, 4 H; HCC(CH₂)₃OCH₂), 3.54 (t, ³J = 5.8 Hz, 4 H; HCC(CH₂)₂CH₂O), 3.36 (t, ³J = 6.8 Hz, 4 H; NCH₂), 3.03 (s, 6 H; NCH₃), 2.30 (dt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 4 H; HCCCCH₂), 1.91 (t, ⁴J = 2.5 Hz, 2 H; HCC(CH₂)₃O), 1.81 (qui, ³J = 6.4 Hz, 4 H; HCCCH₂CH₂CH₂O), 1.61 (b, 4 H; NCH₂CH₂), 1.38–1.13 (m, 20 H; N(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.83 (t, ³J = 6.5 Hz, 6 H; N(CH₂)₇CH₃).

MALDI-MS: ber. für C₇₀H₇₇B₂F₄N₈O₂ [M+H]⁺ 1159.6; gef. 1158.7;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₇₀H₇₆B₂F₄N₈O₂ (M = 1159.02 g/mol): C 72.54, H 6.61, N 9.67; gef.: C 72.44, H 6.99, N 9.71.

5.7.2 Alkoxyphenylsubstituierte BF₂-PPCyS

BF₂-PPCy 116



116

Reaktionsansatz:

119 - H-PPCy	160 mg	178 μmol	
BF ₃ · OEt ₂	1.01 g	7.13 mmol	896 μl
DIPEA	461 mg	3.57 mmol	590 μl
CH ₂ Cl ₂			10 ml

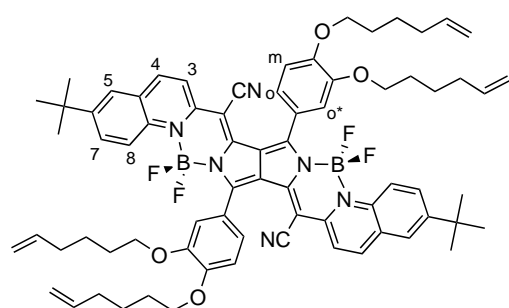
Durchführung: Digerieren in MeOH lieferte **116** als einen dunkelgrünen Feststoff.

Ausbeute: 130 mg (131 μmol, 73%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 8.40 (m, 2 H; H-8), 8.14 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H; H-4), 7.74 (dd, ³J = 9.3 Hz, 2 H; H-7), 7.71 (d, 4 H; AA'), 7.65 (m, 4 H; H-3, H-5), 7.05 (d,

4 H; XX'), 5.88 (m, 2 H; O(CH₂)₄CHCH₂), 5.06 (m, 4 H; H_{trans}, H_{cis}), 4.08 (t, 4 H; OCH₂), 2.17 (m, 4 H; O(CH₂)₃CH₂), 1.86 (m, 4 H; OCH₂CH₂), 1.61 (m, 4 H; O(CH₂)₂CH₂), 1.34 (s, 18 H; *tert*-BuH).

BF₂-PPCy 127



127

Reaktionsansatz:

126 - H-PPCy	1.0 g	915 μmol	
BF ₃ · OEt ₂	5.19 g	36.6 mmol	4.60 ml
DIPEA	2.36 g	18.29 mmol	3.02 ml
CH ₂ Cl ₂			80 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM:EE, 50:1) lieferte **127** als einen grün-schwarzen, metallisch-glänzenden Feststoff.

Ausbeute: 906 mg (762 μmol, 83%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 8.35 (d, ³J = 9.3 Hz, 2 H; H-8), 8.09 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H; H-4), 7.72 (dd, ³J = 9.3 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 2 H; H-7), 7.61 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H; H-3), 7.59 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 2 H; H-5), 7.31-7.25 (m, 4 H; o*-H, o-H), 6.95 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H; m-H), 5.79 (m, 4 H; O(CH₂)₄CHCH₂, O(CH₂)₄CH'CH₂), 4.99 (m, ³J = 17.2 Hz, 4 H; H_{trans}), 4.91 (m, ³J = 10.3 Hz, 4 H; H_{cis}), 4.08-3.98 (m, 8 H; OCH₂, OCH'₂), 2.10 (m, 8 H; O(CH₂)₃CH₂, O(CH₂)₃CH'₂), 1.81 (m, 8 H; OCH₂CH₂, OCH₂CH'₂), 1.57 (m, 8 H; O(CH₂)₂CH₂, O(CH₂)₂CH'₂), 1.34 (s, 18 H; *tert*-BuH).

5.8 BPh₂-Pyrrolopyrrol-Cyanine (BPh₂-PPCys)

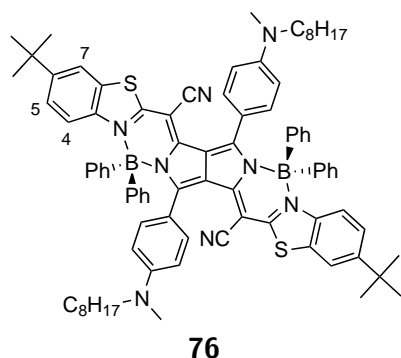
Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Ein Äquivalent des H-Chelates wird unter Stickstoffatmosphäre mit 3.0 Äquivalenten DIPEA in CH₂Cl₂ zum Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 4.6 Äquivalente Chlorodiphenylboran **182** zugegeben und die Reaktionslösung wird zum Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird per UV/Vis/NIR-Spektroskopie verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird das erhaltene Reaktionsgemisch mehrmals mit ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen,

über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird das aufgearbeitete Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Im Folgenden werden die Synthesen, eventuelle Abweichungen von der allgemeinen Arbeitsvorschrift und die Charakterisierung der einzelnen BPh₂-Komplexe beschrieben.

5.8.1 Aminophenylsubstituierte BPh₂-PPCy_s

BPh₂-PPCy 76



Reaktionsansatz:

74 - H-PPCy	75 mg	75 μ mol	
182 - BPh ₂ Cl	69 mg	347 μ mol	62 μ l
DIPEA	29 mg	226 μ mol	37 μ l
CH ₂ Cl ₂			2 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM:EE, 100:1) lieferte **76** als einen grünen Feststoff.

Ausbeute: 62 mg (47 μ mol, 62%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.45 (d, 2 H; H-7), 7.27 (m, 8 H; BPhH), 7.13 (m, 12 H; BPhH), 7.01 (dd, ³J = 8.8 Hz, 2 H; H-5), 6.87 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H; H-4), 6.36 (m, 4 H; AA'), 6.21 (m, 4 H; XX'), 3.30 (t, ³J = 7.1 Hz, 4 H; NCH₂), 2.94 (s, 6 H; NCH₃), 1.62 (m, 4 H; NCH₂CH₂), 1.36 (m, 20 H; N(CH₂)₂(CH₂)₅), 1.19 (s, 18 H; *tert*-BuH), 0.92 (t, ³J = 6.9 Hz, 6 H; N(CH₂)₇CH₃);

UV/Vis/NIR (CH₂Cl₂): λ_{\max} /nm (ϵ) = 794 (145 000), 715 (36 000 M⁻¹cm⁻¹);

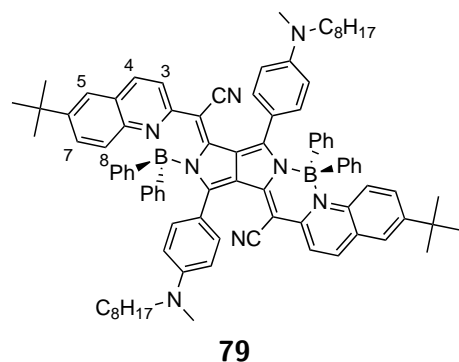
ESI-MS: ber. für C₈₆H₉₃B₂N₈S₂ [M+H]⁺ 1323.7; gef. 1323.8;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₈₆H₉₂B₂N₈S₂ (M = 1323.46 g/mol): C 78.05, H 7.01, N 8.47, S 4.85; gef.: C 78.19, H 6.87, N 8.54, S 4.44.

BPh₂-PPCy 79

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **79** als einen dunkelgrünen Feststoff.

Ausbeute: 65 mg (50 μ mol, 20%)

**Reaktionsansatz:**

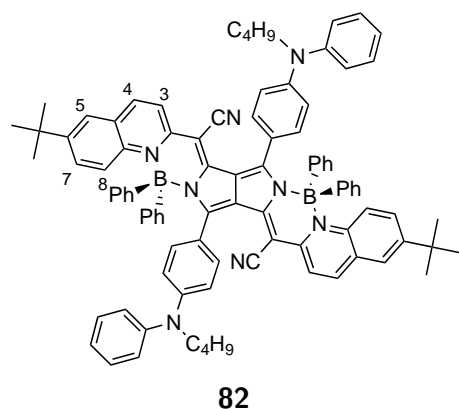
77 - H-PPCy	240 mg	244 μ mol	
182 - BPh ₂ Cl	225 mg	1.12 mmol	202 μ l
DIPEA	95 mg	732 μ mol	121 μ l
CH ₂ Cl ₂			6 ml

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.07 (d, 2 H; H-8), 7.74 (d, 2 H; H-4), 7.62 (d, 2 H; H-3), 7.39–7.27 (m, 10 H; 8 H BPhH, 2 H H-5), 7.15–7.05 (m, 14 H; 12 H BPhH, 2 H H-7), 6.35 (m, 4 H; AA'), 6.06 (m, 4 H; XX'), 3.40 (t, 4 H; NCH₂), 3.03 (s, 6 H; NCH₃), 1.71 (m, 4 H; NCH₂CH₂), 1.39 (m, 20 H; N(CH₂)₂(CH₂)₅), 1.16 (s, 18 H; *tert*-BuH), 0.92 (t, ³J = 6.9 Hz, 6 H; N(CH₂)₇CH₃);

UV/Vis/NIR (CH₂Cl₂): λ_{\max} /nm (ϵ) = 829 (192 000), 747 (30 000 M⁻¹cm⁻¹);

ESI-MS: ber. für C₉₀H₉₇B₂N₈ [M+H]⁺ 1311.8; gef. 1312.1;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₉₀H₉₆B₂N₈ (M = 1311.40 g/mol): C 82.43, H 7.38, N 8.54; gef.: C 82.55, H 7.25, N 8.64.

BPh₂-PPCy 82**Reaktionsansatz:**

80 - H-PPCy	200 mg	201 μ mol	
182 - BPh ₂ Cl	185 mg	924 μ mol	166 μ l
DIPEA	78 mg	603 μ mol	100 μ l
CH ₂ Cl ₂			6 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (PE:DCM, 1:2) lieferte **82** als einen dunkelgrünen Feststoff.

Ausbeute: 88 mg (66 μmol, 33%)

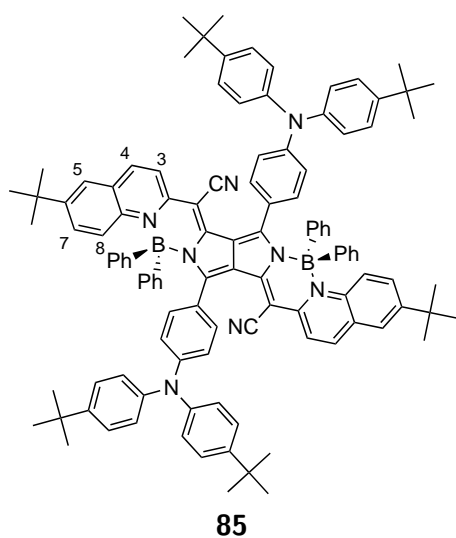
¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 8.14 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-8), 7.79 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-4), 7.60 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-3), 7.35 (m, 8 H; BPhH), 7.32–7.25 (m, 6 H; 4 H NPhH, 2 H H-5), 7.18–7.12 (m, 6 H; 4 H NPhH, 2 H H-7), 7.05 (m, 12 H; BPhH), 6.90 (m, 2 H; NPhH), 6.61 (m, 4 H; AA'), 6.00 (m, 4 H; XX'), 3.72 (t, ³J = 7.2 Hz, 4 H; NCH₂), 1.74 (qui, ³J = 7.2 Hz, 4 H; NCH₂CH₂), 1.52 (s, 18 H; *tert*-BuH) 1.44 (sext, ³J = 7.2 Hz, 4 H; N(CH₂)₂CH₂), 1.01 (t, ³J = 7.2 Hz, 6 H; N(CH₂)₃CH₃);

UV/Vis/NIR (CH₂Cl₂): λ_{max}/nm (ε) = 825 (209 000), 741 (31 000 M⁻¹cm⁻¹);

ESI-MS: ber. für C₉₂H₈₅B₂N₈ [M+H]⁺ 1323.7; gef. 1323.8;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₉₂H₈₄B₂N₈ (M = 1323.33 g/mol): C 83.50, H 6.40, N 8.47; gef.: C 83.73, H 6.60, N 8.30.

BPh₂-PPCy 85



Reaktionsansatz:

83 - H-PPCy	30 mg	24 μmol	
182 - BPh ₂ Cl	22 mg	110 μmol	20 μl
DIPEA	9 mg	71 μmol	12 μl
CH ₂ Cl ₂			1 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (PE:DCM, 1:1) lieferte **85** als einen grünen Feststoff.

Ausbeute: 18 mg (11 μmol, 47%)

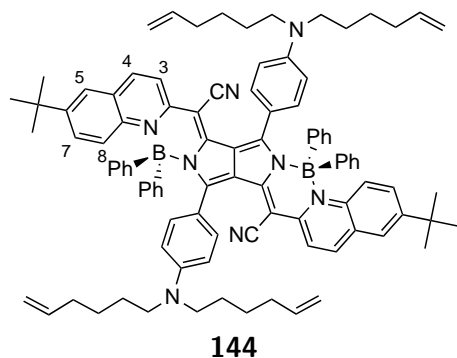
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.16 (d, ³J = 9.5 Hz, 2 H; H-8), 7.85 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H; H-4), 7.75 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H; H-3), 7.42 (m, 8 H; BPhH), 7.38–7.32 (m, 10 H; 8 H NPhH, 2 H H-5), 7.23 (m, 8 H; NPhH), 7.19 (dd, ³J = 9.5 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 2 H; H-7), 7.14–7.03 (m, 12 H; BPhH), 6.77 (m, 4 H; AA'), 6.08 (m, 4 H; XX'), 1.37 (s, 36 H; NPh_{tert}-BuH), 1.19 (s, 18 H; *tert*-BuH);

UV/Vis/NIR (CH₂Cl₂): λ_{max}/nm (ε) = 826 (206 000), 742 (33 000 M⁻¹cm⁻¹);

ESI-MS: ber. für $C_{112}H_{109}B_2N_8$ $[M+H]^+$ 1587.9; gef. 1588.5;

Elementaranalyse: ber. [%] für $C_{112}H_{108}B_2N_8$ ($M = 1587.73$ g/mol): C 84.72, H 6.86, N 7.06; gef.: C 84.40, H 7.57, N 6.72.

BPh₂-PPCy 144



Reaktionsansatz:

143 - H-PPCy	1.00 g	0.95 mmol	
182 - BPh ₂ Cl	870 mg	4.35 mmol	780 μ l
DIPEA	365 mg	2.83 mmol	480 μ l
CH ₂ Cl ₂			35 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (PE:DCM, 1:2) lieferte **144** als einen dunkelblauen Feststoff.

Ausbeute (vor Chromatographie): 1.19 g (0.86 mmol, 91%)

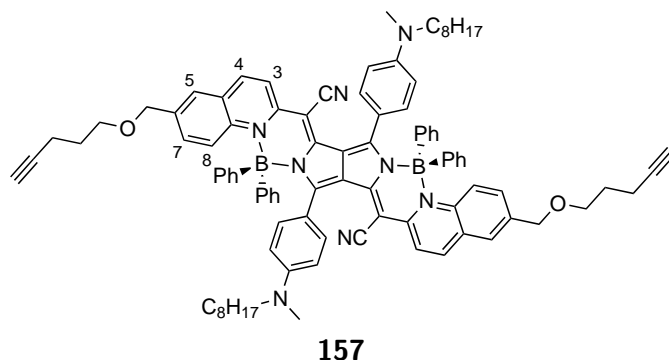
¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ /ppm = 8.08 (d, ³J = 9.5 Hz, 2 H; H-8), 7.73 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H; H-4), 7.51 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H; H-3), 7.31-7.26 (m, 10 H; BPhH, H-5), 7.09 (dd, ³J = 9.5 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 2 H; H-7), 7.06-7.00 (m, 12 H; BPhH), 6.18 (d, ³J = 8.6 Hz, 4 H; AA'), 5.91-5.80 (m, 8 H; XX', CHCH₂), 4.98 (m, 8 H; CHCH₂), 3.27 (m, 8 H; NCH₂), 2.14 (q, ³J = 7.1 Hz, 8 H; CH₂CHCH₂), 1.71-1.61 (m, 8 H; NCH₂CH₂), 1.50-1.41 (m, 8 H; CH₂CH₂CHCH₂), 1.10 (s, 18 H; *tert*-BuH).

BPh₂-PPCy 157

Reaktionsansatz:

154 - H-PPCy	370 mg	0.348 mmol	
182 - BPh ₂ Cl	321 mg	1.60 mmol	287 μ l
DIPEA	135 mg	1.044 mmol	173 μ l
CH ₂ Cl ₂			60 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **157** als einen türkisen Feststoff.



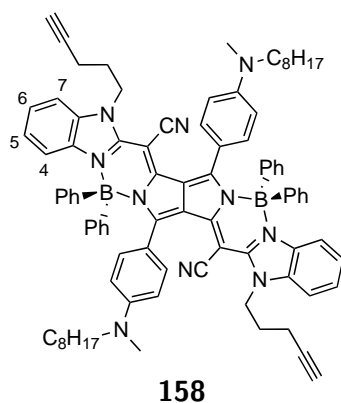
Ausbeute (vor Chromatographie): 155 mg (0.111 mmol, 32%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 8.06 (d, ³J = 9.4 Hz, 2 H; H-8), 7.72 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-4), 7.53 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-3), 7.28 (s, 2 H; H-5), 7.24 (m, 8 H; BPhH), 7.01 (m, 12 H; BPhH), 6.95 (d, ³J = 9.4 Hz, 2 H; H-7), 6.26 (m, 4 H; XX'), 5.96 (m, 4 H; AA'), 4.27 (s, 4 H; HCC(CH₂)₃OCH₂), 3.40 (t, ³J = 6.1 Hz, 4 H; HCC(CH₂)₂CH₂O), 3.33 (t, ³J = 7.1 Hz, 4 H; NCH₂), 2.94 (s, 6 H; NCH₃), 2.16 (dt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 4 H; HCCCH₂), 1.80 (t, ⁴J = 2.5 Hz, 2 H; HCC(CH₂)₃O), 1.66 (m, 8 H; 4 H NCH₂CH₂, 4 H HCCCH₂CH₂CH₂O), 1.40–1.22 (m, 20 H; N(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.85 (t, ³J = 6.6 Hz, 6 H; N(CH₂)₇CH₃);

MALDI-MS: ber. für C₉₄H₉₇B₂N₈O₂ [M+H]⁺ 1392.8; gef. 1391.3;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₉₄H₉₆B₂N₈O₂ (M = 1391.44 g/mol): C 81.14, H 6.95, N 8.05; gef.: C 80.87, H 7.35, N 8.03.

