



Neuartige Synthesen funktioneller π -Systeme auf Basis palladiumkatalysierter Alkinylierungsreaktionen

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Alissa C. Götzinger

aus Düsseldorf

Düsseldorf, November 2016

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

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

Referent: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller

Korreferent: Prof. Dr. Jörg Pietruszka

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2016

„La Science, mon garçon, est faite d'erreurs, mais d'erreurs qu'il est bon de commettre, car elles mènent peu à peu à la vérité.“

„Voyage au centre de la terre“ von Jules Verne

Die hier vorgelegte Arbeit habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf,

Alissa C. Götzinger

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2012 bis Oktober 2016 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Anleitung von Herrn Professor Thomas J. J. Müller angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert oder durch Vorträge und Posterpräsentationen bei wissenschaftlichen Tagungen präsentiert:

Publikationen

- [4] A. C. Götzinger, C. S. Michaelis, T. J. J. Müller, *Manuskript in Vorbereitung. Fluorescent and Redox-Active Phenothiazinyl Propiolates by an Improved Coupling with Ethyl Propiolate*
- [3] A. C. Götzinger, C. Hoppe, F. A. Theßeling, T. J. J. Müller, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10328–10338. *One-Pot Coupling–Coupling–Cyclocondensation Synthesis of Fluorescent Pyrazoles*
- [2] A. C. Götzinger, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3498–3500. *Rapid access to unsymmetrical tolanes and alkynones by sequentially palladium-catalyzed one-pot processes*
- [1] J. Rechmann, A. Sarfraz, A. C. Götzinger, E. Dirksen, T. J. J. Müller, A. Erbe, *Langmuir* **2015**, *31*, 7306–7316. *Surface Functionalization of Oxide-Covered Zinc and Iron with Phosphonated Phenylethynyl Phenothiazine*

Vorträge bei Fachtagungen

- [2] A. C. Götzinger, C. Hoppe, F. A. Theßeling, T. J. J. Müller, *Co.G.I.C.O. 2016*, 5.–8.6.2016, Genua, Italien. *Rapid Synthesis of Heterocycles by Sequentially Palladium-Catalysed One-Pot Processes*
- [1] A. C. Götzinger, T. J. J. Müller, *A. Corbella Summer School on Organic Synthesis*, 14.–18.6.2015, Gargnano, Italien. *Rapid Synthesis of Pyrazoles by Sequential Palladium Catalysis*

Posterpräsentationen bei Fachtagungen

- [5] A. C. Götzinger, C. Hoppe, F. A. Theßeling, T. J. J. Müller, 17. Tetrahedron Symposium, 28.6.–1.7.2016, Barcelona, Spanien. *Rapid Access to Unsymmetric Alkynes and Heterocycles by Sequential Pd Catalysis*
- [4] A. C. Götzinger, C. Hoppe, F. A. Theßeling, T. J. J. Müller, *Co.G.I.C.O. 2016*, 5.–8.6.2016, Genua, Italien. *Rapid Synthesis of Heterocycles by Sequentially Palladium-Catalysed One-Pot Processes*
- [3] A. C. Götzinger, C. Hoppe, T. J. J. Müller, *GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2015*, 30.08.–2.9.2015, Dresden, Deutschland. *Rapid Synthesis of Heterocycles by Sequential Pd Catalysis*
- [2] A. C. Götzinger, T. J. J. Müller, *A. Corbella Summer School on Organic Synthesis*, 14.–18.6.2015, Gargnano, Italien. *Rapid Synthesis of Pyrazoles by Sequential Palladium Catalysis*
- [1] A. C. Götzinger, T. J. J. Müller, 17. JCF Frühjahrssymposium, 25.–28.03.2015, Münster, Deutschland. *Rapid Synthesis of Pyrazoles by Sequential Pd Catalysis*

Danksagung

An erster Stelle gebührt mein Dank meinem Doktorvater, Professor Thomas J. J. Müller, für die interessante Themenstellung, die stete Diskussionsbereitschaft sowie die mir gegebene Freiheit und Unterstützung bei der Verfolgung meiner eigenen Ideen.

Allen aktiven und ehemaligen Mitglieder des Arbeitskreises, mit denen ich während meiner Promotionszeit das Vergnügen hatte zusammen zu arbeiten, danke ich für die freundschaftliche Aufnahme und das nette Miteinander. Sowohl der fachliche Austausch als auch zahlreiche Unternehmungen außerhalb des Labors haben dafür gesorgt, dass ich mich vier Jahre lang sehr wohl gefühlt und viel gelernt habe.

Dr. Bernhard Mayer danke ich für die stete Unterstützung in allen praktischen Fragen des Laboralltags, die Anleitungen zu guter Laborpraxis und nicht zuletzt die interessanten Diskussionen über chemische Fragestellungen, über die ich mir sonst möglicherweise niemals Gedanken gemacht hätte. Dr. Stefan Beutner danke ich für die kompetente Organisation aller Lehrveranstaltungen – und dafür, dass ohne ihn mein Interesse an Organischer Chemie wahrscheinlich nie geweckt worden wäre. PD Dr. Klaus Schaper gilt mein Dank für die stete Hilfsbereitschaft in chemischen und nicht-chemischen Fragen. Heidi Webers, Dagmar Riedl, Dagmar Koschel, Ute Köhler und Anja Beineke danke ich für die stets angenehme und unkomplizierte Zusammenarbeit. Julian Rechmann und Dr. Andreas Erbe danke ich für die produktive und angenehme Kooperation im Rahmen eines gemeinsamen Projekts.

Diese Dissertation wäre nicht dieselbe ohne den Einsatz von Carina Michaelis, Daniel Drießen, Corinna Hoppe und Florian Theßeling, die im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten maßgeblich zu den hier publizierten Ergebnissen beigetragen haben. Danke für eure Mitarbeit!

Ganz besonderer Dank gilt natürlich meinen Labor- und Bürogenossinnen und -genossen Elena Dirksen, Jennifer Nau, Franziska Merkt, Henning Berens, Laura Mayer, Dr. Charlotte Gers-Panther, Timo Lessing, Anja Ullrich, Dr. Elmira Ghabraie und Dr. Sidra Hassan für die praktische Unterstützung im Labor und beim Schreiben (wer hätte gedacht, wie viele Gedanken man sich um lange und kurze Bindestriche machen kann!), viele schlechte Witze, viele neue Lieder in meiner Playlist und das Ertragen meiner Laune, wenn der Ansatz mal

wieder nicht funktionieren wollte. Dank euch bin ich sogar Montag morgens immer gerne zur Arbeit gekommen!

Diese Arbeit wäre ohne eine kritische Durchsicht wohl kaum lesbar gewesen. Hierfür gilt mein Dank Natascha Breuer, Dr. Melanie Denißen, Dr. Boris Tasch und Elena Dirksen. Dr. Melanie Denißen war außerdem eine große Hilfe bei der Untersuchung der photophysikalischen Eigenschaften.

Zu guter Letzt gebührt ein großer Dank meiner Familie und meinen Freunden außerhalb des Arbeitskreises für die stete Unterstützung und das Interesse auch an Fragen, die einen nicht-Chemiker eigentlich gar nicht interessieren können. Danke, dass ihr für mich da wart und diesen Weg mit mir gegangen seid!

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	VII
2. Zusammenfassung	1
3. Abstract	5
4. Einleitung und Zielsetzung	9
5. Allgemeiner Teil	15
5.1 Multikomponentenreaktionen	15
5.2 Kreuzkupplungsreaktionen in der Organischen Synthesechemie	17
5.2.1 Die Sonogashira-Kupplung	18
5.2.2 Die Kumada-Kupplung	19
5.3 Sequentielle Katalyse.....	21
5.4 <i>In-situ</i> -Erzeugung von terminalen Alkinen mittels Kumada-Alkinylierung	23
5.4.1 Optimierungsstudie	24
5.4.2 Fazit.....	25
5.5 Synthese von Alkinonen	27
5.5.1 Optimierungsstudie	28
5.5.2 Dargestellte Verbindungen	30
5.5.3 Strukturaufklärung.....	31
5.5.4 Fazit.....	35
5.6 Synthese von Diarylalkinen	36
5.6.1 Optimierungsstudie	36
5.6.2 Dargestellte Verbindungen	38
5.6.3 Strukturaufklärung.....	40
5.6.4 Erweiterung der Synthesesequenz	42
5.6.5 Fazit.....	43
5.7 Synthese von Pyrazolen.....	45

5.7.1	Optimierungsstudie.....	47
5.7.2	Dargestellte Verbindungen.....	48
5.7.3	Strukturaufklärung	50
5.7.4	Photophysikalische Eigenschaften Donor-Akzeptor-substituierter Derivate.....	56
5.7.5	Solvatochromie.....	60
5.7.6	Quantenchemische Betrachtung.....	64
5.7.7	Fazit	69
5.8	Synthese von Pyrimidinen	71
5.8.1	Optimierungsstudie.....	71
5.8.2	Dargestellte Verbindungen.....	73
5.8.3	Strukturaufklärung	73
5.8.4	Fazit	77
5.9	Synthese von Arylpropionsäureethylestern.....	78
5.9.1	Optimierungsstudie.....	78
5.9.2	Dargestellte Verbindungen.....	80
5.9.3	Strukturaufklärung	82
5.9.4	Photophysikalische Eigenschaften von Phenothiazinylpropionsäureethylestern..	87
5.9.5	Solvatochromie.....	89
5.9.6	Elektrochemische Eigenschaften.....	92
5.9.7	Fazit und Ausblick.....	93
5.10	Synthese von Arylethynylphenothiazinen für die Oberflächenmodifikation	95
5.10.1	Durchgeführte Synthesen	95
5.10.2	Ergebnisse	98
5.10.3	Fazit und Ausblick.....	99
6.	Anhang.....	101
6.1	Synthese von 3-(1,5-Diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol als potentieller ES IPT-	

Chromophor	101
6.1.1 Retrosynthetische Analyse.....	102
6.1.2 Durchgeführte Synthesen	104
6.1.3 Strukturaufklärung.....	106
6.1.4 Photophysikalische Eigenschaften.....	109
6.1.5 Fazit und Ausblick	112
7. Experimenteller Teil	115
7.1 Allgemeine Versuchsbedingungen und analytische Methoden.....	115
7.1.1 Allgemeine Arbeitstechnik.....	115
7.1.2 Analytische Methoden.....	115
7.2 GC-Optimierungsstudie zur Darstellung von 4-Ethynylanisol (3a).....	117
7.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift	117
7.3 Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung der Alkinone 5	118
7.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details.....	118
7.3.2 Spektroskopische Daten	120
7.4 Doppelte Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung von 1,1'-(1,4-Phenylen)-bis(3-phenylprop-2-in-1-on) (5k).....	130
7.5 Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung der Diarylalkine 6	131
7.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details.....	131
7.5.2 Spektroskopische Daten	133
7.6 Doppelte Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung der Bis(arylethynyl)benzole 6l und m	145
7.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details.....	145
7.6.2 Spektroskopische Daten	146
7.7 Kumada-Sonogashira-Suzuki-Sequenz zur Darstellung von 4'-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (6n)	148

7.8	Kumada-Sonogashira-Cyclokondensationssequenz zur Darstellung der Pyrazole	
	10	149
7.8.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details	149
7.8.2	Spektroskopische Daten	152
7.9	Doppelte Kumada-Sonogashira-Cyclokondensationssequenz zur Darstellung von 1,4-Bis(1-methyl-3-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)benzol (10r)	169
7.10	Kumada-Sonogashira-Cyclokondensationssequenz zur Darstellung der Pyrimidine 12	170
7.10.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details	170
7.10.2	Spektroskopische Daten	172
7.11	Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden 1 mit Ethylpropiolat (13) zur Darstellung von Arylpropioisäureethylestern 14	178
7.11.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details	178
7.11.2	Spektroskopische Daten	180
7.12	Doppelte Sonogashira-Kupplung mit Ethylpropiolat (13) zur Darstellung von Diethyl- 3,3'-(10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazin-3,7-diyl)dipropiolat (14m)	193
7.13	<i>N</i> -Alkylierung von 3-Brom-10 <i>H</i> -phenothiazin (7b) ^[122a]	194
7.13.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details	194
7.13.2	Spektroskopische Daten	195
7.14	Synthese von 3-Iod-10-alkyl-10 <i>H</i> -phenothiazinen 1l und x durch Brom-Lithium- Austausch ^[128]	197
7.14.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details	197
7.14.2	Spektroskopische Daten	198
7.15	Synthese von 1-(Brommethyl)-4-iodbenzol (1y) durch radikalische Bromierung von 4-Iodtoluol (1q) ^[157]	201
7.16	Synthese von <i>S</i> -(4-Iodbenzyl)ethanthioat (1n) durch nukleophile Substitution von 1-(Brommethyl)-4-iodbenzol (1y) mit Kaliumthioacetat (17) ^[158]	202