BPh₂-PPCy 158



Reaktionsansatz:

155 - H-PPCy	126 mg	0.13 mmol	
182 - BPh ₂ Cl	118 mg	0.59 mmol	106 μl
DIPEA	52 mg	0.40 mmol	67 μl
CH ₂ Cl ₂			15 ml

Durchführung: Digerieren in MeOH lieferte **158** als einen blauen Feststoff.

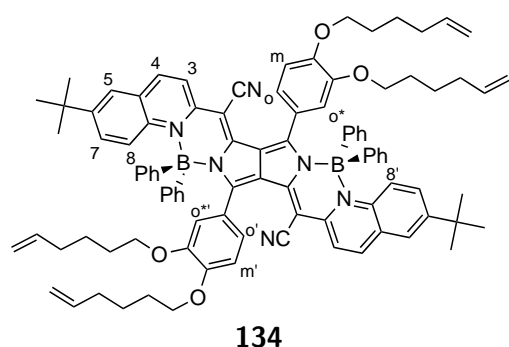
Ausbeute (vor Chromatographie): 127 mg (0.097 mmol, 80%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 100 °C): δ/ppm = 7.25 (m, 8 H; BPhH), 7.15 (d, ^3J = 7.5 Hz, 2 H; H-4), 7.10-6.99 (m, 14 H; 12 H BPhH, 2 H H-5), 6.82 (t, ^3J = 8 Hz, 2 H; H-6), 6.62 (m, 4 H; AA'), 6.43 (d, ^3J = 8 Hz, 2 H; H-7) 6.19 (m, 4 H; XX'), 4.37 (t, ^3J = 6.8 Hz, 4 H; $\text{HCC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.20 (t, ^3J = 7.1 Hz, 4 H; NCH_2), 2.84 (s, 6 H; NCH_3), 2.14 (b, 4 H; HCCCH_2), 2.00-1.86 (m, 6 H; 4 H $\text{HCCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, 2 H HCCCH_2), 1.55 (b, 4 H; NCH_2CH_2), 1.40-1.24 (m, 20 H; $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_5$), 0.89 (t, ^3J = 6.9 Hz, 6 H; $\text{N}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

MALDI-MS: ber. für $\text{C}_{88}\text{H}_{91}\text{B}_2\text{N}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1309.8; gef. 1309.8.

5.8.2 Alkoxyphenylsubstituierte $\text{BPh}_2\text{-PPCy}$ s

$\text{BPh}_2\text{-PPCy}$ 134



Reaktionsansatz:

126 - H-PPCy	280 mg	256 μmol	
182 - BPh_2Cl	236 mg	1.178 mmol	212 μl
DIPEA	99 mg	768 μmol	127 μl
CH_2Cl_2			20 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **134** als einen braunen Feststoff.

Ausbeute: 220 mg (0.155 mmol, 60%)

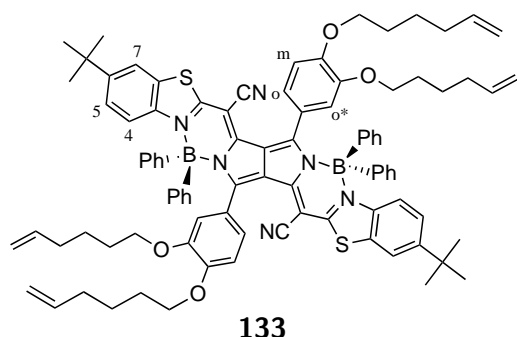
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ/ppm = 8.07 (d, ^3J = 9.7 Hz, 1 H; H-8), 8.06 (d, ^3J = 9.7 Hz, 1 H; H-8'), 7.77 (d, ^3J = 9.2 Hz, 2 H; H-4), 7.51 (d, ^3J = 9.2 Hz, 2 H; H-3), 7.36-7.23 (m, 10 H; BPhH, H-5), 7.12 (dd, ^3J = 9.7 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 2 H; H-7), 7.09-6.97 (m, 12 H; BPhH), 6.43 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H; m-H), 6.42 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H; m'-H), 5.83 (m, 4 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CHCH}_2$), 5.752 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1 H; o*-H), 5.746 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1 H; o'-H), 5.63 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H; o-H), 5.61 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H; o'-H), 5.05 (qd, ^3J = 17.2 Hz, $^2\text{J} \approx ^4\text{J}$ = 1.7 Hz, 2 H; H_{trans}), 4.985 (qd, ^3J = 17.2 Hz, $^2\text{J} \approx ^4\text{J}$ = 1.7 Hz, 2 H; H'_{trans}), 4.97 (md, ^3J = 10.3 Hz, 2 H; H_{cis}), 4.91 (md, ^3J = 10.3 Hz, 2 H; H'_{cis}), 3.98 (t, ^3J = 6.3 Hz, 4 H, OCH_2), 3.50 (m, 2 H; OCH), 3.38 (m, 2 H; OCH'), 2.15 (q, ^3J = 7.0 Hz, 4 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 2.07 (q, ^3J = 7.0 Hz, 4 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}'_2$), 1.82

(m, 4 H; OCH₂CH₂), 1.62 (m, 12 H; OCH₂CH'₂, O(CH₂)₂CH₂), 1.11 (s, 18 H; *tert*-BuH);

ESI-MS: ber. für C₉₆H₉₉B₂N₆O₄ [M+H]⁺ 1422.8; gef. 1422.8;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₉₆H₉₈B₂N₆O₄ (M = 1421.47 g/mol): C 81.12, H 6.95, N 5.91; gef.: C 80.82, H 6.99, N 6.12.

BPh₂-PPCy 133



Reaktionsansatz:

131 - H-PPCy	1.58 g	1.44 mmol	
182 - BPh ₂ Cl	949 mg	6.7 mmol	0.84 ml
DIPEA	868 mg	4.3 mmol	1.11 ml
CH ₂ Cl ₂			120 ml

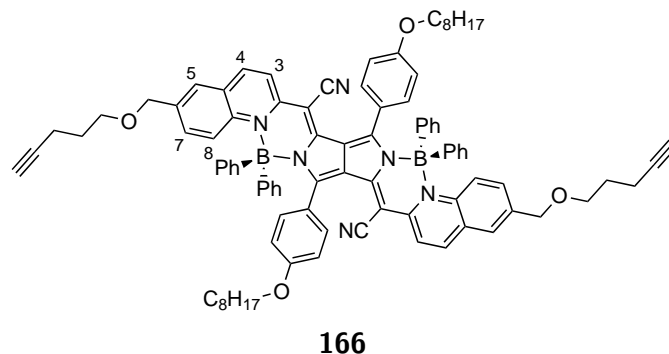
Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **133** als einen grünen Feststoff.

Ausbeute: 1.29 g (0.902 mmol, 63%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 7.43 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 2 H; H-7), 7.27 (m, 4 H, BPhH), 7.20-7.03 (m, 16 H, BPhH), 7.01 (dd, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 2 H; H-5), 6.86 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-4), 6.32 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H; m-H), 6.31 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H; m'-H), 5.987 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H; o*-H), 5.980 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H; o'-H), 5.936 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H; o-H), 5.933 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H; o'-H), 5.82 (m, 4 H; O(CH₂)₄CHCH₂), 5.03 (md, ³J = 17.2 Hz, 2 H; H_{trans}), 5.00 (md, ³J = 17.2 Hz, 2 H; H'_{trans}), 4.95 (md, ³J = 10.3 Hz, 2 H; H_{cis}), 4.93 (md, ³J = 10.3 Hz, 2 H; H'_{cis}), 3.90 (m, 4 H; OCH₂), 3.46 (m, 2 H; OCH), 3.13 (m, 2 H; OCH'), 2.11 (q, ³J = 7.0 Hz, 4 H; O(CH₂)₃CH₂), 2.06 (q, ³J = 7.0 Hz, 4 H; O(CH₂)₃CH'₂), 1.76 (m, 4 H; OCH₂CH₂), 1.66-1.40 (m, 12 H; OCH₂CH'₂, O(CH₂)₂CH₂), 1.13 (s, 18 H; *tert*-BuH);

ESI-MS: ber. für C₉₂H₉₅B₂N₆O₄S₂ [M+H]⁺ 1433.7; gef. 1432.9;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₉₂H₉₄B₂N₆O₄S₂ (M = 1433.52 g/mol): C 77.08, H 6.61, N 5.86; gef.: C 76.61, H 6.59, N 5.89.

**BPh₂-PPCy 166****Reaktionsansatz:**

165 - H-PPCy	220 mg	0.212 mmol	
182 - BPh ₂ Cl	196 mg	976 μ mol	175 μ l
DIPEA	82 mg	636 μ mol	105 μ l
CH ₂ Cl ₂			35 ml

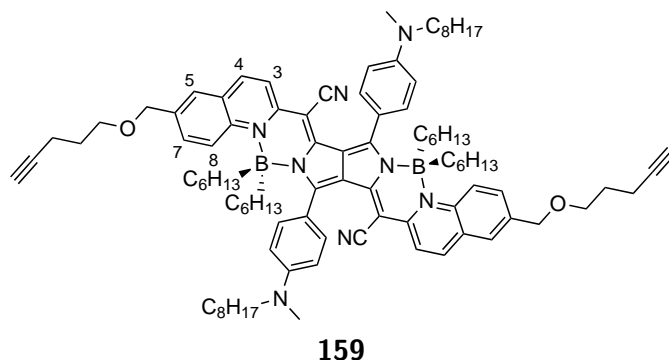
Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **166** als einen oliv-braunen Feststoff.

Ausbeute: 180 mg (0.132 mmol, 62%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ /ppm = 8.11 (d, ³J = 9.4 Hz, 2 H; H-8), 7.76 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-4), 7.54 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-3), 7.31 (s, 2 H; H-5), 7.24 (m, 8 H; BPhH), 7.03 (m, 12 H; BPhH), 6.98 (d, ³J = 9.4 Hz, 2 H; H-7), 6.49 (m, 4 H; AA'), 6.04 (m, 4 H; XX'), 4.28 (s, 4 H; HCC(CH₂)₃OCH₂), 3.96 (t, ³J = 6.7 Hz, 4 H; OCH₂CH₂), 3.40 (t, ³J = 6.1 Hz, 4 H; HCC(CH₂)₂CH₂O), 2.30 (dt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 4 H; HCCCH₂), 1.80 (m, 6 H; 2 H HCC(CH₂)₃O, 4 H OCH₂CH₂), 1.67 (qui, ³J = 6.6 Hz, 4 H; HCCCH₂CH₂CH₂O), 1.51–1.23 (m, 20 H; O(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.86 (t, ³J = 6.7 Hz, 6 H; O(CH₂)₇CH₃);

ESI-MS: ber. für C₉₂H₉₁B₂N₆O₄ [M+H]⁺ 1366.7; gef. 1366.0;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₉₂H₉₀B₂N₆O₄ (M = 1365.36 g/mol): C 80.93, H 6.64, N 6.16; gef.: C 81.11, H 6.35, N 6.41.



5.9 BAlk₂-Pyrrolopyrrol-Cyanine (BAlk₂-PPCys)

BHex₂-PPCy 159

Reaktionsansatz:

154 - H-PPCy	100 mg	94 μ mol	
100 - BHex ₂ Cl	187 mg	865 μ mol	
DIPEA	37 mg	282 μ mol	47 μ l
CH ₂ Cl ₂			20 ml

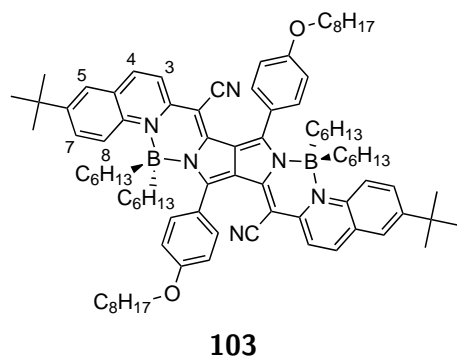
Durchführung: Die Komplexierung mit BHex₂Cl **100** wurde nach analoger Arbeitsvorschrift wie für BPh₂Cl **182**, aber mit 9.2 Äquivalenten **100** durchgeführt. Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **159** als einen dunkelblauen Feststoff.

Ausbeute: 57 mg (0.040 mmol, 43%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ /ppm = 8.37 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-8), 7.77 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-4), 7.48 (m, 4 H; H-3, H-5), 7.35 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-7), 7.29 (m, 4 H; AA'), 6.67 (m, 4 H; XX'), 4.50 (s, 4 H; HCC(CH₂)₃OCH₂), 3.54 (t, ³J = 6.1 Hz, 4 H; HCC(CH₂)₂CH₂O), 3.32 (t, ³J = 7.1 Hz, 4 H; NCH₂), 2.95 (s, 6 H; NCH₃), 2.26 (dt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 4 H; HCCCCH₂), 1.90 (t, ⁴J = 2.5 Hz, 2 H; HCC(CH₂)₃O), 1.77 (qui, ³J = 6.6 Hz, 4 H; HCCCH₂CH₂CH₂O), 1.57 (m, 4 H; NCH₂CH₂), 1.33–1.15 (m, 20 H; N(CH₂)₂(CH₂)₅), 1.11–0.87 (m, 32 H; BCH₂(CH₂)₄), 0.81 (t, ³J = 6.8 Hz, 6 H; N(CH₂)₇CH₃), 0.69 (t, ³J = 7.2 Hz, 12 H; B(CH₂)₅CH₃), 0.64–0.46 (m, 8 H; BCH₂);

MALDI-MS: ber. für C₉₄H₁₂₉B₂N₈O₂ [M+H]⁺ 1425.1; gef. 1424.2;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₉₄H₁₂₈B₂N₈O₂ (M = 1423.70 g/mol): C 79.30, H 9.06, N 7.87; gef.: C 79.01, H 9.63, N 7.91.

BHex₂-PPCy 103**Reaktionsansatz:**

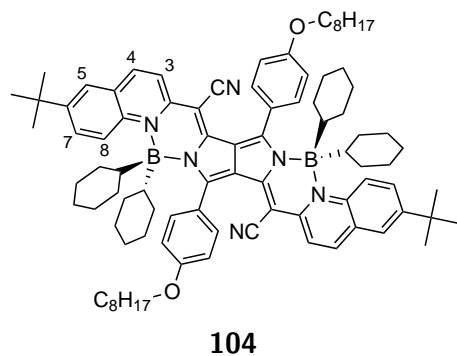
86 - H-PPCy	50 mg	52 μ mol	
100 - BHex ₂ Cl	104 mg	480 μ mol	
DIPEA	30 mg	157 μ mol	39 μ l
CH ₂ Cl ₂			10 ml

Durchführung: Die Komplexierung mit BHex₂Cl **100** wurde nach analoger Arbeitsvorschrift wie für BPh₂Cl **182**, aber mit 9.2 Äquivalenten **100** durchgeführt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:DCM, 1:1) lieferte **103** als einen olivgrünen Feststoff.

Ausbeute: 32 mg (24 μ mol, 47%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ /ppm = 8.29 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H; H-8), 7.81 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H; H-4), 7.45 (m, 6 H; H-3, H-5, H-7), 7.39 (m, 4 H; AA'), 6.91 (m, 4 H; XX'), 3.98 (t, ³J = 5.8 Hz, 4 H; OCH₂), 1.77 (qui, ³J = 5.8 Hz, 4 H; OCH₂CH₂), 1.47–1.16 (m, 38 H; 20 H O(CH₂)₂(CH₂)₅, 18 H *tert*-BuH), 1.11–0.87 (m, 32 H; BCH₂(CH₂)₄), 0.81 (t, ³J = 5.8 Hz, 6 H; O(CH₂)₇CH₃), 0.68 (t, ³J = 6.9 Hz, 12 H; B(CH₂)₅CH₃), 0.55–0.42 (m, 8 H; BCH₂);

ESI-MS: ber. für C₈₈H₁₂₃B₂N₆O₂ [M+H]⁺ 1318.0; gef. 1317.4.

B-*c*-Hex₂-PPCy 104**Reaktionsansatz:**

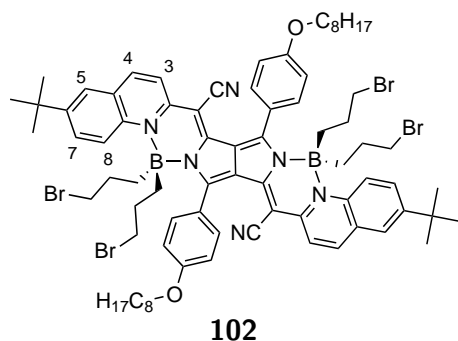
86 - H-PPCy	50 mg	52 μ mol	
101 - B- <i>c</i> -Hex ₂ Cl	51 mg	240 μ mol	
DIPEA	30 mg	157 μ mol	39 μ l
CH ₂ Cl ₂			10 ml

Durchführung: Die Komplexierung mit B-*c*-Hex₂Cl **101** wurde nach analoger Arbeitsvorschrift wie für BPh₂Cl **182** durchgeführt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:DCM, 1:1) lieferte **104** als einen olivfarbenen Feststoff.

Ausbeute: 9 mg (7 μmol, 13%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 8.12 (d, ³J = 9.3 Hz, 2 H; H-8), 7.81 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H; H-4), 7.53 (m, 6 H; 4 H AA', 2 H H-7), 7.47 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H; H-3), 7.44 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 2 H; H-5), 6.97 (m, 4 H; XX'), 4.00 (t, ³J = 6.8 Hz, 4 H; OCH₂), 1.76 (qui, ³J = 5.8 Hz, 4 H; OCH₂CH₂), 1.47–0.79 (m, 84 H; 40 H B-*c*-HexH, 20 H O(CH₂)₂(CH₂)₅, 18 H *tert*-BuH, 6 H O(CH₂)₇CH₃), 0.17 (m, 4 H; BCH₂).