7.17	Sonogashira-Kupplung von <i>S</i> -(4-Iodbenzyl)ethanthioat (1n) mit TMSA (3b) zur Darstellung von <i>S</i> -(4-((Trimethylsilyl)ethinyl)benzyl)ethanthioat (18) ^[158]	203
7.18	Entschützung von <i>S</i> -(4-((Trimethylsilyl)ethinyl)benzyl)ethanthioat (19) zur Darstellung von <i>S</i> -(4-Ethinyl)benzyl)ethanthioat (3c) ^[158]	204
7.19	Synthese von <i>S</i> -(4-((10-Ethyl-10 <i>H</i> -phenothiazin-3-yl)ethinyl)benzyl)ethanthioat (6o) ^[158]	205
7.20	Synthese von Diethyl(4-((10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazin-3-yl)ethinyl)phenyl)phosphonat (6p) ^[131]	207
7.21	Borylierung von 2-Methoxynaphthalin (20) zur Darstellung von 2-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (8b)	209
7.22	Synthese von 1,5-Diphenyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3-on (24)	211
7.23	Triflierung von 1,5-Diphenyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3-on (24) zur Darstellung von 1,5-Diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yltrifluormethansulfonat (10s) ^[137]	212
7.24	Darstellung von 3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol (10s) durch Suzuki-Kupplung ^[137]	214
7.25	Entschützung von 3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol (10t) zur Darstellung von 3-(1,5-Diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (10u)	215
8.	Röntgenstrukturdaten	219
8.1	3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol (10t)	219
8.2	3-(1,5-Diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (10u)	220
9.	Molekülverzeichnis	221
10.	Literaturverzeichnis	225

1. Abkürzungsverzeichnis

Abs	<u>A</u> bsorption
Ac	<u>A</u> cetyl
Ar	<u>A</u> ryl
Äq.	<u>Ä</u> quivalente
B3LYP	<u>B</u> ecke, <u>3</u> Parameter, <u>L</u> ee- <u>Y</u> ang- <u>P</u> arr (Funktional für DFT-Rechnungen)
ber.	<u>b</u> erechnet
Bu	<u>B</u> utyl
CAM	<u>C</u> oulomb- <u>a</u> bschwächende <u>M</u> ethode (<i>coulomb-attenuating method</i> , DFT-Rechnungen)
DBPO	<u>D</u> ibenzoyl <u>p</u> eroxid
DC	<u>D</u> ünnschicht <u>c</u> hromatographie
DCM	<u>D</u> ichlorm <u>e</u> than
DEPT	störungsfreie Verstärkung durch Polarisationstransfer (<i>distortionless enhancement by polarisation transfer</i> , NMR-Experiment)
DFT	<u>D</u> ichtefunktional <u>t</u> heorie (quantenchemische Methode)
DIPEA	<u>D</u> iisopropyl <u>e</u> thyl <u>a</u> min
DMA	<i>N,N</i> - <u>D</u> imethyl <u>a</u> cetamid
DME	1,2- <u>D</u> imethoxy <u>e</u> than
DMF	<i>N,N</i> - <u>D</u> imethyl <u>f</u> ormamid
DMSO	<u>D</u> imethyl <u>s</u> ulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>desoxyribonucleic acid</i>)
EA	<u>E</u> lementar <u>a</u> nalyse
EI	<u>E</u> lektronenstoß <u>i</u> onisation (massenspektroskopische Methode)
Em	<u>E</u> mission
ESIPT	intramolekularer Protonentransfer im angeregten Zustand (<i>excited state intramolecular proton transfer</i>)

Abkürzungsverzeichnis

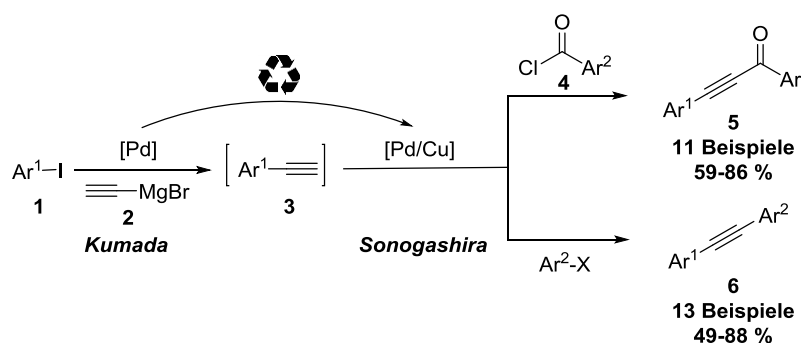
Et	<u>E</u> thyl
GC	<u>G</u> as <u>c</u> hromatographie
gef.	<u>g</u> efunden
ges.	<u>g</u> esättigt
GS IPT	intramolekularer Protonentransfer im Grundzustand (<u>g</u> round <u>s</u> tate <u>i</u> nter <u>m</u> olecular <u>p</u> roton <u>t</u> ransfer)
Hex	<i>n</i> - <u>H</u> exyl
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital (<u>h</u> ighest <u>o</u> ccupied <u>m</u> olecular <u>o</u> rbital)
HRMS	hochaufgelöste Massenspektroskopie (<u>h</u> igh <u>r</u> esolution <u>m</u> ass <u>s</u> pectroscopy)
IR	<u>I</u> nfrar <u>r</u> ot
L	<u>L</u> igand
LDA	<u>L</u> ithium <u>d</u> iisopropyl <u>a</u> min
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital (<u>l</u> owest <u>u</u> noccupied <u>m</u> olecular <u>o</u> rbital)
max	<u>m</u> aximal
MCR	Multikomponentenreaktion (<u>m</u> ulti <u>c</u> omponent <u>r</u> eaction)
Me	<u>M</u> ethyl
MPI	Max-Planck-Institut
MS	<u>M</u> assens <u>s</u> pektrometrie
MW	<u>M</u> ikrow <u>e</u> llenstrahlung
NBS	<i>N</i> - <u>B</u> rom <u>s</u> uccinimid
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (<u>n</u> uclear <u>m</u> agnetic <u>r</u> esonance)
p. A.	zur Analyse (<u>p</u> ro <u>a</u> lysi)
PCM	polarisierbares Kontinuumsmodell (<u>p</u> olarisable <u>c</u> ontinuum <u>m</u> odel, DFT-Rechnungen)
Ph	<u>P</u> henyl
phen	<u>P</u> henanthrolin
pin	<u>p</u> inacolyl