B(Brompropyl)₂-PPCy **102**



Reaktionsansatz:

86 - H-PPCy	100 mg	104 μmol	
98 - BAlk ₂ Cl	139.5 mg	481 μmol	
DIPEA	40.5 mg	313 μmol	52 μl
CH ₂ Cl ₂			15 ml

Durchführung: Die Komplexierung mit B((CH₂)₃Br)₂Cl **98** wurde nach analoger Arbeitsvorschrift wie für BPh₂Cl **182** durchgeführt. Säulenchromatographische Reinigung (DCM) lieferte **102** als einen olivfarbenen Feststoff.

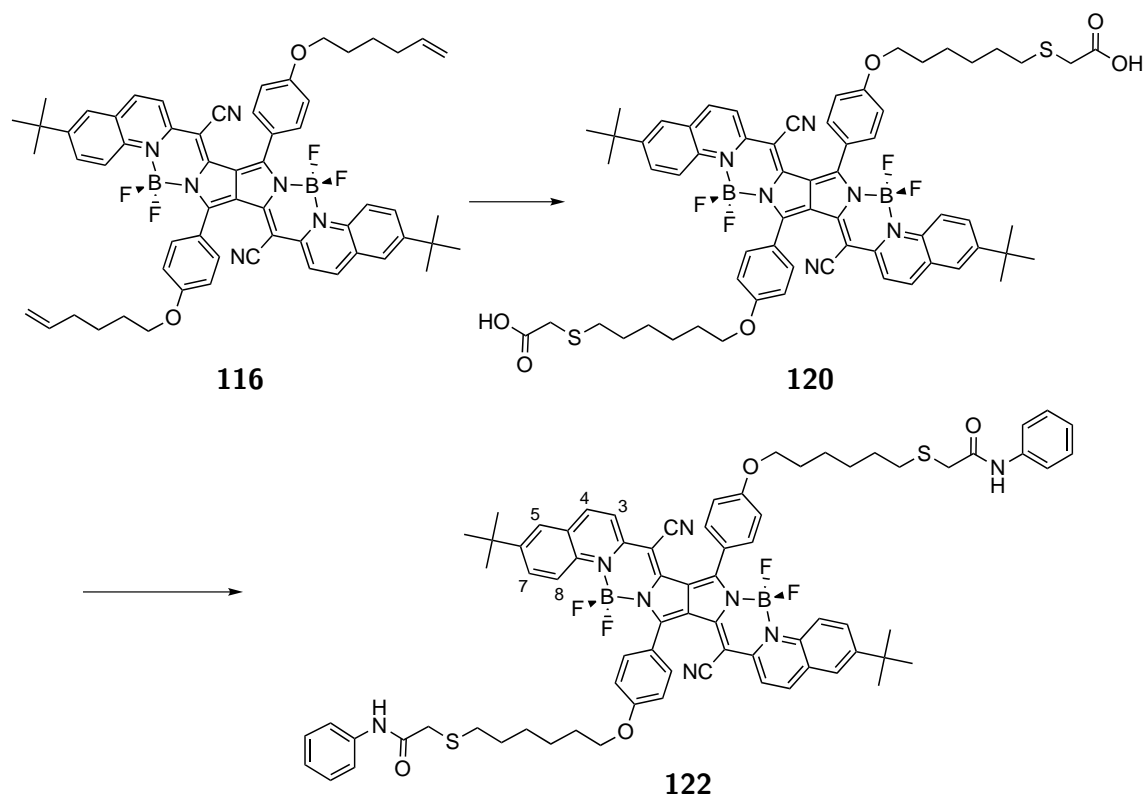
Ausbeute (vor Chromatographie): 110 mg (75 μmol, 72%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.25 (d, ³J = 9.3 Hz, 2 H; H-8), 7.92 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H; H-4), 7.65–7.53 (m, 10 H; 4 H AA', H-3, H-5, H-7), 7.04 (m, 4 H; XX'), 4.08 (t, ³J = 6.7 Hz, 4 H; OCH₂), 3.16 (t, ³J = 7.2 Hz, 8 H; BrCH₂), 1.85 (t, ³J = 6.7 Hz, 4 H; OCH₂CH₂), 1.78–1.03 (m, 54 H; 16 H B(CH₂)₂, 20 H O(CH₂)₂(CH₂)₅, 18 H *tert*-BuH), 0.91 (t, ³J = 7.0 Hz, 6 H; O(CH₂)₇CH₃);

ESI-MS: ber. für C₇₆H₉₅B₂N₄Br₆O₂ [M+H]⁺ 1466.4; gef. 1466.1.

5.10 Postfunktionalisierte Pyrrolopyrrol-Cyanine (pf-PPCys)

5.10.1 pf-BF₂-PPCy 122



pf-BF₂-PPCy 120

137 mg (138 μ mol) **116** wurden in 10 ml abs. 1,4-Dioxan unter N₂ Atmosphäre gelöst. 0.288 ml (4.14 mmol) Mercaptoessigsäure und 11 mg (67 μ mol) Azobisisobutyronitril (AIBN) wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 6 h unter Rühren auf 90 °C erhitzt. Nach jeder der ersten fünf Stunden wurden weitere 11 mg (67 μ mol) AIBN dazugegeben (402 μ mol AIBN gesamt). Wasser wurde dazugegeben und der ausfallende Feststoff wurde abfiltriert. Der Feststoff wurde in MeOH suspendiert, im Ultraschallbad digeriert und abfiltriert (2x). Nach Trocknung wurde **120** als ein grüner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 108 mg (92 μ mol, 66%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.44 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-8), 8.11 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H; H-4), 7.80-7.60 (m, 10 H; 4 H AA', H-3, H-5, H-7), 7.07 (m, 4 H; XX'), 4.09 (t, ³J = 6.2 Hz, 4 H; OCH₂), 3.29 (s, 4 H; SCH₂COOH), 2.71 (t, ³J = 7.2 Hz, 4 H; SCH₂CH₂),

1.85 (m, 4 H; OCH_2CH_2), 1.70 (m, 4 H; SCH_2CH_2), 1.54 (m, 8 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 1.36 (s, 18 H; *tert*-BuH);

ESI-MS: ber. für $\text{C}_{64}\text{H}_{67}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1177.5; gef. 1178.3.

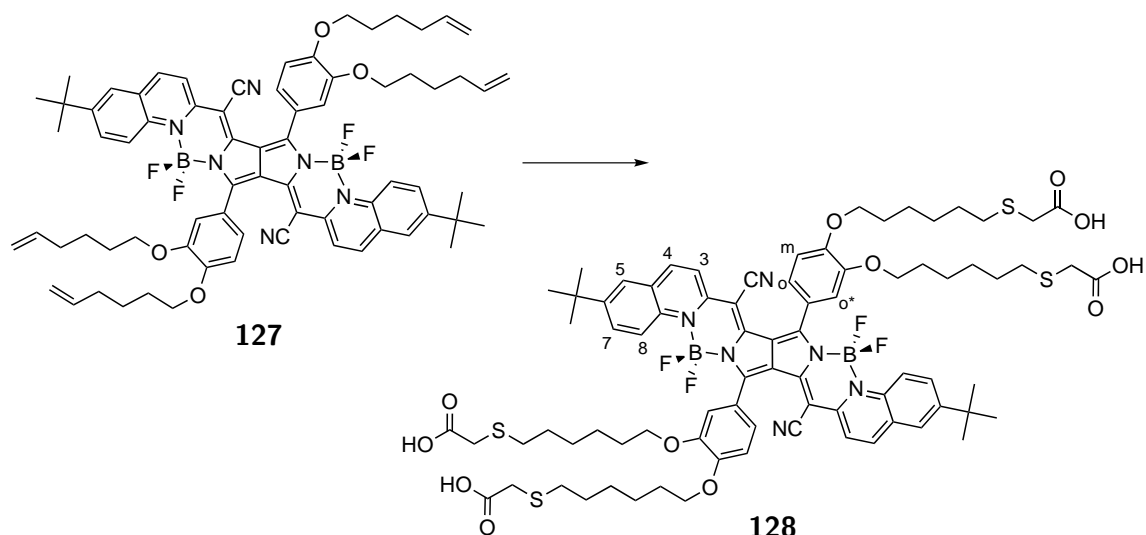
pf-BF₂-PPCy 122

10 mg (8.5 μmol) **120**, 7.3 mg (17.0 μmol) (1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)-dimethylamino-morpholino-carbenium Hexafluorophosphat (COMU) und 3 μl (17.0 μmol) DIPEA wurden unter N_2 Atmosphäre in 1 ml abs. DCM vorgelegt und für 15 min bei RT gerührt. Es wurden 2 μl (17.0 μmol) Anilin zugegeben und für 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM verdünnt und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde in MeOH digeriert und abfiltriert (3x). **122** wurde als ein grüner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 11 mg (8 μmol , 98%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.76 (s, 2 H; CONH), 8.44 (d, ^3J = 9.2 Hz, 2 H; H-8), 8.10 (d, ^3J = 9.0 Hz, 2 H; H-4), 7.80-7.60 (m, 10 H; 4 H AA', H-3, H-5, H-7), 7.58 (d, ^3J = 7.3 Hz, 4 H; PhH), 7.36 (t, ^3J = 7.3 Hz, 4 H; PhH), 7.14 (t, ^3J = 7.3 Hz, 4 H; PhH), 7.06 (m, 4 H; XX'), 4.07 (t, ^3J = 6.2 Hz, 4 H; OCH_2), 3.40 (s, 4 H; SCH_2COOH), 2.66 (t, ^3J = 7.2 Hz, 4 H; SCH_2CH_2), 1.84 (m, 4 H; OCH_2CH_2), 1.71 (m, 4 H; SCH_2CH_2), 1.53 (m, 8 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 1.37 (s, 18 H; *tert*-BuH).

5.10.2 pf-BF₂-PPCy 128



100 mg (84 μmol) **127** wurden in 10 ml abs. 1,4-Dioxan unter N_2 Atmosphäre gelöst. 0.175 ml (2.52 mmol) Mercaptoessigsäure und 14 mg (85 μmol) Azobisisobutyronitril (AIBN) wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 6 h unter Rühren auf 90 °C erhitzt. Nach jeder der ersten fünf Stunden wurden weitere 14 mg (85 μmol) AIBN dazugegeben (510 μmol AIBN gesamt). Wasser wurde dazugegeben und der ausfallende Feststoff wurde abfiltriert. Der Feststoff wurde in Wasser suspendiert, im Ultraschallbad digeriert und abzentrifugiert (2x). Nach Trocknung wurde **128** als ein grüner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 83 mg (53 μmol , 63%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ/ppm = 8.35 (b, 2 H; H-8), 8.10 (d, ^3J = 9.1 Hz, 2 H; H-4), 7.72 (dd, ^3J = 9.3 Hz, ^4J = 2.3 Hz, 2 H; H-7), 7.62 (d, ^3J = 9.1 Hz, 2 H; H-3), 7.59 (d, ^4J = 2.3 Hz, 2 H; H-5), 7.33-7.23 (m, 4 H; o*-H, o-H), 6.95 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2 H; m-H), 4.02 (m, 8 H; OCH_2 , OCH'_2), 3.21 (s, 4 H; SCH_2COOH), 3.15 (s, 4 H; $\text{SCH}'_2\text{COOH}$), 2.64 (t, ^3J = 7.4 Hz, 4 H; SCH_2), 2.54 (t, ^3J = 7.4 Hz, 4 H; SCH'_2), 1.87-1.33 (m, 32 H; $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{S}$), 1.30 (s, 18 H; *tert*-BuH).

5.10.3 Ionisches pf-BPh₂-PPCy 139

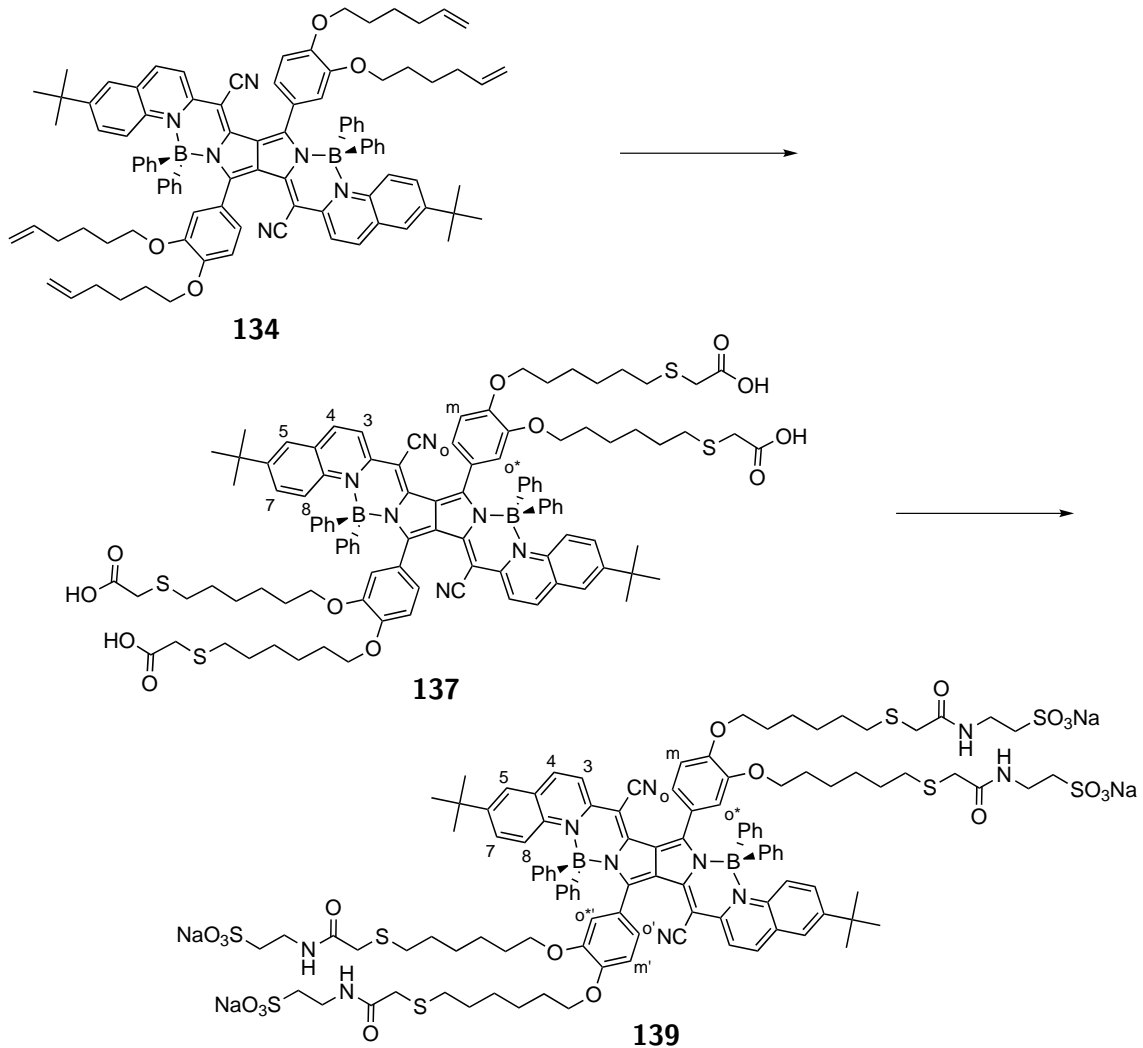
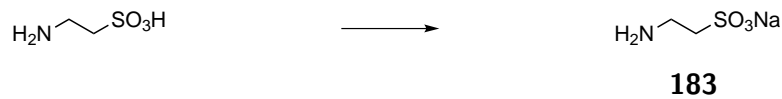
pf-BPh₂-PPCy 137

200 mg (140 μmol) **134** wurden in 10 ml abs. 1,4-Dioxan unter N_2 Atmosphäre gelöst. 0.294 ml (4.22 mmol) Mercaptoessigsäure und 23.2 mg (140 μmol) Azobisisobutyronitril (AIBN) wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 4 h unter Rühren auf 90 °C erhitzt. Nach jeder der ersten drei Stunden wurden weitere 23.2 mg (140 μmol) AIBN dazugegeben (560 μmol AIBN gesamt). 20 ml Wasser wurden dazugegeben und der ausfallende Feststoff wurde abfiltriert. Der Feststoff wurde in Wasser suspendiert, im Ultraschallbad digeriert und abzentrifugiert (2x). Nach Trocknung wurde **137** als ein brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 200 mg (112 μmol , 80%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm = 12.53 (s, 4 H; COOH), 8.27 (d, ^3J = 8.1 Hz, 2 H; H-8), 8.06 (d, ^3J = 7.8 Hz, 2 H; H-4), 7.65 (b, 2 H; H-5), 7.56 (d, ^3J = 7.8 Hz, 2 H; H-3), 7.42 (b, 2 H; H-7), 7.35-7.00 (m, 20 H; BPhH), 6.55 (b, 2 H; m-H), 5.75 (b, 1 H; o*-H), 5.70 (b, 1 H; o'-H), 5.68 (b, 1 H; o-H), 5.59 (b, 1 H; o'-H), 4.01 (m, 4 H; OCH_2), 3.43 (m, 4 H; OCH , OCH'), 3.24 (s, 4 H; SCH_2COOH), 3.19 (s, 2 H; SCHCOOH), 3.17 (s, 2 H; $\text{SCH}'\text{COOH}$), 2.65 (t, ^3J = 7.2 Hz, 4 H; SCH_2), 2.55 (m, 4 H; SCH , SCH'), 1.83-1.31 (m, 32 H; $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{S}$), 1.15 (s, 18 H; *tert*-BuH);

ESI-MS: ber. für $\text{C}_{104}\text{H}_{115}\text{B}_2\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1790.8; gef. 1790.6.

**Einschub: Na-2-Aminoethansulfonat (183)** [249]**183**

1.598 g NaOH (39.95 mmol) wurden in 7 ml H₂O gelöst und 5.0 g (39.95 mmol) 2-Aminoethansulfonsäure (Taurin) wurden dazugegeben und für 2 h auf 100 °C erhitzt. Das Wasser wurde am Rotationsverdampfer entfernt. **183** wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5.778 g (39.3 mmol, ≈ 100%)

Elementaranalyse: ber. [%] für C₂H₆NNaO₃S (M = 147.13 g/mol): C 16.33, H 4.11, N

9.52; gef.: C 16.20, H 4.14, N 9.59.

pf-BPh₂-PPCy 139

Darstellung des 4-fach NHS-Esters: 200 mg (111.7 μ mol) **137**, 230 mg (1.12 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) and 130 mg (1.12 mmol) N-Hydroxysuccinimid (NHS) wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in Methanol suspendiert, im Ultraschallbad digeriert und abfiltriert (2x). Der so dargestellte NHS-Ester (200 mg) wurde getrocknet.

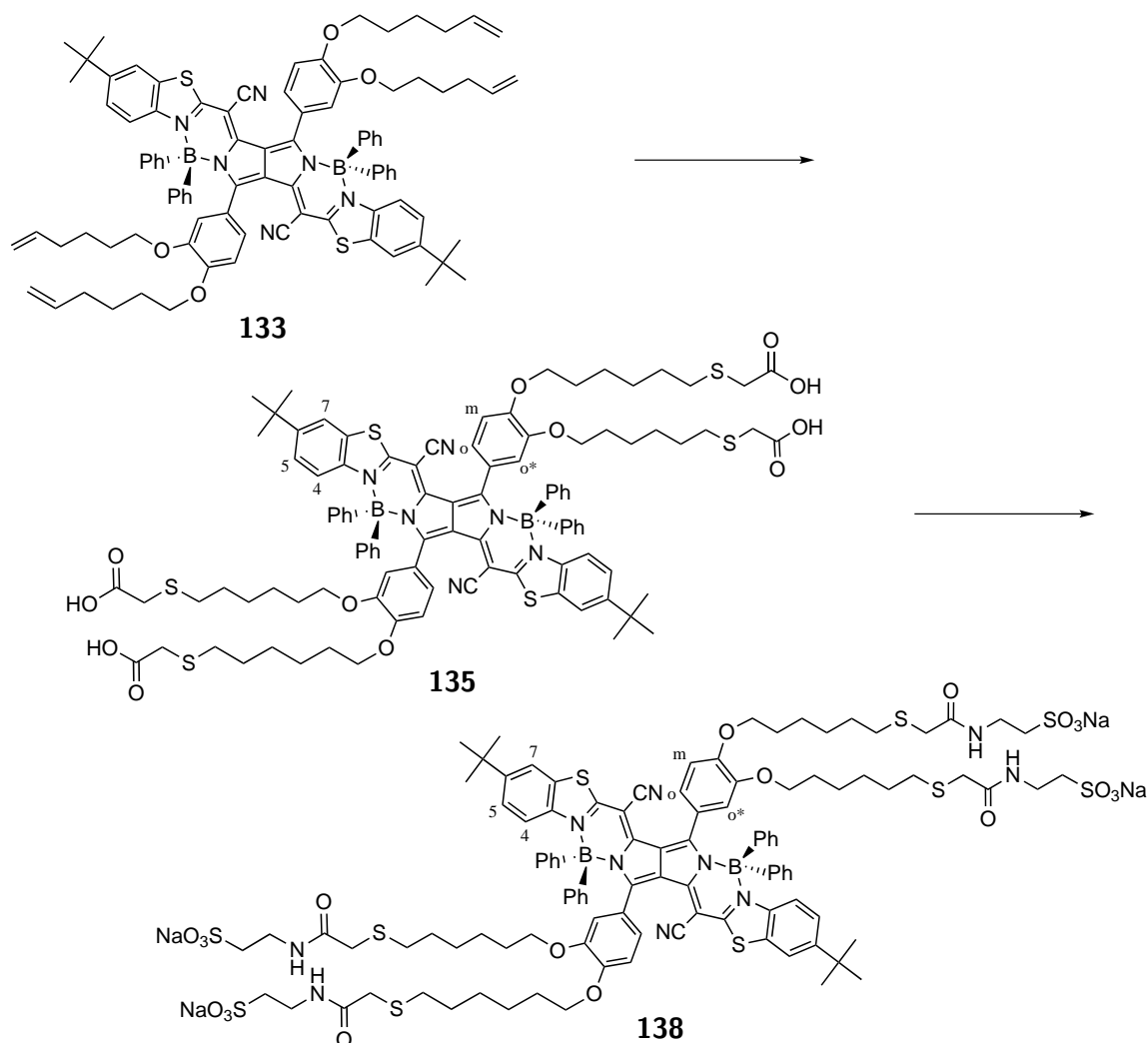
Darstellung von 139: 73 mg (496 μ mol) Na-2-Aminoethansulfonat **183** wurde in 27 ml DMF suspendiert und einige Minuten im Ultraschallbad suspendiert. 180 mg (82.6 μ mol) des NHS-Esters wurden dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT gerührt bis nur noch Produktpeaks im ESI-Massenspektrum gefunden wurden ($m/z = 1129.9, 745.6$; etwa 10 min). 50 ml DCM wurden zugegeben und der ausfallende Feststoff wurde abfiltriert. Umkehrphase C-18 Säulenchromatographie (Gradient von H₂O:MeOH, 1:1 bis H₂O:MeOH, 2:3) lieferte **139** als einen braunen Feststoff.

Ausbeute: 34 mg (15 μ mol, 18%)

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ /ppm = 8.24 (d, ³J = 9.6 Hz, 2 H; H-8), 8.12 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-4), 7.59 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H; H-3), 7.56 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 2 H; H-5), 7.46-7.36 (m, 8 H; BPhH), 7.27 (dd, ³J = 9.6 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 2 H; H-7), 7.18-7.06 (m, 12 H; BPhH), 6.56 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H; m-H), 5.89 (m, 2 H; o*-H, o*' -H), 5.75 (dd, 1 H; o-H), 5.72 (dd, 1 H; o'-H), 4.10 (m, 4 H; OCH₂), 3.66 (t, ³J = 6.7 Hz, 4 H; CONHCH₂), 3.63 (t, ³J = 6.7 Hz, 4 H; CONHCH'₂), 3.56 (m, 4 H; OCH, OCH'), 3.24 (s, 4 H; SCH₂CONH), 3.14 (s, 2 H; SCHCONH), 3.13 (s, 2 H; SCH'CONH), 3.00 (t, ³J = 6.7 Hz, 4 H; CH₂SO₃Na), 2.97 (t, ³J = 6.7 Hz, 4 H; CH'₂SO₃Na), 2.68 (t, ³J = 7.2 Hz, 4 H; SCH₂), 2.54 (t, ³J = 6.9 Hz, 2 H; SCH), 2.52 (t, ³J = 6.9 Hz, 2 H; SCH'), 1.89 (qui, ³J = 6.4 Hz, 4 H; OCH₂CH₂), 1.72 (qui, ³J = 6.4 Hz, 4 H; OCH₂CH'₂), 1.69 (qui, ³J = 6.4 Hz, 4 H; SCH₂CH₂), 1.60 (m, 12 H; SCH₂CH'₂, O(CH₂)₂CH₂), 1.44 (m, 8 H; S(CH₂)₂CH₂), 1.21 (s, 18 H; tert-BuH);

HR ESI-MS: ber. für C₁₁₂H₁₃₀B₂N₁₀NaO₂₀S₈ [M-3Na]³⁻ 745.5782; gef. 745.5801; ber. für C₁₁₂H₁₃₀B₂N₁₀O₂₀S₈ [M-4Na]⁴⁻ 553.4362; gef. 553.4333;

Elementaranalyse: ber. [%] für C₁₁₂H₁₃₀B₂N₁₀Na₄O₂₀S₈ · 3 H₂O (M = 2360.43 g/mol): C 56.99, H 5.81, N 5.93; gef.: C 55.95, H 5.75, N 6.03.



5.10.4 Ionisches pf-BPh₂-PPCy **138**

pf-BPh₂-PPCy **135**

636 mg (440 μ mol) **133** wurden in 30 ml abs. 1,4-Dioxan unter N₂ Atmosphäre gelöst. 0.92 ml (13.3 mmol) Mercaptoessigsäure und 72.9 mg (444 μ mol) Azobisisobutyronitril (AIBN) wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 4 h unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach jeder der ersten drei Stunden wurden weitere 72.9 mg (444 μ mol) AIBN dazugegeben (1.78 mmol AIBN gesamt). 45 ml Wasser wurden dazugegeben und der ausfallende Feststoff wurde abfiltriert. Der Feststoff wurde in Wasser suspendiert, im Ultraschallbad digeriert und abzentrifugiert (2x). Nach Trocknung wurde **138** als ein grüner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 735 mg (408 μmol , 93%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm = 12.49 (s, 4 H; COOH), 7.96 (s, 2 H; H-7), 7.41-7.03 (m, 22 H; BPhH, H-5), 6.85 (d, 3J = 9.2 Hz, 2 H; H-4), 6.44 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H; m-H), 6.43 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H; m'-H), 6.02 (b, 2 H; o*-H), 5.985 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H; o-H), 5.965 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H; o'-H), 3.93 (t, 3J = 5.8 Hz, 4 H, OCH₂), 3.40 (b, 4 H; OCH, OCH'), 3.24 (s, 4 H; SCH₂COOH), 3.213 (s, 2 H; SCHCOOH) 3.207 (s, 2 H; SCH'COOH), 2.62 (m, 8 H; SCH₂), 1.73 (m, 4 H; OCH₂CH₂), 1.65-1.53 (m, 12 H; OCH₂CH'₂, SCH₂CH₂), 1.46 (m, 8 H; O(CH₂)₂CH₂), 1.37 (m, 8 H; S(CH₂)₂CH₂), 1.13 (s, 18 H; *tert*-BuH);

ESI-MS: ber. für C₁₀₀H₁₁₁B₂N₆O₁₂S₆ [M+H]⁺ 1801.7; gef. 1800.8

pf-BPh₂-PPCy 138

Darstellung des 4-fach NHS-Esters: 730 mg (405 μmol) **135**, 835 mg (4.05 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) and 466 mg (4.05 mmol) N-Hydroxysuccinimid (NHS) wurden in 350 ml Dichlormethan gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in Methanol suspendiert, im Ultraschallbad digeriert und abfiltriert (2x). Der so dargestellte NHS-Ester (805 mg) wurde getrocknet.

Darstellung von 138: 283 mg (1.93 mmol) Na-2-Aminoethansulfonat **183** wurde in 40 ml DMF suspendiert und einige Minuten im Ultraschallbad suspendiert. 703 mg (321 μmol) des NHS-Esters wurden dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT gerührt bis nur noch Produktpeaks im ESI-Massenspektrum gefunden wurden (m/z = 749.6, 556.4; etwa 50 min). 40 ml DCM wurden zugegeben und der ausfallende Feststoff wurde abfiltriert. Der Feststoff wurde in einer kleinen Menge Wasser gelöst und zweifach mittels Umkehrphase C-18 Säulenchromatographie (Gradient von H₂O:MeOH, 1:2 bis H₂O:MeOH, 1:3) gereinigt. **139** wurde als ein grüner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 156 mg (67 μmol , 21%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): δ/ppm = 7.76 (d, 4J = 1.6 Hz, 2 H; H-7), 7.64-7.08 (m, 20 H; BPh-H), 7.14 (dd, 3J = 9.2 Hz, 4J = 1.6 Hz, 2 H; H-5), 6.96 (d, 3J = 9.2 Hz, 2 H; H-4), 6.44 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H; m-H), 6.43 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H; m'-H), 6.195 (b, 1 H; o*-H), 6.175 (b, 1 H; o*' -H), 6.08 (dd, 3J = 8.2 Hz, 4J = 1.5 Hz, 2 H; o-H), 4.00 (t, 3J = 6.4 Hz, 4 H; OCH₂), 3.66 (t, 3J = 6.8 Hz, 4 H; CONHCH₂), 3.63 (t, 3J = 6.8 Hz, 4 H; CONHCH'₂), 3.55 (m, 2 H; OCH), 3.29 (m, 2 H; OCH'), 3.23 (s, 4 H; SCH₂CONH), 3.19 (s, 2 H; SCHCONH), 3.17 (s, 2 H; SCH'CONH), 2.99 (t, 3J = 6.8 Hz, 4 H; CH₂SO₃Na), 2.97 (t, 3J = 6.8 Hz, 4 H; CH'₂SO₃Na), 2.66 (t, 3J = 7.2 Hz, 4 H; SCH₂), 2.61 (t, 3J = 6.9 Hz, 2 H; SCH), 2.59 (t, 3J = 6.9 Hz, 2 H; SCH'), 1.82 (m, 4 H; OCH₂CH₂), 1.74-1.60 (m,

12 H; $\text{OCH}_2\text{CH}'_2$, SCH_2CH_2), 1.55 (m, 8 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.45 (m, 8 H; $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}'_2$), 1.23 (s, 18 H; *tert*-BuH);

HR ESI-MS: ber. für $\text{C}_{108}\text{H}_{126}\text{B}_2\text{N}_{10}\text{O}_{20}\text{S}_{10}$ $[\text{M}-4\text{Na}]^{4-}$ 556.4144; gef. 556.4180;

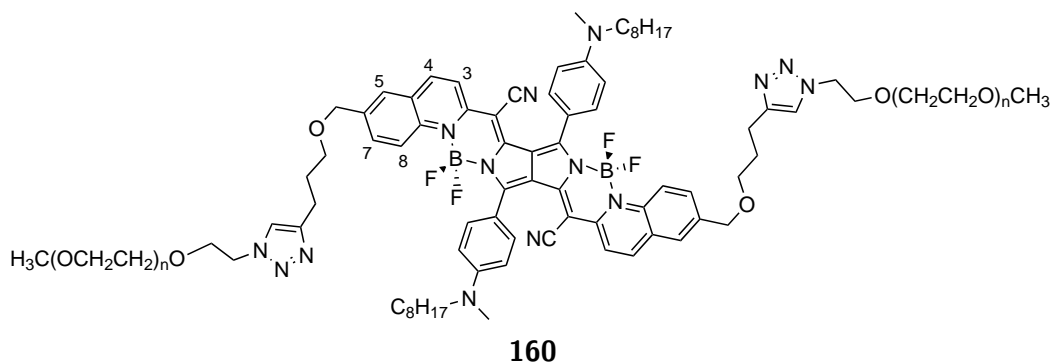
Elementaranalyse: ber. [%] für $\text{C}_{108}\text{H}_{126}\text{B}_2\text{N}_{10}\text{Na}_4\text{O}_{20}\text{S}_{10} \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ ($M = 2498.59 \text{ g/mol}$): C 51.92, H 5.89, N 5.61; gef.: C 51.80, H 5.76, N 6.07.

5.10.5 Nicht-ionische pf-PPCys

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Unter Stickstoffatmosphäre werden ein Äquivalent $\text{BR}_2\text{-PPCy}$, 3 Äquivalente Poly(ethylen-glycol)methyletherazid (PEG-Azid, $M_n \approx 1000 \text{ g/mol}$, $n \approx 21$), 0.6 Äquivalente $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ und 1.5 Äquivalente Na-L-(+)-Ascorbat in entgastem DMF über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Gemische aus DCM und MeOH), wobei überschüssiges PEG-Azid aufgrund sehr ähnlichen Laufverhaltens nicht vollständig abgetrennt werden kann. Im Folgenden werden die Synthesen, eventuelle Abweichungen von der allgemeinen Arbeitsvorschrift und die Charakterisierung der einzelnen pf-PPCys beschrieben.

pf-BF₂-PPCy 160



Reaktionsansatz:

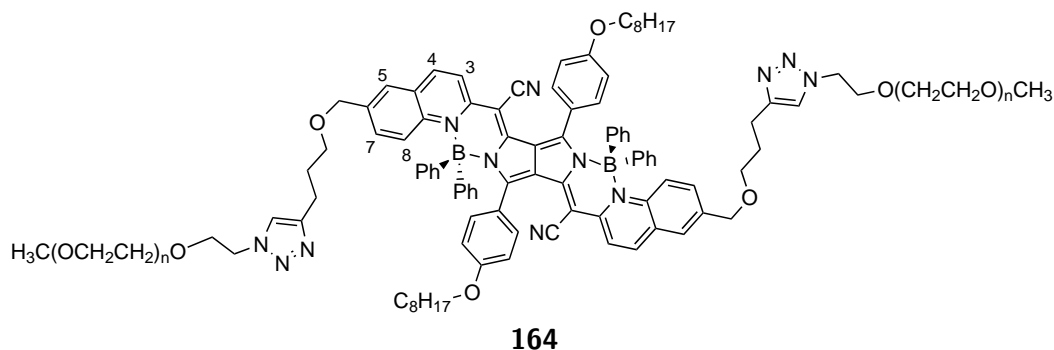
156 - $\text{BF}_2\text{-PPCy}$	40 mg	38 μmol	
PEG-Azid	113 mg	113 μmol	
$\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$	3.6 mg	23 μmol	
Na-L-(+)-Ascorbat	11.2 mg	56 μmol	
DMF			4 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM:MeOH, 15:1) lieferte **160** als einen blauen, wachsartigen Feststoff.