quart	<u>qu</u> artär
R	<u>R</u> est
RT	<u>R</u> aum <u>t</u> emperatur
Smp.	<u>S</u> ch <u>m</u> elz <u>p</u> unkt
therm. Zers.	<u>t</u> hermische <u>Z</u> ersetzung
TD	zeitabhängig (<u>t</u> ime- <u>d</u> ependent)
Tf	<u>T</u> ri <u>f</u> luormethansulfonyl
THF	<u>T</u> etra <u>h</u> ydro <u>f</u> uran
TICT	verdrillter intramolekularer Ladungstransfer (<u>t</u> wisted <u>i</u> ntramolecular <u>c</u> harge <u>t</u> ransfer)
TMS	<u>T</u> ri <u>m</u> ethyl <u>s</u> ilyl
TMSA	<u>T</u> ri <u>m</u> ethyl <u>s</u> ilyl <u>a</u> cetylen
ToF	Flugzeit (<u>T</u> ime <u>o</u> f <u>F</u> light, massenspektrometrische Methode)
UV	<u>U</u> ltraviolette Strahlung
Vis	sichtbares Licht (<u>v</u> isible light)
XPS	Röntgenphotoelektronenspektroskopie (<u>X</u> -ray <u>p</u> hotoelectron <u>s</u> pectroscopy)

2. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung neuartiger Synthesen funktioneller π -Systeme auf Basis palladiumkatalysierter Alkinylierungsreaktionen. Dabei wurde im Sinne der „idealen Synthese“ besonderer Wert auf eine effiziente Reaktionsführung gelegt. Wenn möglich, kamen Multikomponentenreaktionen zum Einsatz, die durch ihren modularen Aufbau die direkte Synthese divers substituierter Derivate aus einfachen Edukten ermöglichen.

Der erste Teil der Arbeit beschreibt die *in-situ*-Generierung terminaler Alkine **3** durch eine Kumada-Kupplung von Aryliodiden **1** mit Ethynylmagnesiumbromid (**2**). Der im Reaktionsgemisch vorhandene Palladiumkatalysator wurde im Sinne einer sequentiellen Katalyse für eine anschließende Sonogashira-Kupplung verwendet. Durch den Einsatz eines Arylsäurechlorids **4** bzw. eines zweiten Arylhalogenids als Kupplungspartner in der Sonogashira-Reaktion konnten so zweistufige Dreikomponentensynthesen von Alkinonen **5** und Diarylalkinen **6** etabliert werden. Die Vielseitigkeit der Reaktionssequenzen wurde jeweils durch den Aufbau einer Substanzbibliothek in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten demonstriert (Schema 2-1).

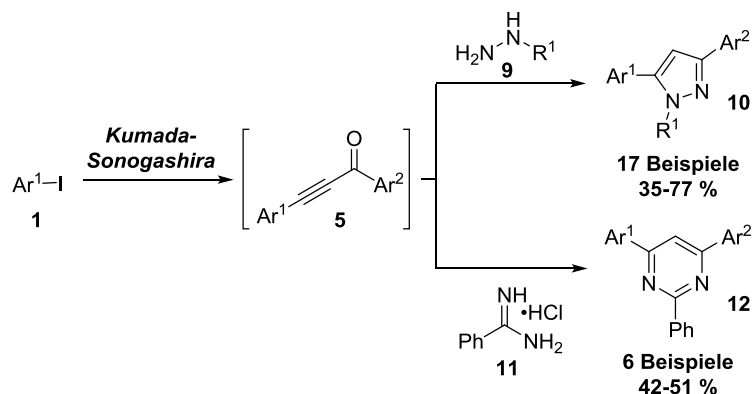


Schema 2-1. Etablierte zweistufige Dreikomponentensynthesen von Alkinonen **5** und Diarylalkinen **6** mittels sequentieller Palladiumkatalyse.

Die Verwendung von 1-Brom-4-iodbenzol (**1h**) in der Sonogashira-Kupplung ermöglichte das Einbringen einer weiteren reaktiven Funktionalität, welche im Anschluss in einer ebenfalls sequentiell palladiumkatalysierten Suzuki-Kupplung im Sinne einer Vierkomponentenreaktion umgesetzt werden konnte.

Ausgehend von der etablierten Dreikomponentensynthese von Alkinonen **5** wurden nun Synthesen von Heterocyclen entwickelt, indem an die Kumada-Sonogashira-Sequenz eine

Cyclokondensationsreaktion mit Stickstoffdinukleophilen angeschlossen wurde. Auf diese Weise konnten dreistufige Vierkomponentensynthesen von Pyrazolen **10** und Pyrimidinen **12** etabliert werden. Es wurden siebzehn Pyrazole **10** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten sowie sechs Pyrimidinderivate **12** in moderaten Ausbeuten dargestellt (Schema 2-2).



Schema 2-2. Etablierte dreistufige Vierkomponentensynthesen von Pyrazolen **10** und Pyrimidinen **12**.

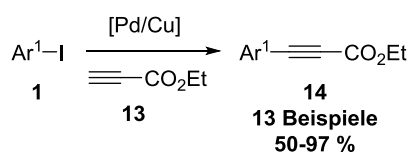
Unter Anderem wurden auf diesem Weg systematisch der Einfluss von Donor- und Akzeptor-Substituenten auf die photophysikalischen Eigenschaften von Pyrazolderivaten **10** untersucht. Dafür wurden neun Beispiele mit unterschiedlichen Kombinationen an Donor- und Akzeptorsubstituenten dargestellt und mittels UV/Vis- und Fluoreszenzspektroskopie charakterisiert. Die Systeme zeigen Absorption im UV-Bereich und bathochrom verschobene Emissionsbanden mit außergewöhnlich großen Stokes-Verschiebungen. Des Weiteren wurde anhand von 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonnitril (**10q**) der Einfluss der Lösungsmittelpolarität auf die Lage der Absorptions- und Emissionsmaxima untersucht, wobei sich eine stark ausgeprägte positive Emissionssolvatochromie zeigte (Abb. 2-1). Die experimentellen Ergebnisse wurden mithilfe von DFT-Rechnungen untermauert.



Abb. 2-1. Positive Emissionssolvatochromie von 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonnitril (**10q**).