Ausbeute: 60 mg (19 μmol , 51%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ/ppm = 8.44 (b, 2 H; Chinolin), 8.02 (d, ^3J = 9.3 Hz, 2 H; Chinolin), 7.72 (m, 4 H, AA'), 7.65-7.55 (m, 6 H; Chinolin), 7.39 (s, 2 H; Triazol-H), 6.75 (m, 4 H, XX'), 4.56 (s, 4 H; $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{-Triazol}$), 4.40 (t, ^3J = 5.2 Hz, 4 H; Triazol- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OPEG}$), 3.76 (t, ^3J = 5.2 Hz, 4 H; Triazol- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OPEG}$), 3.64-3.47 (m; PEG-Kette), 3.45 (m, 4 H; $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{-Triazol}$), 3.34 (t, ^3J = 5.4 Hz, 4 H; NCH_2CH_2), 3.27 (s, 6 H; PEG- OCH_3), 3.02 (s, 6 H; NCH_3), 2.74 (t, ^3J = 7.5 Hz, 4 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-Triazol}$), 1.94 (qui, ^3J = 7.0 Hz, 4 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Triazol}$), 1.61 (b, 4 H; NCH_2CH_2), 1.34-1.18 (m, 20 H; $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_5$), 0.82 (t, ^3J = 6.7 Hz, 6 H; $\text{N}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

pf-BPh₂-PPCy 164



Reaktionsansatz:

166 - BPh ₂ -PPCy	40 mg	29 μmol
PEG-Azid	88 mg	88 μmol
$\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$	2.8 mg	17.6 μmol
Na-L-(+)-Ascorbat	8.7 mg	43.9 μmol
DMF		4 ml

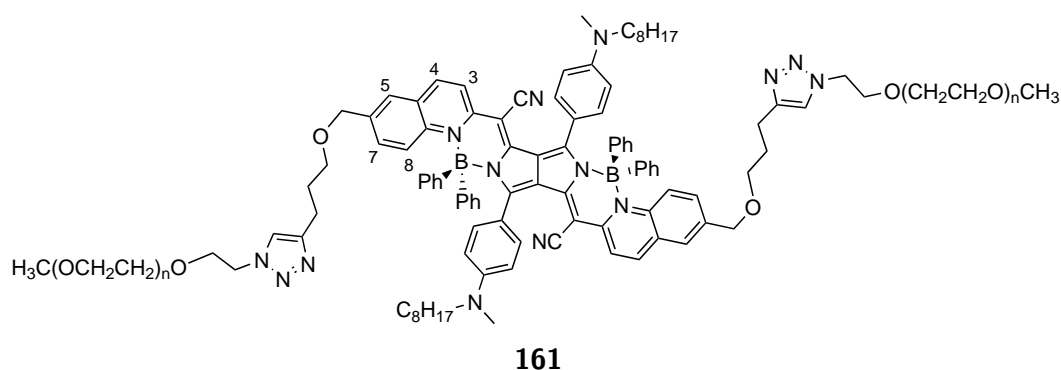
Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (Gradient von DCM:MeOH, 15:1 bis DCM:MeOH, 10:1) lieferte **164** als einen braunen, wachsartigen Feststoff.

Ausbeute: 55 mg (17 μmol , 56%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 100 °C): δ/ppm = 8.16 (d, ^3J = 9.5 Hz, 2 H; H-8), 7.78 (d, ^3J = 9.1 Hz, 2 H; H-4), 7.60 (d, ^3J = 9.1 Hz, 2 H; H-3), 7.34-7.27 (m, 12 H; 8 H BPhH,

2 H H-5, 2 H Triazol-H), 7.05 (m, 12 H; BPhH), 6.97 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 2 H; H-7), 6.52 (m, 4 H; AA'), 6.15 (m, 4 H; XX'), 4.36 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 4 H; Triazol-NCH₂CH₂OPEG), 4.32 (s, 4 H; CH₂O(CH₂)₃-Triazol), 4.01 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 4 H; OCH₂CH₂), 3.77 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 4 H; Triazol-NCH₂CH₂OPEG), 3.70-3.46 (m; PEG-Kette), 3.44 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 4 H; OCH₂(CH₂)₂-Triazol), 3.32 (s, 6 H; PEG-OCH₃), 2.68 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 4 H; O(CH₂)₂CH₂-Triazol), 1.89 (qui, $^3J = 6.5$ Hz, 4 H; OCH₂CH₂CH₂-Triazol), 1.84 (qui, $^3J = 6.8$ Hz, 4 H; OCH₂CH₂), 1.57-1.31 (m, 20 H; O(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.91 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 6 H; O(CH₂)₇CH₃).

pf-BPh₂-PPCy 161



Reaktionsansatz:

157 - BPh ₂ -PPCy	40 mg	29 μmol
PEG-Azid	86 mg	86 μmol
CuSO ₄ · 5 H ₂ O	2.8 mg	17.3 μmol
Na-L-(+)-Ascorbat	8.5 mg	43.1 μmol
DMF		4 ml

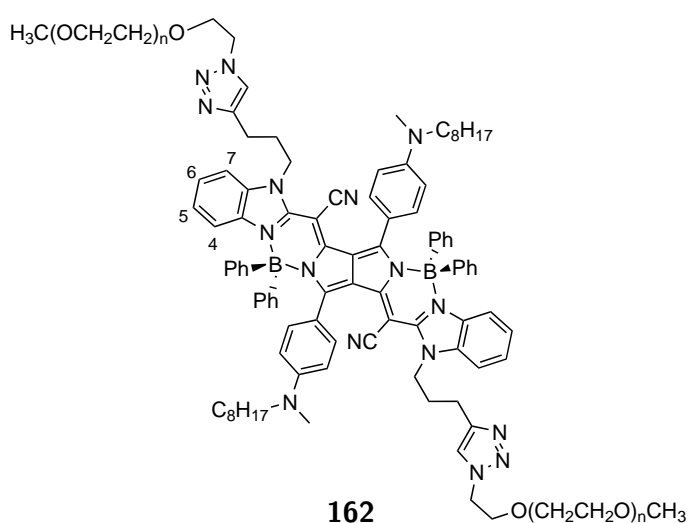
Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM:MeOH, 15:1) lieferte **161** als einen türkis-grünen, wachsartigen Feststoff.

Ausbeute: 40 mg (12 μmol, 41%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 100 °C): δ/ppm = 8.12 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 2 H; H-8), 7.73 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H; H-4), 7.58 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H; H-3), 7.37-7.26 (m, 12 H; 8 H BPhH, 2 H H-5, 2 H Triazol-H), 7.03 (m, 12 H; BPhH), 6.95 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 2 H; H-7), 6.32 (m, 4 H; AA'), 6.08 (m, 4 H; XX'), 4.36 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 4 H; Triazol-NCH₂CH₂OPEG), 4.31 (s, 4 H; CH₂O(CH₂)₃-Triazol), 3.77 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 4 H; Triazol-NCH₂CH₂OPEG), 3.70-3.46

(m; PEG-Kette), 3.43 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 4 H; $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{-Triazol}$), 3.34 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 4 H; NCH_2CH_2), 3.32 (s, 6 H; PEG-OCH_3), 2.97 (s, 6 H; NCH_3), 2.68 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 4 H; $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-Triazol}$), 1.89 (qui, $^3J = 7.0$ Hz, 4 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Triazol}$), 1.69 (qui, $^3J = 6.5$ Hz, 4 H; NCH_2CH_2), 1.57–1.31 (m, 20 H; $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_5$), 0.90 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 6 H; $\text{N}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

pf-BPh₂-PPCy 162



Reaktionsansatz:

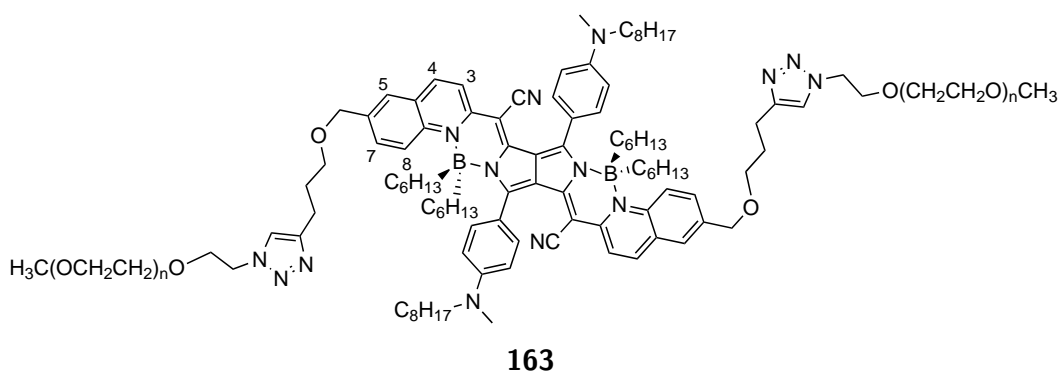
158 - BPh ₂ -PPCy	60 mg	46 μmol
PEG-Azid	137 mg	137 μmol
$\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$	5 mg	31 μmol
Na-L-(+)-Ascorbat	17 mg	86 μmol
DMF		7 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM:MeOH, 15:1) lieferte **162** als einen blauen, wachsartigen Feststoff.

Ausbeute: 38 mg (11 μmol , 31%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): $\delta/\text{ppm} = 7.28$ (s, 2 H; Triazol-H), 7.22 (m, 8 H; BPhH), 7.08-6.96 (m, 16 H; 12 H BPhH, 2 H H-4, 2 H H-5), 6.78 (t, $^3J = 8$ Hz, 2 H; H-6), 6.60 (m, 4 H; AA'), 6.32 (d, $^3J = 8$ Hz, 2 H; H-7) 6.13 (m, 4 H; XX'), 4.36 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 4 H; Triazol- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OPEG}$), 4.30 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 4 H; $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{-Triazol}$), 3.73

(t, $^3J = 5.4$ Hz, 4 H; Triazol–NCH₂CH₂OPEG), 3.60-3.44 (m; PEG-Kette), 3.28 (s, 6 H; PEG–OCH₃), 3.14 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 4 H; NCH₂CH₂) 2.77 (s, 6 H; NCH₃), 2.61 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 4 H; N(CH₂)₂CH₂–Triazol), 2.05 (b, 4 H; NCH₂CH₂CH₂–Triazol), 1.46 (b, 4 H; NCH₂CH₂), 1.32–1.19 (m, 20 H; N(CH₂)₂(CH₂)₅), 0.83 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 6 H; N(CH₂)₇CH₃).

pf-BHex₂-PPCy 163**Reaktionsansatz:**

159 - BHex ₂ -PPCy	40 mg	28 μmol	
PEG-Azid	84 mg	84 μmol	
CuSO ₄ · 5 H ₂ O	2.7 mg	17 μmol	
Na-L-(+)-Ascorbat	8.3 mg	42 μmol	
DMF			4 ml

Durchführung: Säulenchromatographische Reinigung (DCM:MeOH, 15:1) lieferte **163** als einen türkis, wachsartigen Feststoff.

Ausbeute: 35 mg (10 μmol, 37%)

¹H-NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ/ppm = 8.41 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H; H-8), 7.83 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H; H-4), 7.57-7.49 (m, 4 H; H-3, H-5), 7.43 (s, 2 H; Triazol-H), 7.40 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H; H-7), 7.33 (m, 4 H; AA'), 6.71 (m, 4 H; XX'), 4.54 (s, 4 H; CH₂O(CH₂)₃–Triazol), 4.45 (t, $^3J = 5.1$ Hz, 4 H; Triazol–NCH₂CH₂OPEG), 3.81 (t, $^3J = 5.1$ Hz, 4 H; Triazol–NCH₂CH₂OPEG), 3.66-3.52 (m; PEG-Kette), 3.50 (m, 4 H; OCH₂(CH₂)₂–Triazol), 3.36 (m, 4 H; NCH₂CH₂), 3.32 (s, 6 H; PEG–OCH₃), 2.99 (s, 6 H; NCH₃), 2.78 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 4 H; O(CH₂)₂CH₂–Triazol), 1.98 (qui, $^3J = 7.0$ Hz, 4 H; OCH₂CH₂CH₂–Triazol), 1.61 (b, 4 H; NCH₂CH₂), 1.34–1.20 (m, 20 H; N(CH₂)₂(CH₂)₅), 1.12-0.93 (m, 32 H; BCH₂(CH₂)₄), 0.85 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 6 H; N(CH₂)₇CH₃), 0.73 (t, $^3J =$

7.2 Hz, 12 H; B(CH₂)₅CH₃), 0.66-0.50 (m, 8 H; BCH₂).

5.11 Biologisches Arbeiten und Fluoreszenzmikroskopie

5.11.1 Wasserlösliche PPCys in Säugetierzellen (CHOs)

139 in CHO Zellen

Live-cell Experimente: $5 \cdot 10^5$ CHO Zellen (wild-type Chinese Hamster Ovary) wurden in einer 35 mm Zellkulturschale (μ -dish, Ibidi, Planegg/Martinsried, Deutschland) ausgesät und über Nacht bei 37 °C und 5% CO₂ inkubiert. Sie wurden in Eagle's Minimum Essential Medium (Gibco-Invitrogen, Carlsbad, CA) - ergänzt mit 8% Hitze-inaktiviertem, fetalem Kälberserum (Gibco), 0.584 g/l L-Glutamin (Gibco), 3.5 g/l D-Glukose (Sigma, St. Louis, MO), 2.95 g/l Tryptose-Phosphat (Sigma), 100 U/ml Penicillin (Gibco), 100 mg/l Streptomycin (Gibco) und BME Vitaminen (Sigma) - kultiviert. **139** wurde in Milli-Q Wasser gelöst (1 mM). Die Zellen wurden mit einer 1 μ M Lösung von **139** in Zellkulturmedium für 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Die Zellen wurden drei Mal mit 1 ml PBS (Gibco) gewaschen und 1 ml farbloses (ohne Phenolrot, um mögliche Störungen der Fluoreszenzmessungen zu vermeiden) Zellkulturmedium wurde dazu gegeben. Fluoreszenzmikroskopie wurde an einem mit einem Piezotisch ausgestatteten Konfokalmikroskop (Axiovert 200, Zeiss, Jena, Deutschland) im z-Scan Modus durchgeführt. **139** wurde mit einem gepulsten Laser bei 690 nm (LDH-P-C-690, Picoquant, Berlin, Deutschland; Repetitionsrate: 10 MHz) angeregt. Anregungs- und Fluoreszenzsignale wurde mit einem dichroitischen Spiegel (z690RDC, Chroma Technology Corp., Bellows Falls, VT) und einem 770 nm Langpass Filter (HQ770LP, Chroma) separiert. Das Fluoreszenzsignal wurde mit einer Avalanche Photodiode (SPCM-AQR-14, Perkin Elmer, Dumberry, Canada) detektiert. FLIM Daten wurden zeitgleich mit einem TCSPC (*time correlated single photon counting*) Modul PicoHarp 400 (PicoQuant, Deutschland) mit einem integrierten Histogrammer im TTTR Modus gesammelt. Die Emissionsspektren von **139** im Inneren lebender CHO Zellen wurden durch Verwendung eines Dispersionsprismas (PS 857, Thorlabs Inc., Newton, NJ) und einer CCD Kamera (DU970NBV, Andor Technology, Belfast, UK) aufgenommen.

Experimente bei 4 °C: Es wurden $5 \cdot 10^5$ CHO Zellen über Nacht bei 4 °C inkubiert. Am nächsten Tag wurden die Zellen für 10 Minuten bei 4 °C gehalten um alle zellgetriebenen Internalisierungsprozesse (z.B. Endozytose) zu unterbinden. Die Zellen wurden dann mit einem gekühlten Zellkulturmedium, welches eine Konzentration von 100 μ M an **139** bein-

haltete, inkubiert und für 30 Minuten bei 4 °C gehalten. Die Zellen wurden dann drei Mal mit PBS (1 ml, 4 °C) gewaschen und mit Formalin (4% PFA in PBS, 1 ml, 4 °C) fixiert. Die Zellen wurden wiederum drei Mal mit je 1 ml PBS gewaschen. Um eine Austrocknung der Probe zu vermeiden wurde PBS hinzugegeben. Die Fluoreszenzmikroskopie wurde an demselben Setup wie oben beschrieben durchgeführt. Für die Kontrollexperimente wurde die Inkubation von **139** bei 37 °C für 30 Minuten ohne vorherige Inkubation bei 4 °C durchgeführt. Waschen und Zellfixierung wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.

164 in CHO Zellen

Live-cell Experimente: Es wurde mit **164** dieselbe Prozedur wie oben für **139** beschrieben durchgeführt und an demselben Aufbau mikroskopiert.

Blindproben-Experimente bei verschiedenen pH-Werten: Es wurde mit **164** dieselbe Prozedur wie unten für **160** bzw. **161** beschrieben durchgeführt und an demselben Aufbau mikroskopiert.

5.11.2 pH-sensitive PPCys in Säugetierzellen (CHOs)

160 und 161 in CHO Zellen

Experimente bei verschiedenen pH-Werten: $5 \cdot 10^5$ CHO Zellen wurden über Nacht bei 37 °C inkubiert. Am nächsten Tag wurden die Zellen mit einer 1 μ M Lösung von **160** oder **161** in Zellkulturmedium für 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Die Zellen wurden drei Mal mit je 1 ml PBS gewaschen und mit Formalin (4% PFA in PBS, 1 ml) fixiert. Die Zellen wurden drei Mal mit je 1 ml PBS gewaschen und mit 1 ml Triton X-100 ($c = 0.1$ %) für 5 min bei RT behandelt. Dann wurden die Zellen erneut drei Mal mit je 1 ml PBS gewaschen und 1 ml H₂O dest. wurde dazu gegeben. Die Fluoreszenzmikroskopie wurde an demselben Setup wie oben beschrieben durchgeführt, außer dass im Falle von **160** mit einem 710 nm Langpassfilter gearbeitet wurde. Es wurden z-Scans der je selben Volumina bei verschiedenen pH-Werten durchgeführt. Die pH-Werte wurden durch Zugabe von 1 N HCl auf die gewünschten Werte eingestellt und zwischen Zugabe und den Messungen wurde je 15 min gewartet.

Abkürzungsverzeichnis

$\Delta\tilde{\nu}_{1/2}$	Halbwertsbreite der Schwingungsbande [cm^{-1}]
ϵ	molarer dekadischer Extinktionskoeffizient [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]
λ	Wellenlänge [nm]
ϕ_{F}	Fluoreszenzquantenausbeute
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl [cm^{-1}]
A	Absorption
abs.	absolut
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CCD	<i>charge-coupled device</i>
<i>c</i> -Hex	Cyclohexan
COMU	(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino-morpholino-carbenium Hexafluorophosphat
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dest.	destilliert
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin, Hünig-Base
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPP	Diketopyrrolopyrrol
EE	Essigsäureethylester
ESI	<i>electron spray ionisation</i>
F	Fluoreszenz
f	Oszillatorstärke
FLIM	<i>fluorescence lifetime imaging</i>
ges.	gesättigt

Abkürzungsverzeichnis

HAA	Heteroarylacetonitril
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i> / höchstes besetztes Molekülorbital
IC	<i>internal conversion</i> / Innere Umwandlung
ICG	<i>indocyanine green</i> / Indocyaningrün
ISC	<i>intersystem crossing</i> / Interkombination
KPG	Kerngezogenes Präzisions-Glasgerät
KPP	Ketopyrrolopyrrol
LED	<i>light emitting diode</i> / Leuchtdiode
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i> / niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
MALDI	<i>matrix assisted laser desorption ionization</i>
MeOH	Methanol
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NIR	<i>near infrared</i> / nahes Infrarot
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> / magnetische Kernresonanz
org.	organisch
p	Druck
P	Phosphoreszenz
PDI	Perylendiimid
PDT	Photodynamische Therapie
PE	Petrolether
PPCy	Pyrrolopyrrol Cyanin
RT	Raumtemperatur
S ₀	elektronischer Singulett Grundzustand
S ₁	erster elektronisch angeregter Singulett Zustand
T ₁	erster elektronisch angeregter Triplett Zustand
Sdp.	Siedepunkt
TCC	Trichlor- <i>iso</i> -cyanursäure
TCSPC	<i>time-correlated single photon counting</i> / zeitkorreliertes Einzelphotonenzählen
TDI	Terrylendiimid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
UV	Ultraviolett
Vis	<i>visible</i> / sichtbar

Literaturverzeichnis

- [1] C.-H. Fischer, *Spektrum der Wissenschaften* **1997**, 10, 104.
- [2] H. Zollinger, *Color Chemistry*, WILEY-VCH, Weinheim, **2003**.
- [3] G. Qian, Z. Y. Wang, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 1006–1029.
- [4] J. Picard, *Berichte der dt. Chem. Ges.* **1912**, 46, 1843.
- [5] J. Picard, *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, 48, 2352.
- [6] H. Siesler, Y. Ozaki, S. Kawata, H. Heise, *Near-infrared spectroscopy: principles, instruments, applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [7] R. Weissleder, *Nat. Biotechnol.* **2001**, 19(4), 316–317.
- [8] A. Becker, C. Hessenius, K. Licha, B. Ebert, U. Sukowski, W. Semmler, B. Wiedenmann, C. Grötzinger, *Nat. Biotechnol.* **2001**, 19(4), 327–331.
- [9] M. Y. Berezin, S. Achilefu, *Chem. Rev.* **2010**, 110(5), 2641–2684.
- [10] J. O. Escobedo, O. Rusin, S. Lim, R. M. Strongin, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14(1), 64–70.
- [11] S. A. Hilderbrand, R. Weissleder, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14(1), 71–79.
- [12] H. Kobayashi, M. Ogawa, R. Alford, P. L. Choyke, Y. Urano, *Chem. Rev.* **2010**, 110(5), 2620–2640.
- [13] A. Loudet, R. Bandichhor, K. Burgess, A. Palma, S. O. McDonnell, M. J. Hall, D. F. O’Shea, *Org. Lett.* **2008**, 10(21), 4771–4774.
- [14] E. M. Sevick-Muraca, J. P. Houston, M. Gurfinkel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6(5), 642–650.
- [15] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3. Aufl., Springer, New York, **2010**.

- [16] A. Masotti, P. Vicennati, F. Boschi, L. Calderan, A. Sbarbati, G. Ortaggi, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*(5), 983–987.
- [17] C. Jung, N. Ruthardt, R. Lewis, J. Michaelis, B. Sodeik, F. Nolde, K. Peneva, K. Müllen, C. Brauchle, *ChemPhysChem* **2009**, *10*(1), 180–190.
- [18] J. Q. Qu, C. Kohl, M. Pottek, K. Müllen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*(12), 1528–1531.
- [19] S. A. Hilderbrand, K. A. Kelly, R. Weissleder, C. H. Tung, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*(5), 1275–1281.
- [20] C. Rosazza, J. M. Escoffre, A. Zumbusch, M. P. Rols, *Mol. Ther.* **2011**, *19*(5), 913–921.
- [21] C. Rosazza, E. Phez, J. M. Escoffre, L. Cezanne, A. Zumbusch, M. P. Rols, *Int. J. Pharm.* **2012**, *423*(1), 134–143.
- [22] B. Ballou, L. A. Ernst, A. S. Waggoner, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*(7), 795–805.
- [23] S. L. Luo, E. L. Zhang, Y. P. Su, T. M. Cheng, C. M. Shi, *Biomaterials* **2011**, *32*(29), 7127–7138.
- [24] B. Riefke, K. Licha, W. Semmler, *Radiologe* **1997**, *37*(9), 749–755.
- [25] M. Wainwright, *Color. Technol.* **2010**, *126*(3), 115–126.
- [26] R. Weissleder, C. H. Tung, U. Mahmood, A. Bogdanov, *Nat. Biotechnol.* **1999**, *17*(4), 375–378.
- [27] A. Yuan, J. H. Wu, X. L. Tang, L. L. Zhao, F. Xu, Y. Q. Hu, *J. Pharm. Sci.* **2013**, *102*(1), 6–28.
- [28] U. Mahmood, C. H. Tung, A. Bogdanov, R. Weissleder, *Radiology* **1999**, *213*(3), 866–870.
- [29] A. Gorman, J. Killoran, C. O’Shea, T. Kenna, W. M. Gallagher, D. F. O’Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*(34), 10619–10631.
- [30] J. Killoran, L. Allen, J. F. Gallagher, W. M. Gallagher, D. F. O’Shea, *Chem. Commun.* **2002**, (17), 1862–1863.

- [31] L. Beverina, M. Crippa, M. Landenna, R. Ruffo, P. Salice, F. Silvestri, S. Versari, A. Villa, L. Ciaffoni, E. Collini, C. Ferrante, S. Bradamante, C. M. Mari, R. Bozio, G. A. Pagani, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*(6), 1894–1902.
- [32] K. Y. Law, *Chem. Rev.* **1993**, *93*(1), 449–486.
- [33] Z. H. Peng, H. J. Geise, X. F. Zhou, B. X. Peng, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, *105*(12), 739–742.
- [34] I. H. Song, C. H. Rhee, S. H. Park, S. L. Lee, D. Grudinin, K. H. Song, J. Choe, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*(5), 1012–1015.
- [35] M. Grätzel, *Nature* **2001**, *414*(6861), 338–344.
- [36] B. O'Regan, M. Grätzel, *Nature* **1991**, *353*(6346), 737–740.
- [37] U. Mayerhöffer, K. Deing, K. Groß, H. Braunschweig, K. Meerholz, F. Würthner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*(46), 8776–8779.
- [38] A. B. Tamayo, B. Walker, T.-Q. Nguyen, *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*(30), 11545–11551.
- [39] A. Burke, L. Schmidt-Mende, S. Ito, M. Grätzel, *Chem. Commun.* **2007**, (3), 234–236.
- [40] P. Y. Reddy, L. Giribabu, C. Lyness, H. J. Snaith, C. Vijaykumar, M. Chandrasekharam, M. Lakshmikantam, J. H. Yum, K. Kalyanasundaram, M. Grätzel, M. K. Nazeeruddin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*(3), 373–376.
- [41] T. S. Kang, B. S. Harrison, M. Bouguettaya, T. J. Foley, J. M. Boncella, K. S. Schanze, J. R. Reynolds, *Adv. Funct. Mater.* **2003**, *13*(3), 205–210.
- [42] K. S. Schanze, J. R. Reynolds, J. M. Boncella, B. S. Harrison, T. J. Foley, M. Bouguettaya, T. S. Kang, *Synth. Met.* **2003**, *137*(1-3), 1013–1014.
- [43] E. L. Williams, J. Li, G. E. Jabbour, *Appl. Phys. Lett.* **2006**, *89*(8).
- [44] Y. Avlasevich, K. Müllen, *Chem. Commun.* **2006**, (42), 4440–4442.
- [45] M. T. Harrison, S. V. Kershaw, M. G. Burt, A. L. Rogach, A. Kornowski, A. Eychmüller, H. Weller, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*(1-2), 295–307.
- [46] S. Todoroki, S. Sakaguchi, K. Sugii, *Japanese Journal of Applied Physics Part 1- Regular Papers Brief Communications & Review Papers* **1995**, *34*(6A), 3128–3133.

- [47] S. Daehne, *Science* **1978**, *199*(4334), 1163–1167.
- [48] M. Klessinger, *Chem. unserer Zeit* **1978**, *12*(1), 1–10.
- [49] M. Klessinger, J. Michl, *Excited states and photochemistry of organic molecules*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [50] R. Englman, J. Jortner, *Mol. Phys.* **1970**, *18*(2), 145–164.
- [51] J. Fabian, H. Nakazumi, M. Matsuoka, *Chem. Rev.* **1992**, *92*(6), 1197–1226.
- [52] J. Fabian, R. Zahradnik, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*(6), 677–694.
- [53] C. A. Barker, X. S. Zeng, S. Bettington, A. S. Batsanov, M. R. Bryce, A. Beeby, *Chem.–Eur. J.* **2007**, *13*(23), 6710–6717.
- [54] H. L. Kee, J. R. Diers, M. Ptaszek, C. Muthiah, D. Z. Fan, J. S. Lindsey, D. F. Bocian, D. Holten, *Photochem. Photobiol.* **2009**, *85*(4), 909–920.
- [55] L. Macor, F. Fungo, T. Tempesti, E. N. Durantini, L. Otero, E. M. Barea, F. Fabregat-Santiago, J. Bisquert, *Energy and Environmental Science* **2009**, *2*(5), 529–534.
- [56] M. Taniguchi, D. L. Cramer, A. D. Bhise, H. L. Kee, D. F. Bocian, D. Holten, J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **2008**, *32*(6), 947–958.
- [57] B. L. Wheeler, G. Nagasubramanian, A. J. Bard, L. A. Schechtman, D. R. Dininny, M. E. Kenney, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*(24), 7404–7410.
- [58] G. S. Filonov, K. D. Piatkevich, L. M. Ting, J. H. Zhang, K. Kim, V. V. Verkhusha, *Nat. Biotechnol.* **2011**, *29*(8), 757–U133.
- [59] X. Michalet, F. F. Pinaud, L. A. Bentolila, J. M. Tsay, S. Doose, J. J. Li, G. Sundaresan, A. M. Wu, S. S. Gambhir, S. Weiss, *Science (Washington, DC, U. S.)* **2005**, *307*(5709), 538–544.
- [60] S. Kim, Y. T. Lim, E. G. Soltész, A. M. De Grand, J. Lee, A. Nakayama, J. A. Parker, T. Mihaljevic, R. G. Laurence, D. M. Dor, L. H. Cohn, M. G. Bawendi, J. V. Frangioni, *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22*(1), 93–97.
- [61] W. Pham, Z. Medarova, A. Moore, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*(3), 735–740.
- [62] R. C. Benson, H. A. Kues, *Phys. Med. Biol.* **1978**, *23*(1), 159–163.

- [63] O. G. Bjornsson, R. Murphy, V. S. Chadwick, S. Bjornsson, *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **1983**, 21(7), 453–458.
- [64] K. Umezawa, D. Citterio, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **2007**, 36(12), 1424–1425.
- [65] K. Umezawa, A. Matsui, Y. Nakamura, D. Citterio, K. Suzuki, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15(5), 1096–1106.
- [66] K. Umezawa, Y. Nakamura, H. Makino, D. Citterio, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130(5), 1550–1551.
- [67] W. Zhao, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12(27), 7254–7263.
- [68] W. Zhao, E. M. Carreira, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44(11), 1677–1679.
- [69] N. G. Pschirer, C. Kohl, F. Nolde, J. Qu, K. Müllen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45(9), 1401–1404.
- [70] J. Fabian, *J. Prakt. Chem.* **1991**, 333(2), 197–222.
- [71] A. Mishra, R. Behera, P. Behera, B. Mishra, G. Behera, *Chem. Rev.* **2000**, 100(6), 1973–2011.
- [72] B. L. Renard, Y. Aubert, U. Asseline, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50(17), 1897–1901.
- [73] H. Langhals, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42(36), 4286–4288.
- [74] M. Tian, S. Tatsuura, M. Furuki, Y. Sato, I. Iwasa, L. S. Pu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(2), 348–349.
- [75] E. Arunkumar, N. Fu, B. D. Smith, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12(17), 4684–4690.
- [76] J. J. Gassensmith, J. M. Baumes, B. D. Smith, *Chem. Commun.* **2009**, (42), 6329–6338.
- [77] J. R. Johnson, N. Fu, E. Arunkumar, W. M. Leevy, S. T. Gammon, D. Piwnicka-Worms, B. D. Smith, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46(29), 5528–5531.
- [78] A. Treibs, F. Kreuzer, *Liebigs Annalen* **1968**, 718, 208–223.
- [79] E. Daltrozzo, Dissertation, TU München, **1965**.
- [80] R. P. Haughland, H. C. Kang, Chemically reactive dipyrrometheneboron difluoride dyes, USP4774339, **1988**.

- [81] A. C. Benniston, G. Copley, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*(21), 4124–4131.
- [82] A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*(11), 4891–4932.
- [83] G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*(7), 1184–1201.
- [84] T. E. Wood, A. Thompson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*(5), 1831–1861.
- [85] R. Ziessel, G. Ulrich, A. Harriman, *New J. Chem.* **2007**, *31*(4), 496–501.
- [86] O. Buyukcakir, O. A. Bozdemir, S. Kolemen, S. Erbas, E. U. Akkaya, *Org. Lett.* **2009**, *11*(20), 4644–4647.
- [87] J. Chen, J. Reibenspies, A. Derecskei-Kovacs, K. Burgess, *Chem. Commun.* **1999**, (24), 2501–2502.
- [88] A. B. Descalzo, H.-J. Xu, Z. Shen, K. Rurack, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2008**, *1130*, 164–171.
- [89] A. B. Descalzo, H.-J. Xu, Z.-L. Xue, K. Hoffmann, Z. Shen, M. G. Weller, X.-Z. You, K. Rurack, *Org. Lett.* **2008**, *10*(8), 1581–1584.
- [90] S. Goeb, R. Ziessel, *Org. Lett.* **2007**, *9*(5), 737–740.
- [91] A. Harriman, L. J. Mallon, S. Goeb, R. Ziessel, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*(38), 5199–5201.
- [92] H. Kim, A. Burghart, M. Welch, J. Reibenspies, K. Burgess, *Chem. Commun.* **1999**, (18), 1889–1890.
- [93] K. Rurack, M. Kollmannsberger, J. Daub, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*(2), 385–387.
- [94] G. Ulrich, S. Goeb, A. De Nicola, P. Retailleau, R. Ziessel, *Synlett* **2007**, (10), 1517–1520.
- [95] S. Atilgan, Z. Ekmekci, A. L. Dogan, D. Guc, E. U. Akkaya, *Chem. Commun.* **2006**, (42), 4398–4400.
- [96] J. Chen, M. Mizumura, H. Shinokubo, A. Osuka, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*(24), 5942–5949.
- [97] C. Goze, G. Ulrich, L. J. Mallon, B. D. Allen, A. Harriman, R. Ziessel, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*(31), 10231–10239.

- [98] S. L. Niu, G. Ulrich, R. Ziessel, A. Kiss, P. Y. Renard, A. Romieu, *Org. Lett.* **2009**, *11*(10), 2049–2052.
- [99] T. Rohand, W. Qin, N. Boens, W. Dehaen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (20), 4658–4663.
- [100] G. Ulrich, C. Goze, S. Goeb, P. Retailleau, R. Ziessel, *New J. Chem.* **2006**, *30*(7), 983–986.
- [101] G. Ulrich, C. Goze, M. Guardigli, A. Roda, R. Ziessel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*(24), 3694–3698.
- [102] A. Coskun, M. D. Yilmaz, E. U. Akkaya, *Org. Lett.* **2007**, *9*(4), 607–609.
- [103] S. O. McDonnell, D. F. O’Shea, *Org. Lett.* **2006**, *8*(16), 3493–3496.
- [104] C. Jung, B. K. Müller, D. C. Lamb, F. Nolde, K. Müllen, C. Bräuchle, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*(15), 5283–5291.
- [105] D. Wöll, H. Uji-I, T. Schnitzler, J. I. Hotta, P. Dedecker, A. Herrmann, F. C. De Schryver, K. Müllen, J. Hofkens, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*(4), 783–787.
- [106] Y. Avlasevich, K. Müllen, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*(26), 10243–10246.
- [107] H. Quante, K. Müllen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*(12), 1323–1325.
- [108] F. Nolde, J. Qu, C. Kohl, N. G. Pschirer, E. Reuther, K. Müllen, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*(13), 3959–3967.
- [109] F. Holtrup, G. Müller, H. Quante, S. Defeyter, F. DeSchryver, K. Müllen, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*(2), 219–225.
- [110] C. Kohl, S. Becker, K. Müllen, *Chem. Commun.* **2002**, (23), 2778–2779.
- [111] D. Farnum, G. Mehta, G. Moore, F. Siegal, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*(29), 2549–2552.
- [112] A. Iqbal, M. Jost, R. Kirchmayer, J. Pfenninger, A. Rochat, O. Wallquist, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*(8-9), 615–643.
- [113] J. Pfenninger, A. Iqbal, A. C. Rochat, O. Wallquist, Process for the preparation of pyrrolo[3,4-c]pyrroles, USP4778899, **1988**.

- [114] J. Pfenninger, A. Iqbal, A. C. Rochat, O. Wallquist, Process for the preparation of pyrrolo[3,4-c]pyrroles and novel pyrrolo[3,4-c]pyrroles, USP4659775, **1987**.
- [115] Z. Hao, A. Iqbal, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*(3), 203–213.
- [116] H. Smith, *High Performance Pigments*, WILEY-VCH, Weinheim, **2002**.
- [117] M. Zillgitt, *Colourants for Food Contact Plastics*, Neumann Druck, Heidelberg, Germany, **2002**.
- [118] E. Q. Guo, P. H. Ren, Y. L. Zhang, H. C. Zhang, W. J. Yang, *Chem. Commun.* **2009**, (39), 5859–5861.
- [119] J. C. Bijleveld, A. P. Zoombelt, S. G. J. Mathijssen, M. M. Wienk, M. Turbiez, D. M. de Leeuw, R. A. J. Janssen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(46), 16616–16617.
- [120] A. B. Tamayo, X.-D. Dang, B. Walker, J. Seo, T. Kent, T.-Q. Nguyen, *Appl. Phys. Lett.* **2009**, *94*(10), 103301.
- [121] A. B. Tamayo, M. Tantiwivat, B. Walker, T.-Q. Nguyen, *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*(39), 15543–15552.
- [122] E. Zhou, Q. Wei, S. Yamakawa, Y. Zhang, K. Tajima, C. Yang, K. Hashimoto, *Macromolecules* **2010**, *43*(2), 821–826.
- [123] J. Hofkens, W. Verheijen, R. Shukla, W. Dehaen, F. C. De Schryver, *Macromolecules* **1998**, *31*(14), 4493–4497.
- [124] Y. Jiang, Y. Wang, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* **2009**, *47*, 4400–4408.
- [125] S. Stas, S. Sergeyev, Y. Geerts, *Tetrahedron* **2010**, *66*(10), 1837–1845.
- [126] T. Yamagata, J. Kuwabara, T. Kanbara, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*(12), 1596 – 1599.
- [127] A. Rochat, A. Iqbal, O. Wallquist, Monoketopyrrolopyrroles, USP5017706A, **1989**.
- [128] A. C. Rochat, A. Iqbal, R. Jeanneret, J. Mizuguchi, Dithioketo pyrrolopyrroles, USP901864, **1988**.
- [129] G. M. Fischer, A. P. Ehlers, A. Zumbusch, E. Daltrozzo, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*(20), 3750–3753.