Neben Alkinonen **5** und Diarylalkinen **6** sind Arylpropioisäureethylester **14** eine weitere

wichtige Klasse Alkin-basierter Bausteine für die Heterocyclensynthese. Diese sind prinzipiell durch eine Sonogashira-Kupplung von Arylhalogeniden **1** mit Ethylpropiolat (**13**) zugänglich, allerdings war aufgrund der geringen Reaktivität und Stabilität elektronenarmer Alkine bislang keine generelle Methode bekannt, diese interessanten Systeme in durchgängig guten Ausbeuten darzustellen. Im Rahmen dieser Arbeit gelang es eine Synthese zu etablieren, mithilfe derer ein breites Spektrum an Aryliodiden **1** in größtenteils ausgezeichneten Ausbeuten zu den entsprechenden Arylpropioisäureethylestern **14** umgesetzt wurde (Schema 2-3).



Schema 2-3. Synthese von Arylpropioisäureethylestern **14** mittels Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden **1** mit Ethylpropiolat (**13**).

Unter Anderem konnten auf diese Weise drei Phenothiazinylpropioisäureethylester **14k–m** dargestellt und bezüglich ihrer elektronischen Eigenschaften untersucht werden. Alle drei Beispiele zeigen hohe Fluoreszenzquantenausbeuten und große Stokes-Verschiebungen. Anhand von Ethyl-3-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propiolat (**14k**) wurde des Weiteren der Einfluss der Lösungsmittelpolarität auf die Absorptions- und Emissionseigenschaften untersucht, wobei sich eine deutliche positive Emissionssolvatochromie feststellen ließ (Abb. 2-2).

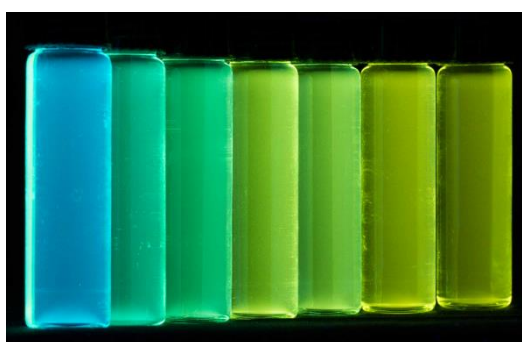


Abb. 2-2. Positive Emissionssolvatochromie von Ethyl-3-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propiolat (**14k**).

Mittels Cyclovoltammetrie wurden die elektrochemischen Eigenschaften der Phenothiazinylpropioisäureethylester **14k–m** untersucht. Es konnte jeweils eine reversible Einelektronenoxidation mit Oxidationspotentialen zwischen 0.82 und 0.88 V beobachtet werden.

Im Rahmen einer Kooperation mit dem MPI für Eisenforschung in Düsseldorf wurden außerdem vier Arylethynylphenothiazinderivate **6j**, **k**, **o** und **p** mit Kopfgruppen für die Anbringung auf Metalloberflächen dargestellt (Abb. 2-3).

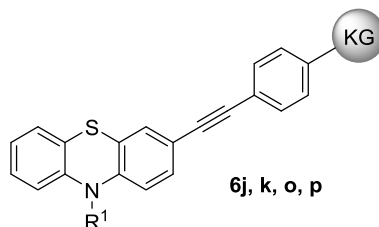


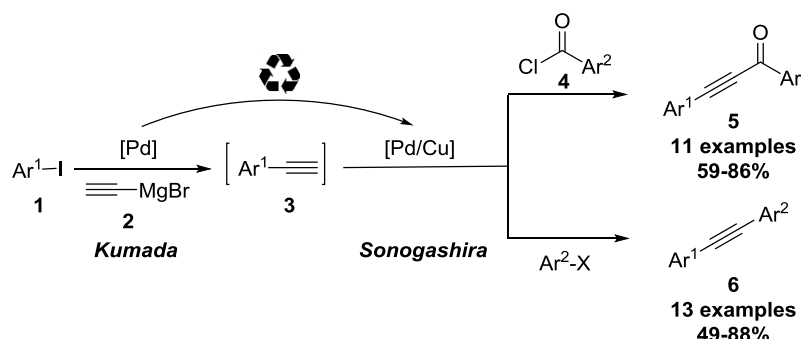
Abb. 2-3. Arylethynylphenothiazine **6j**, **k**, **o** und **p** für die Oberflächenmodifikation (KG: Kopfgruppe zur Anbringung an die Oberfläche).

Dabei kam, wenn möglich, die etablierte Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung von Diarylalkinen zum Einsatz. Im Rahmen der Masterarbeit von Julian Rechmann wurde Diethyl(4-((10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)ethynyl)phenyl)phosphonat (**6p**) anschließend auf oxidbedeckten Eisen- und Zinkoberflächen angebracht, wobei sich stabile Monoschichten bildeten. Die Anbringung der Thioacetat-substituierten Derivate **6k** und **o** an Goldoberflächen wird zurzeit untersucht.

3. Abstract

The present work deals with the development of novel methods for the synthesis of functional π -systems based on palladium-catalysed alkylation reactions. Special importance was placed on the efficiency of the developed reactions, keeping in mind the so-called “ideal synthesis”. Whenever possible, multicomponent reactions were employed. Due to their modular nature, this class of reactions offers quick access to diversely substituted products starting from simple substrates.

In the first part of this work, an *in situ* method for the generation of terminal alkynes **3** was established *via* Kumada coupling of aryl iodides **1** with ethynylmagnesium bromide (**2**). The palladium catalyst present in the reaction mixture could then be re-used in a sequential fashion for a subsequent Sonogashira coupling. By employing an aroyl chloride **4** or a second aryl halide as a coupling partner, two-step, three-component syntheses of alkynones **5** and diarylalkynes **6** could be established. The versatility of the reaction sequence was demonstrated by the synthesis of substance libraries in moderate to very good yields (Scheme 3-1).

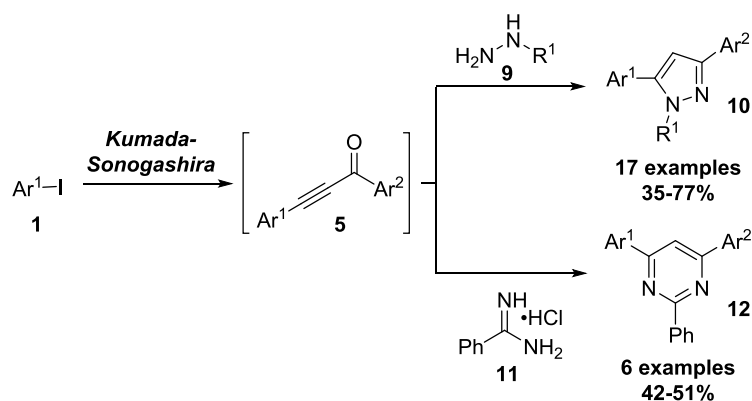


Scheme 3-1. Established two-step, three-component syntheses of alkynones **5** and diarylalkynes **6** *via* sequential palladium catalysis.

The use of 1-bromo-4-iodobenzene (**1h**) in the Sonogashira coupling step enabled the introduction of a reactive site which could then be converted in a four-component fashion by an additional sequentially catalysed Suzuki coupling.

The established three-component synthesis of alkynones **5** was extended by a one-pot cyclocondensation with nitrogen dinucleophiles to give access to different heterocycles. In this fashion, three-step, four-component syntheses of pyrazoles and pyrimidines were developed. Seventeen pyrazoles **10** and six pyrimidines **12** were synthesised in moderate to

good and moderate yields, respectively (Scheme 3-2).



Scheme 3-2. Established three-step, four-component syntheses of pyrazoles **10** and pyrimidines **12**.

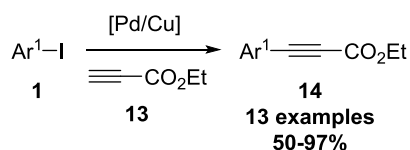
This method enabled a systematic study of the influence of donor and acceptor substitution on the photophysical properties of pyrazoles **10**. For this purpose, nine derivatives with different combinations of donor and acceptor substituents were synthesised and characterised by UV/Vis and fluorescence spectroscopy. The systems show UV absorption and bathochromically shifted emission bands with exceptionally large Stokes shifts. The examination of the influence of solvent polarity on the absorption and emission maxima of 4-(5-(4-(dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonitrile (**10q**) showed a strong positive solvatochromism (Figure 3-1). The experimental results were corroborated by DFT calculations.



Figure 3-1. Positive emission solvatochromism of 4-(5-(4-(dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonitrile (**10q**).

Besides alkynes and diarylalkynes, ethyl aryl propiolates **14** constitute another important class of alkyne-based building blocks for the synthesis of heterocycles. They are in principle accessible by Sonogashira coupling of aryl halides with ethyl propiolate (**13**). However, due to the low reactivity and stability of electron-poor alkynes, no general access to these interesting systems was so far known in literature. In the course of this work it was possible to establish a method by which a broad spectrum of aryl iodides **1** could be converted to the

respective ethyl aryl propiolates **14** in mostly excellent yields (Scheme 3-3).



Scheme 3-3. Synthesis of ethyl aryl propiolates **14** via Sonogashira coupling of aryl iodides **1** with ethyl propiolate (**13**).

Using this method, it was possible to synthesise three ethyl phenothiazinyl propiolates **14k–m** and characterise their electronic properties. All three examples exhibit high fluorescence quantum yields and large Stokes shifts. The influence of solvent polarity on ethyl-3-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propiolate (**14k**) was examined, showing a pronounced positive emission solvatochromism (Figure 3-2).

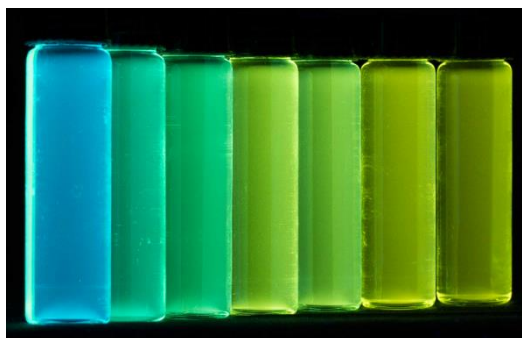


Figure 3-2. Positive emission solvatochromism of ethyl-3-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propiolate (**14k**).

The electrochemical properties of ethyl phenothiazinyl propiolates **14k–m** were examined by cyclic voltammetry. Each derivative showed a reversible one-electron oxidation between 0.82 and 0.88 V.

In addition, four aryl ethynyl phenothiazines carrying head groups for surface linkage were synthesised as part of a cooperation with the MPI für Eisenforschung in Düsseldorf (Figure 3-3).

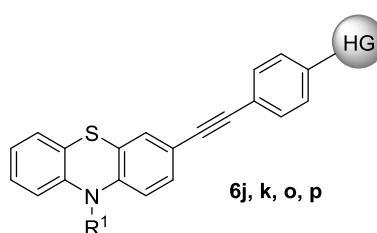


Figure 3-3. Aryl ethynyl phenothiazines **6j**, **k**, **o**, and **p** for surface modification (HG: head group for surface linkage).

Abstract

For that purpose, the established Kumada-Sonogashira synthesis of diarylalkynes was employed when possible. During the Master's thesis of Julian Rechmann, diethyl (4-((10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)ethynyl)phenyl)phosphonate (**6p**) was applied to oxide-covered zinc and iron surfaces where it formed stable monolayers. The adsorption of thioacetate-substituted derivatives **6k** and **o** to gold surfaces is currently under investigation.

4. Einleitung und Zielsetzung

Die Welt ist im Wandel und die letzten Jahrzehnte stellen die Menschheit durch die zunehmende Ressourcenknappheit vor ihre möglicherweise größte Herausforderung. Der Reichtum der westlichen Industrieländer ist auf der Ausbeutung fossiler Brennstoffe während des 20. Jahrhunderts aufgebaut. So werden zurzeit weltweit fast 2000 Barrel Öl pro Sekunde verbraucht, was einem umgerechneten Pro-Kopf-Konsum von zwei Litern Erdöl pro Tag entspricht.^[1] Die Folgen dieses verschwenderischen Umgangs sind nun, da die fossilen Reserven zur Neige gehen, deutlich spürbar.^[2] Aufgrund des durch die hohe CO₂-Produktion ausgelösten Klimawandels^[3] drohen fatale Folgen für unsere Ökosysteme,^[4] aber auch unsere Wirtschaft.^[5]

Auch die moderne Chemie des 21. Jahrhunderts muss sich den Herausforderungen der Energiekrise stellen. Die Entwicklung neuer Technologien bietet dabei vielfältige Einsatzbereiche, zum Beispiel bei der Entwicklung chemischer Energiespeicher^[6] oder im Bereich der erneuerbaren Energien, insbesondere der Solarenergie.^[7] Dabei kann die Organische Synthesechemie unter anderem durch die Entwicklung neuartiger Chromophore und Lochtransporter für organische,^[8] Perovskit-basierte^[9] oder farbstoffsensibilisierte Solarzellen^[10] wertvolle Beiträge auf dem Gebiet der Organischen Photovoltaik leisten.^[11] Aber auch Anwendungen wie organische LEDs für Displays und Leuchtmittel sind von entscheidender Bedeutung im Wettbewerb um energieeffizientere Technologien.^[12]