- [130] G. M. Fischer, M. Isomäki-Kron Dahl, I. Göttker-Schnetmann, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*(19), 4857–4864.
- [131] G. M. Fischer, M. K. Klein, A. Zumbusch, E. Daltrozzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *19*, 3421–3429.
- [132] G. M. Fischer, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*(6), 1406–1409.
- [133] G. M. Fischer, C. Jüngst, M. Isomäki-Kron Dahl, D. Gauss, H. M. Möller, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, *Chem. Commun. (Camb)* **2010**, *46*(29), 5289–5291.
- [134] T. Marks, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*(21), 6494–6504.
- [135] S. Shimizu, T. Iino, Y. Araki, N. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*(16), 1621–1623.
- [136] M. Y. Berezin, W. J. Akers, K. Guo, G. M. Fischer, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, S. Achilefu, *Biophys. J.* **2009**, *97*(9), L22–L24.
- [137] M. Bai, S. Achilefu, *Heterocycl. Commun.*, **2010**, *16*(4-6), 213–216.
- [138] M. Z. Zhou, X. Zhang, M. F. Bai, D. W. Shen, B. G. Xu, J. Kao, X. Ge, S. Achilefu, *R. Soc. Chem. Adv.* **2013**, *3*(19), 6756–6758.
- [139] J. D. Spikes, J. E. Vanlier, J. C. Bommer, *J. Photochem. Photobiol., C* **1995**, *91*(3), 193–198.
- [140] N. C. Yates, J. Moan, A. Western, *J. Photochem. Photobiol., B* **1990**, *4*(4), 379–390.
- [141] J. Rodriguez-Hernandez, J. Q. Qu, E. Reuther, H. A. Klok, K. Müllen, *Polymer Bulletin* **2004**, *52*(1), 57–64.
- [142] T. Heek, F. Wurthner, R. Haag, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*(33), 10911–10921.
- [143] E. L. Cole, E. Arunkumar, S. Z. Xiao, B. A. Smith, B. D. Smith, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*(30), 5769–5773.
- [144] K. Umezawa, D. Citterio, K. Suzuki, *Anal. Sci.* **2008**, *24*(2), 213–217.
- [145] X. Z. Song, J. W. Foley, *Dyes Pigm.* **2008**, *78*(1), 60–64.
- [146] D. Collado, Y. Vida, F. Najera, E. Perez-Inestrosa, *Rsc Advances* **2014**, *4*(5), 2306–2309.

- [147] S. L. Zhu, N. Dorh, J. T. Zhang, G. Vegesna, H. H. Li, F. T. Luo, A. Tiwari, H. Y. Liu, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*(6), 2781–2790.
- [148] Y. J. Yang, M. Lowry, X. Y. Xu, J. O. Escobedo, M. Sibrian-Vazcluez, L. Wong, C. M. Schowalter, T. J. Jensen, F. R. Fronczek, I. M. Warner, R. M. Strongin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*(26), 8829–8834.
- [149] W. Holzer, M. Mauerer, A. Penzkofer, R. M. Szeimies, C. Abels, M. Landthaler, W. Baumler, *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology* **1998**, *47*(2-3), 155–164.
- [150] V. Saxena, M. Sadoqi, J. Shao, *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*(10), 2090–2097.
- [151] F. Biedermann, E. Elmalem, I. Ghosh, W. M. Nau, O. A. Scherman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*(31), 7739–7743.
- [152] H. Langhals, R. Ismael, O. Yuruk, *Tetrahedron* **2000**, *56*(30), 5435–5441.
- [153] H. S. Choi, K. Nasr, S. Alyabyev, D. Feith, J. H. Lee, S. H. Kim, Y. Ashitate, H. Hyun, G. Patonay, L. Strekowski, M. Henary, J. V. Frangioni, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*(28), 6258–6263.
- [154] W. Pham, L. Cassell, A. Gillman, D. Koktysh, J. C. Gore, *Chem. Commun.* **2008**, (16), 1895–1897.
- [155] W. Pham, W. F. Lai, R. Weissleder, C. H. Tung, *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*(5), 1048–1051.
- [156] H. Lee, J. C. Mason, S. Achilefu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*(2), 723–725.
- [157] H. Lee, J. C. Mason, S. Achilefu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*(20), 7862–7865.
- [158] L. Wang, X. Zhu, C. Xie, N. Ding, X. F. Weng, W. Y. Lu, X. B. Wei, C. Li, *Chem. Commun.* **2012**, *48*(95), 11677–11679.
- [159] X. J. Peng, F. L. Song, E. Lu, Y. N. Wang, W. Zhou, J. L. Fan, Y. L. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(12), 4170–4171.
- [160] N. Boens, V. Leen, W. Dehaen, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*(3), 1130–1172.
- [161] J. M. Berg, Y. G. Shi, *Science* **1996**, *271*(5252), 1081–1085.
- [162] L. M. Sayre, G. Perry, M. A. Smith, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*(2), 220–225.

- [163] B. L. Vallee, K. H. Falchuk, *Physiological Reviews* **1993**, *73*(1), 79–118.
- [164] V. V. Martin, A. Rothe, K. R. Gee, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*(7), 1851–1855.
- [165] M. Baruah, W. W. Qin, R. A. L. Vallee, D. Beljonne, T. Rohand, W. Dehaen, N. Boens, *Org. Lett.* **2005**, *7*(20), 4377–4380.
- [166] E. U. Akkaya, S. Turkyilmaz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*(25), 4513–4516.
- [167] K. R. Gee, A. Rukavishnikov, A. Rothe, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* **2003**, *6*(4), 363–366.
- [168] A. Matsui, K. Umezawa, Y. Shindo, T. Fujii, D. Citterio, K. Oka, K. Suzuki, *Chem. Commun.* **2011**, *47*(37), 10407–10409.
- [169] E. L. Que, D. W. Domaille, C. J. Chang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*(5), 1517–1549.
- [170] P. J. Jiang, Z. J. Guo, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*(1-2), 205–229.
- [171] K. Kikuchi, K. Komatsu, T. Nagano, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*(2), 182–191.
- [172] A. Coskun, M. D. Yilmaz, E. U. Akkaya, *Org. Lett.* **2007**, *9*(4), 607–609.
- [173] E. M. Nolan, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2008**, *108*(9), 3443–3480.
- [174] T. W. Hudnall, F. P. Gabbai, *Chem. Commun.* **2008**, (38), 4596–4597.
- [175] Z. Ekmekci, M. D. Yilmaz, E. U. Akkaya, *Org. Lett.* **2008**, *10*(3), 461–464.
- [176] R. E. Gawley, H. Mao, M. M. Haque, J. B. Thorne, J. S. Pharr, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*(6), 2187–2191.
- [177] N. W. Smith, A. Alonso, C. M. Brown, S. V. Dzyuba, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *391*(3), 1455–1458.
- [178] M. Kamiya, H. Kobayashi, Y. Hama, Y. Koyama, M. Bernardo, T. Nagano, P. L. Choyke, Y. Urano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*(13), 3918–3929.
- [179] E. Sasaki, H. Kojima, H. Nishimatsu, Y. Urano, K. Kikuchi, Y. Hirata, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(11), 3684–3685.
- [180] Z. N. Sun, F. Q. Liu, Y. Chen, P. K. H. Tam, D. Yang, *Org. Lett.* **2008**, *10*(11), 2171–2174.

- [181] S. Atilgan, I. Kutuk, T. Ozdemir, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51(6), 892–894.
- [182] B. Tang, H. Huang, K. H. Xu, L. L. Tong, G. W. Yang, X. Liu, L. G. An, *Chem. Commun.* **2006**, (34), 3609–3611.
- [183] A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.* **1997**, 97(5), 1515–1566.
- [184] M. S. Briggs, D. D. Burns, M. E. Cooper, S. J. Gregory, *Chem. Commun.* **2000**, (23), 2323–2324.
- [185] N. Boens, W. W. Qin, M. Baruah, W. M. De Borggraeve, A. Filarowski, N. Smisdom, M. Ameloot, L. Crovetto, E. M. Talavera, J. M. Alvarez-Pez, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17(39), 10924–10934.
- [186] J. Y. Han, A. Loudet, R. Barhoumi, R. C. Burghardt, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131(5), 1642–1643.
- [187] S. Hoogendoorn, A. E. M. Blom, L. I. Willems, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, *Org. Lett.* **2011**, 13(20), 5656–5659.
- [188] V. N. Belov, M. L. Bossi, J. Fölling, V. P. Boyarskiy, S. W. Hell, *Chem. Eur. J.* **2009**.
- [189] H. L. Li, H. Guan, X. R. Duan, J. Hu, G. R. Wang, Q. Wang, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, 11(11), 1805–1809.
- [190] H. S. Lv, S. Y. Huang, Y. Xu, X. Dai, J. Y. Miao, B. X. Zhao, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, 24(2), 535–538.
- [191] F. Doria, M. Nadai, G. Sattin, L. Pasotti, S. N. Richter, M. Freccero, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, 10(19), 3830–3840.
- [192] Y. Xu, Z. Jiang, Y. Xiao, F. Z. Bi, J. Y. Miao, B. X. Zhao, *Anal. Chim. Acta* **2014**, 820, 146–151.
- [193] M. Y. Yang, Y. Q. Song, M. Zhang, S. X. Lin, Z. Y. Hao, Y. Liang, D. M. Zhang, P. R. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51(31), 7674–7679.
- [194] T. Jokic, S. M. Borisov, R. Saf, D. A. Nielsen, M. Kuhl, I. Klimant, *Anal. Chem.* **2012**, 84(15), 6723–6730.
- [195] J. Murtagh, D. O. Frimannsson, D. F. O’Shea, *Org. Lett.* **2009**, 11(23), 5386–5389.

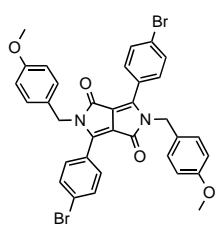
- [196] K. Rurack, M. Kollmannsberger, J. Daub, *New J. Chem.* **2001**, *25*(2), 289–292.
- [197] M. Y. Berezin, K. Guo, W. Akers, R. E. Northdurft, J. P. Culver, B. Teng, O. Vasalatiy, K. Barbacow, A. Gandjbakhche, G. L. Griffiths, S. Achilefu, *Biophys. J.* **2011**, *100*(8), 2063–2072.
- [198] H. Lee, W. Akers, K. Bhushan, S. Bloch, G. Sudlow, R. Tang, S. Achilefu, *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*(4), 777–784.
- [199] H. Lee, M. Y. Berezin, K. Guo, J. Kao, S. Achilefu, *Org. Lett.* **2009**, *11*(1), 29–32.
- [200] P. Li, H. B. Xiao, Y. F. Cheng, W. Zhang, F. Huang, W. Zhang, H. Wang, B. Tang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*(54), 7184–7187.
- [201] T. Myochin, K. Kiyose, K. Hanaoka, H. Kojima, T. Terai, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(10), 3401–3409.
- [202] B. Tang, X. Liu, K. H. Xu, H. Huang, G. W. Yang, L. G. An, *Chem. Commun.* **2007**, (36), 3726–3728.
- [203] B. Tang, F. Yu, P. Li, L. L. Tong, X. Duan, T. Xie, X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(8), 3016–3023.
- [204] J. M. Zen, G. Patonay, *Anal. Chem.* **1991**, *63*(24), 2934–2938.
- [205] Z. R. Zhang, S. Achilefu, *Chem. Commun.* **2005**, (47), 5887–5889.
- [206] L. Fan, Y. J. Fu, Q. L. Liu, D. T. Lu, C. Dong, S. M. Shuang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*(91), 11202–11204.
- [207] W. Liu, R. Sun, J. F. Ge, Y. J. Xu, Y. Xu, J. M. Lu, I. Itoh, M. Ihara, *Anal. Chem.* **2013**, *85*(15), 7419–7425.
- [208] X. D. Liu, Y. Xu, R. Sun, Y. J. Xu, J. M. Lu, J. F. Ge, *Analyst* **2013**, *138*(21), 6542–6550.
- [209] L. Yuan, W. Y. Lin, Y. T. Yang, H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*(2), 1200–1211.
- [210] L. Yuan, W. Y. Lin, S. Zhao, W. S. Gao, B. Chen, L. W. He, S. S. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*(32), 13510–13523.
- [211] S. Wiktorowski, Masterarbeit, Universität Konstanz, **2010**.

- [212] G. M. Fischer, Dissertation, Universität Konstanz, **2010**.
- [213] A. B. Eldrup, B. B. Nielsen, G. Haaima, H. Rasmussen, J. S. Kastrup, C. Christensen, P. E. Nielsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, (9), 1781–1790.
- [214] G. M. Fischer, Diplomarbeit, Universität Konstanz, **2006**.
- [215] J. F. Hartwig, M. Kawatsura, S. I. Hauck, K. H. Shaughnessy, L. M. Alcazar-Roman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64(15), 5575–5580.
- [216] S. Wiktorowski, G. M. Fischer, M. J. Winterhalder, E. Daltrozzi, A. Zumbusch, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14(8), 2921–2928.
- [217] R. Ziessel, G. Ulrich, A. Harriman, M. A. H. Alamiry, B. Stewart, P. Retailleau, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15(6), 1359–1369.
- [218] M. Kaplanova, K. Cermak, *J. Photochem.* **1981**, 15(4), 313–319.
- [219] S. Strickler, R. Berg, *J. Chem. Phys.* **1962**, 37(4), 814–822.
- [220] R. Soundararajan, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **1990**, 55(8), 2274–2275.
- [221] R. Faisst, Bachelorarbeit, Universität Konstanz, **2012**.
- [222] M. Rahimian, A. Kumar, M. Say, S. A. Bakunov, D. W. Boykin, R. R. Tidwell, W. D. Wilson, *Biochemistry* **2009**, 48(7), 1573–1583.
- [223] S. Wiktorowski, G. M. Fischer, E. Daltrozzi, A. Zumbusch, *Proceedings of SPIE* **2012**, 8233.
- [224] S. Wiktorowski, C. Rosazza, M. J. Winterhalder, E. Daltrozzi, A. Zumbusch, *Chem. Commun.* **2014**, 50(36), 4755–4758.
- [225] N. C. Shaner, P. A. Steinbach, R. Y. Tsien, *Nat. Methods* **2005**, 2(12), 905–909.
- [226] J. Pawley, *Handbook of biological confocal microscopy*, Springer, **2006**.
- [227] T. Josephy, Bachelorarbeit, Universität Konstanz, **2013**.
- [228] T. Köngeter, Bachelorarbeit, Universität Konstanz, **2014**.
- [229] E. E. Jelley, *Nature* **1936**, 138, 1009–1010.
- [230] C. Kawai, F. S. Pessoto, C. V. Graves, A. M. Carmona-Ribeiro, I. L. Nantes, *J. Bioenerg. Biomembr.* **2013**, 45(4), 421–430.

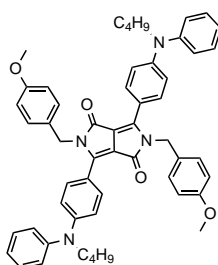
- [231] J. Sjöholm, K. G. V. Havelius, F. Mamedov, S. Styring, *Biochemistry* **2010**, *49*(45), 9800–9808.
- [232] J. W. Wojtkowiak, R. J. Gillies, *Autophagy* **2012**, *8*(11), 1688–1689.
- [233] C. Baker-Austin, M. Dopson, *Trends Microbiol.* **2007**, *15*(4), 165–171.
- [234] J. W. Foster, *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, *2*(11), 898–907.
- [235] T. A. Krulwich, G. Sachs, E. Padan, *Nat. Rev. Microbiol.* **2011**, *9*(5), 330–343.
- [236] D. S. Merrell, A. Camilli, *Current Opinion in Microbiology* **2002**, *5*(1), 51–55.
- [237] J. R. Casey, S. Grinstein, J. Orłowski, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2010**, *11*(1), 50–61.
- [238] C. Vielsack, Dissertation, Universität Konstanz, **1999**.
- [239] F. Menges, Spekwin32, freie Software für optische Spektroskopie, Version 1.71.3, <http://www.effemm2.de/spekwin>, **2010**.
- [240] A. Boutier, C. Kammerer-Pentier, N. Krause, G. Prestat, G. Poli, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*(13), 3840–3844.
- [241] M. Plater, T. Jackson, *Tetrahedron* **2003**, *59*(25), 4673–4685.
- [242] E. Vowinkel, J. Bartel, *Chem. Ber.* **1974**, *107*(4), 1221–1227.
- [243] C. Morton, R. Gilmour, D. Smith, P. Lightfoot, A. Slawin, E. MacLean, *Tetrahedron* **2002**, *58*(27), 5547–5565.
- [244] K. Hideg, L. Lex, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* **1986**, (8), 1431–1438.
- [245] S. Zhu, J. Zhang, e. al., *Org. Lett.* **2011**, *13*(3), 438–441.
- [246] D. M. Barber, H. J. Sanganee, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2012**, *14*(20), 5290–5293.
- [247] V. A. Anisimova, O. I. Askalepova, K. N. Bagdasarov, M. S. Chernovyants, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1988**, (3), 345–349.
- [248] L. Schneider, Bachelorarbeit, Universität Konstanz, **2013**.
- [249] K. R. Bley, B. Jandeleit, Acetaminophen conjugates, composition and methods of use thereof, WO 2013/044064 A1, **2013**.