Weitere Verwendung finden organische Chromophore und Fluorophore in den Lebenswissenschaften. In der Fluoreszenzmikroskopie werden so selbst kleinste Strukturen innerhalb einer Zelle mittels Markierung mit Fluorophoren sichtbar gemacht.^[13] Im letzten Jahrzehnt wurden dabei mit der Entwicklung der hochauflösenden Fluoreszenzlöschung durch stimulierte Emissionslöschung (*stimulated emission depletion*, STED) bemerkenswerte Fortschritte in der Auflösung erreicht,^[14] wofür der Nobelpreis für Chemie im Jahr 2014 an William E. Moerner, Eric Betzig und Stefan Hell verliehen wurde.^[15]

Doch auch die Ansprüche an die Organische Synthese selbst verändern sich. So ist zunehmend nicht mehr nur das Resultat in Form des gewünschten Zielmoleküls von Interesse, sondern auch eine möglichst effiziente, elegante und ressourcenschonende Syntheseroute. Bereits im Jahr 1975 formulierte James B. Hendrickson eine theoretische

„ideale Synthese“, die folgenden Kriterien genügen soll:^[16]

- leicht verfügbare Edukte
- einfache Durchführung
- Sicherheit
- quantitative Ausbeute
- vollständiger Umsatz
- Durchführung im Ein-Topf-Verfahren
- effiziente Nutzung von Ressourcen
- Schonung der Umwelt

Es lässt sich leicht erkennen, dass es vermutlich keine reale Synthese gibt, die allen Kriterien gerecht wird. Als Leitfaden beim Entwurf neuer Umsetzungen sind sie allerdings auch heute noch aktuell,^[17] insbesondere bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe^[18] und bei der Totalsynthese von Naturstoffen.^[19] Viele dieser Prinzipien finden sich dabei auch im Konzept der „*Green Chemistry*“ wieder, bei welchem ebenfalls die Nachhaltigkeit, Sicherheit und Einfachheit chemischer Reaktionen im Mittelpunkt stehen.^[20] Begründet wurde dieses im Jahr 1998 mit der Formulierung von zwölf Prinzipien der *Green Chemistry* durch Paul T. Anastas und John C. Warner^[21] und wird seitdem stetig weiterentwickelt.

Eines der wichtigsten Werkzeuge der Synthesechemie zur Erfüllung dieser Prinzipien ist die Katalyse.^[22] Im Gegensatz zu stöchiometrischen Reaktionen zeichnen sich katalytische Umsetzungen meist durch eine hohe Atomökonomie und Effizienz, verringerte Abfallproduktion, Vermeidung gefährlicher Chemikalien und mildere Reaktionsbedingungen aus.^[23]

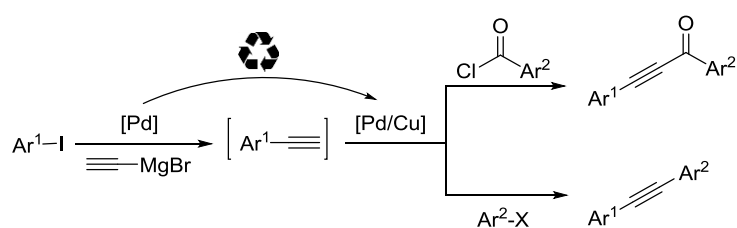
Der Arbeitskreis Müller befasst sich seit Jahren intensiv mit der Anwendung von katalytischen Prozessen in sogenannten Multikomponentenreaktionen (MCR) (Kapitel 5.1). Mithilfe der Durchführung mehrerer Reaktionsschritte im Ein-Topf-Verfahren ohne Isolierung der Intermediate wird eine weitere Steigerung der Effizienz und Atomökonomie und Reduktion des entstehenden Abfalls erreicht. Besonders effizient ist der Einsatz von sequentiell metallkatalysierten Reaktionen, in denen mehrere Transformationen von einer Katalysatorspezies katalysiert werden. Durch den modularen Aufbau von MCR können

Substanzbibliotheken bestehend aus einer Vielzahl an komplexen Produkten in kurzer Zeit hergestellt werden.^[24]

Besonders die diversitätsorientierte Synthese funktioneller π -Systeme ist dabei von großem Interesse.^[25] So können mit effizienten Methoden neue Chromophore, Fluorophore und Elektrophore mit vielfältigen Einsatzmöglichkeiten aufgebaut werden. Die einfache Einführung verschiedene Substituenten ermöglicht das Aufstellen von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen und die Optimierung der photophysikalischen und elektrochemischen Eigenschaften.^[26]

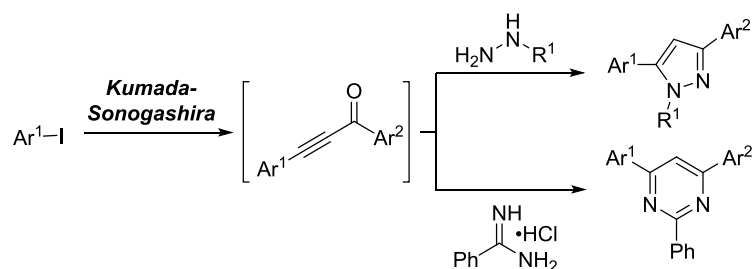
Die Ziele dieser Arbeit ergaben sich aus diesem Zusammenhang:

- Viele der im Arbeitskreis etablierten MCR teilen als ersten Reaktionsschritt eine palladiumkatalysierte Kupplung terminaler Alkine. Da diese vielfach nicht kommerziell erhältlich und aufwendig in der Herstellung und Handhabung sind, war es wünschenswert, eine Methode zur *in-situ*-Generierung dieser Ausgangsstoffe zu etablieren. Dabei sollte mit der Kumada-Alkinylierung von Aryliodiden mit Ethynylmagnesiumbromid eine ebenfalls palladiumkatalysierte Methode gewählt und der im Reaktionsgefäß vorhandene Katalysator im Sinne einer sequentiellen Katalyse für die darauffolgende Sonogashira-Kupplung mit Arylhalogeniden und Aroylchloriden genutzt werden, um einen vereinfachten Zugang zu Alkinonen und Diarylalkinen zu schaffen (Schema 4-1).



Schema 4-1. Geplante sequentiell palladiumkatalysierte Dreikomponentensynthesen von Alkinonen und Diarylalkinen.