6 Anhang

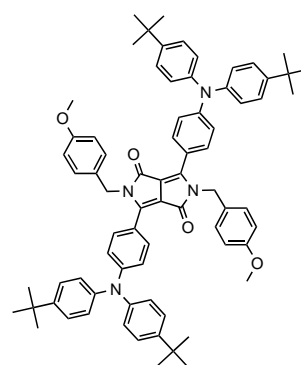
6.1 Strukturformeln



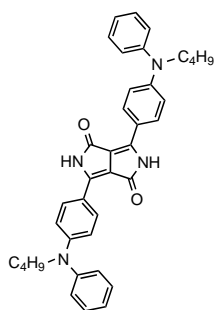
54



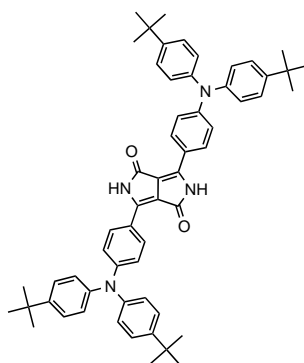
55



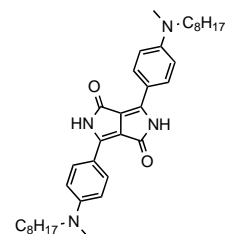
56



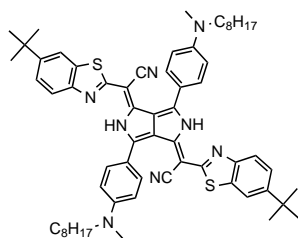
57



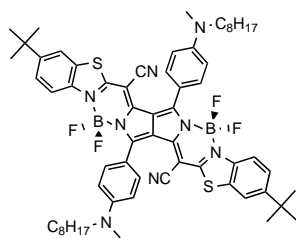
58



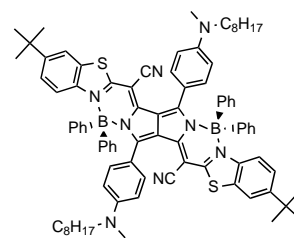
61



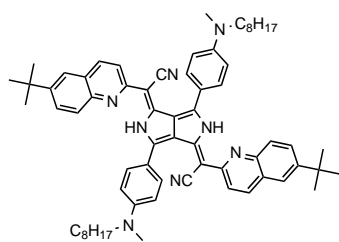
74



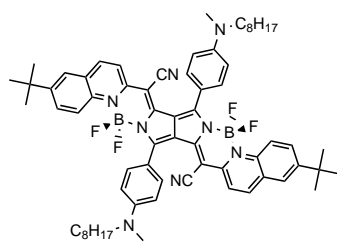
75



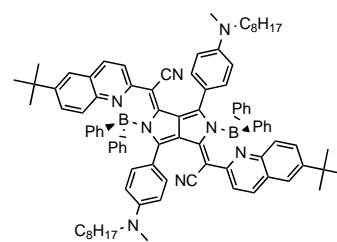
76



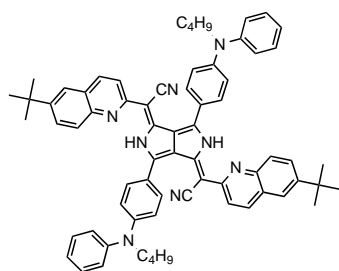
77



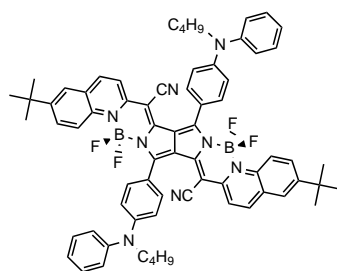
78



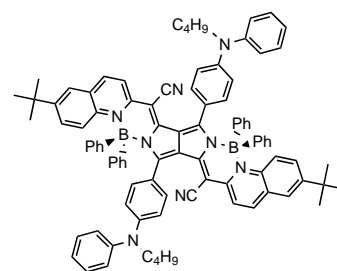
79



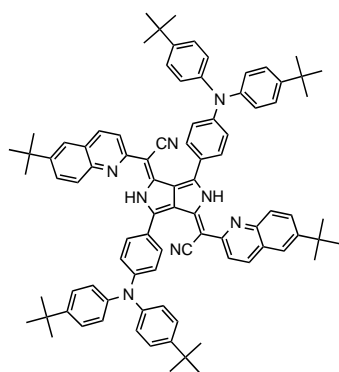
80



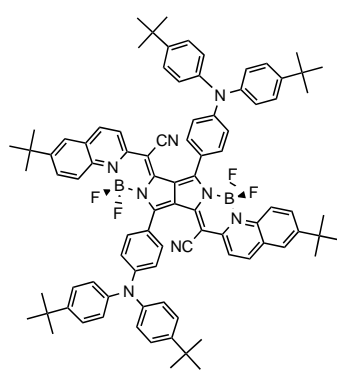
81



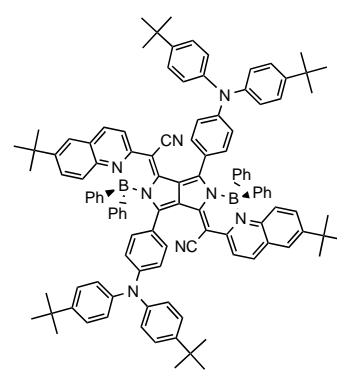
82



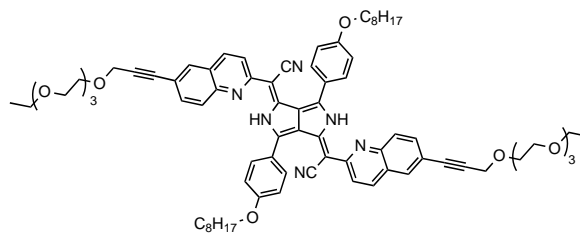
83



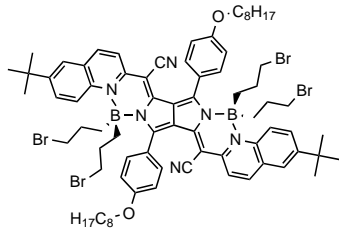
84



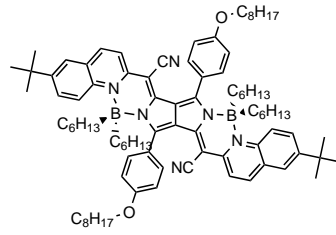
85



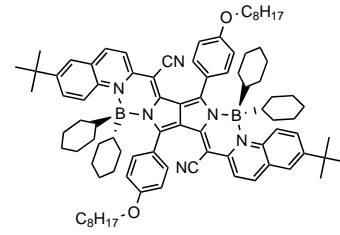
89



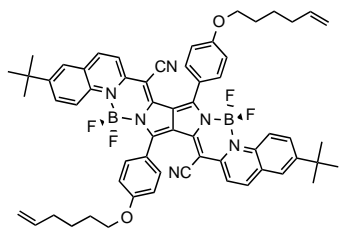
102



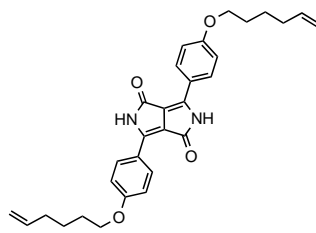
103



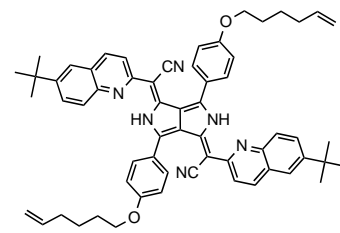
104



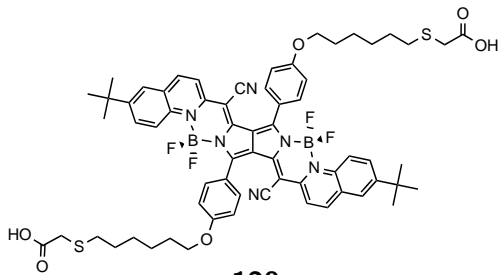
116



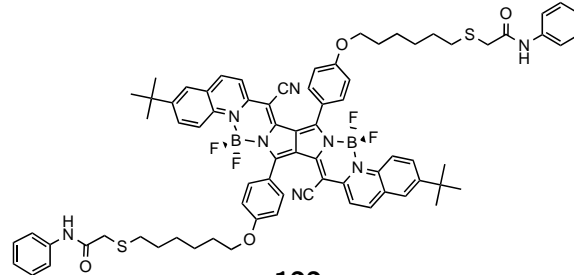
118



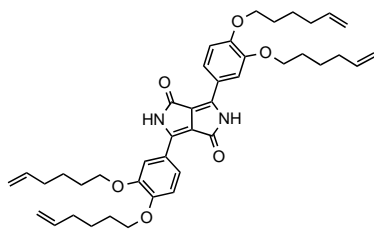
119



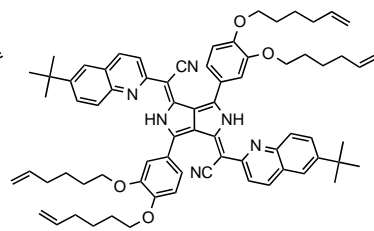
120



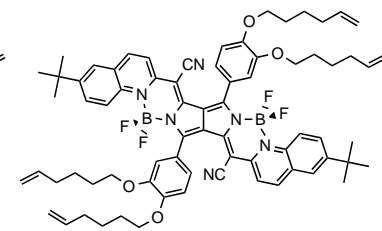
122



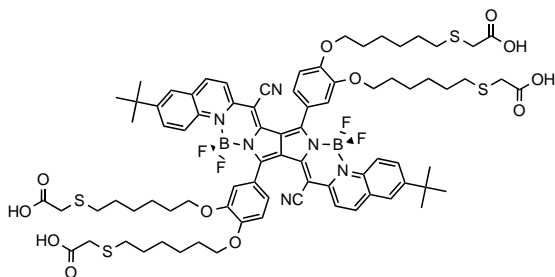
125



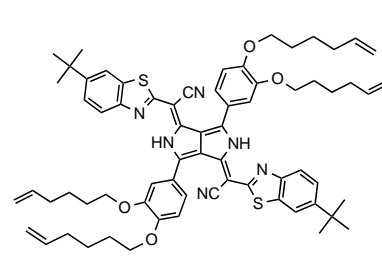
126



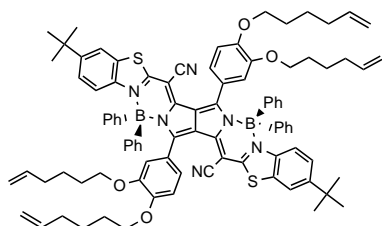
127



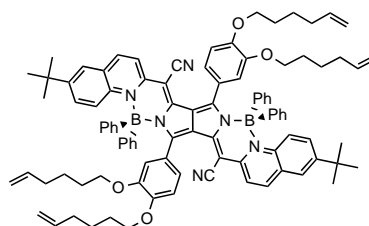
128



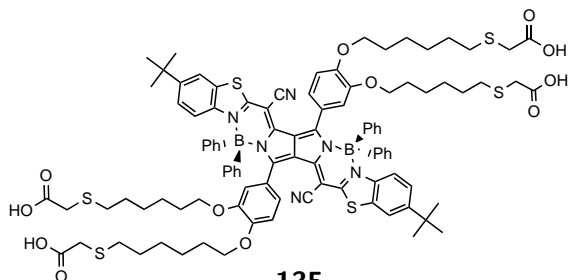
131



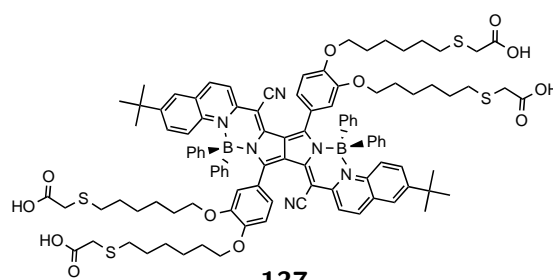
133



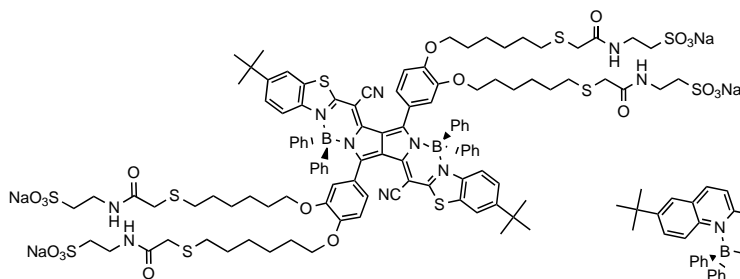
134



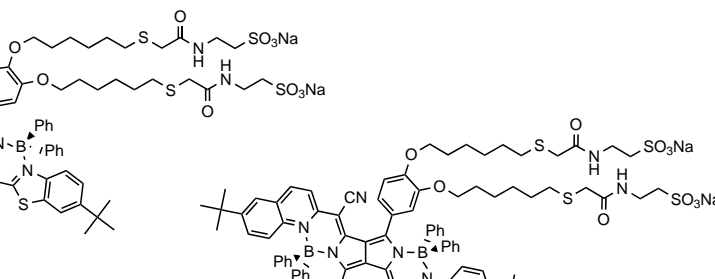
135



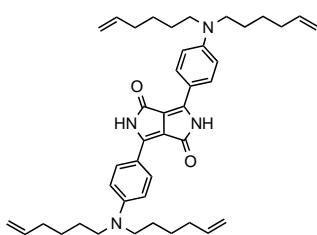
137



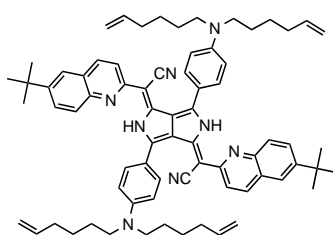
138



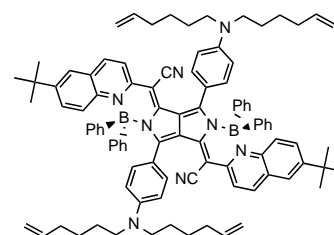
139



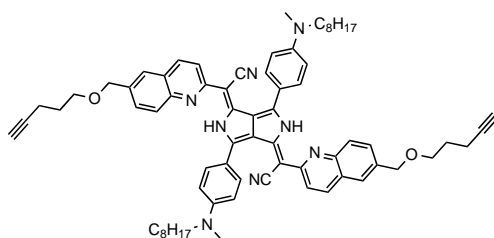
142



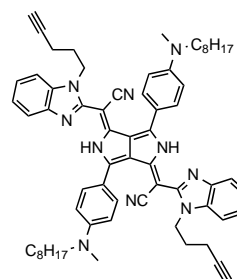
143



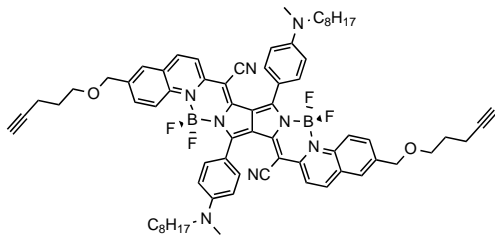
144



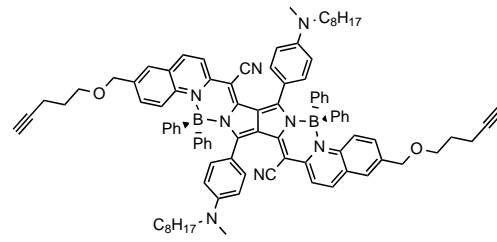
154



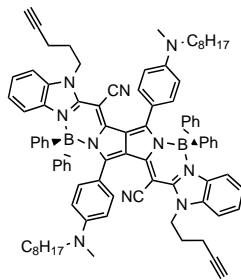
155



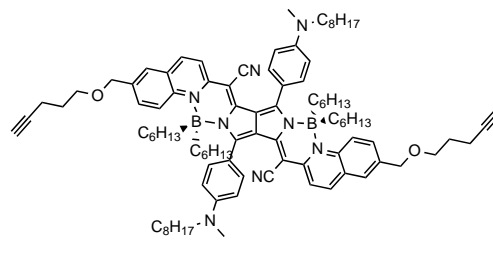
156



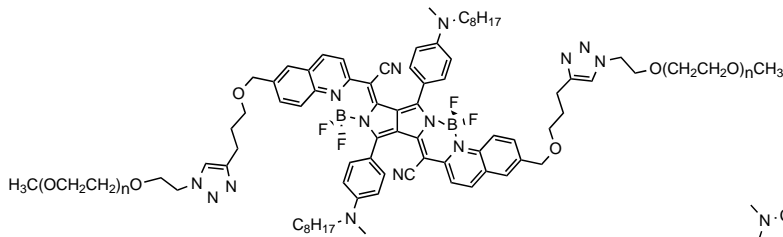
157



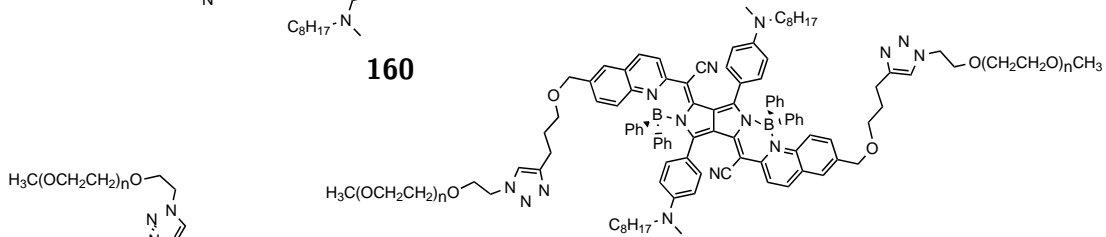
158



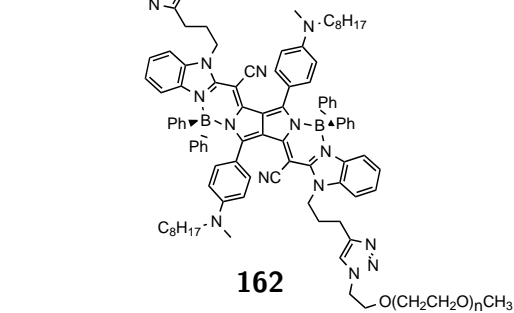
159



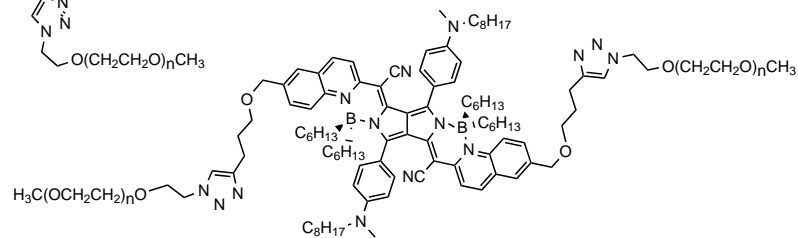
160



161



162



163