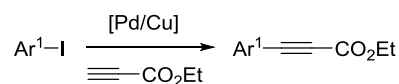
- Die so etablierte Dreikomponentensynthese von Alkinonen aus Arylhalogeniden, Ethynylmagnesiumbromid und Aroylchloriden sollte um eine Cyclokondensation mit Stickstoffdinukleophilen erweitert werden, um Zugang zu verschiedenen Heterocyclenklassen zu erhalten. Beispielhaft sollten Vierkomponentensynthesen von Pyrazolen sowie Pyrimidinen etabliert werden (Schema 4-2).



Schema 4-2. Vierkomponentensynthese von Pyrazolen und Pyrimidinen durch Erweiterung der Kumada-Sonogashira-Sequenz um die Cyclokondensation mit Stickstoffdinucleophilen.

Die Vierkomponentensynthese von Pyrazolen sollte weiterhin genutzt werden, um systematisch Donor- und Akzeptorsubstituenten einzuführen und den Einfluss auf die photophysikalischen Eigenschaften dieser interessanten Systeme zu erforschen. Dabei sollte auch der Einfluss der Lösungsmittelpolarität auf die Absorptions- und Emissionseigenschaften untersucht und quantifiziert werden. Die experimentellen Ergebnisse sollten anschließend mittels DFT-Rechnungen untermauert werden.

- Ein weiterer interessanter Baustein in der Synthese funktioneller π -Systeme sind Arylpropioisäureester. Da bislang kein einfacher, universeller Zugang zu dieser Substanzklasse ausgehend von Arylhalogeniden bekannt war, sollte die Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden mit Ethylpropiolat optimiert werden (Schema 4-3). Der Fokus lag dabei auf durchgehend guten Ausbeuten sowie einer hohen Toleranz für funktionelle Gruppen.



Schema 4-3. Sonogashira-Kupplung von Arylhalogeniden mit Ethylpropiolat zur Darstellung von Arylpropioisäureethylestern.

Durch den Einsatz von iodierten Phenothiazinderivaten sollten außerdem die entsprechenden photophysikalisch interessanten, solvatochromen Phenothiazinylpropioisäureester hergestellt und mittels UV/Vis und Fluoreszenzspektroskopie charakterisiert werden.

- Im Rahmen einer Kooperation mit Julian Rechmann und Andreas Erbe vom MPI für Eisenforschung in Düsseldorf sollten neue Arylethynylphenothiazinderivate mit polaren Kopfgruppen zur Anbringung an verschiedene Metalloberflächen dargestellt werden.

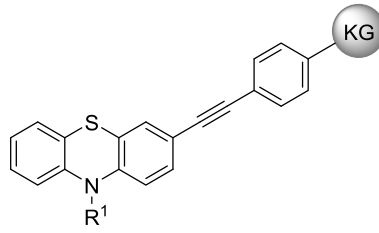


Abb. 4-1. Geplante Arylethynylphenothiazine für die Oberflächenmodifikation (KG: Kopfgruppe zur Anbringung an die Oberfläche).

Sofern möglich, sollte dafür die zuvor etablierte Dreikomponentensynthese von Diarylalkinen genutzt werden.

5. Allgemeiner Teil

5.1 Multikomponentenreaktionen

Die Entwicklung neuer Synthesen funktioneller Moleküle ist ein hochinteressantes Gebiet der modernen organischen Synthesechemie. Dabei sind die Ansprüche an eine "ideale Synthese" hoch: Einfachheit, Kürze, Selektivität, hohe Ausbeuten, Umweltfreundlichkeit, leicht zugängliche Edukte sowie eine hohe Diversität sollen möglichst miteinander vereint werden.^[27] Ein Weg zu kurzen und diversitätsorientierten Synthesen sind Multikomponentenreaktionen (MCR). Das Konzept der MCR umfasst dabei die Synthese komplexer Moleküle aus mindestens drei Edukten durch das Ablaufen verschiedener Reaktionen neben- oder nacheinander im gleichen Reaktionsgefäß (Ein-Topf-Methodik). Der modulare Charakter der resultierenden Reaktionssequenzen ermöglicht die effiziente Synthese einer Vielzahl an Zielmolekülen in kurzer Zeit. Das Ausnutzen der spezifischen Reaktivitäten der *in situ* generierten Zwischenstufen führt zu hohen Ausbeuten gegenüber konventionellen mehrstufigen Synthesen. Des Weiteren sind MCR im Allgemeinen zeit- und ressourcenschonend, da lediglich das finale Produkt isoliert und gereinigt werden muss.^[28]

Multikomponentenreaktionen werden basierend auf der Art der Reaktionsführung weiter eingeteilt (Abb. 5-1). Bei MCR im engeren Sinne, auch Multikomponenten-Dominoreaktionen genannt, liegen bereits zu Beginn alle Edukte nebeneinander im Reaktionsgemisch vor. Jeder nachfolgende Reaktionsschritt der entstehenden Intermediate ergibt sich als Konsequenz des vorhergehenden, so dass diese lediglich im Gleichgewicht vorliegen und somit unter den Reaktionsbedingungen nicht isolierbar sind. Werden die Ausgangsstoffe nacheinander zugegeben, sodass zunächst ein Intermediat vollständig gebildet wird, bevor der nächste Reaktionspartner zur Verfügung gestellt wird, spricht man von sequentiellen oder konsekutiven Reaktionen. Hierbei wäre es nach den einzelnen Stufen möglich, die jeweiligen Intermediate zu isolieren.^[29] Der Unterschied zwischen sequentiellen und konsekutiven MCR liegt darin, dass bei sequentieller Reaktionsführung die Reaktionsbedingungen wie (Co)solventien und Temperatur über alle Stufen konstant bleiben, während bei konsekutiven MCR auch diese verändert werden.^[30]

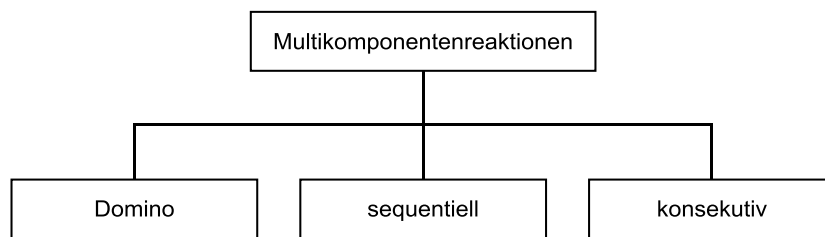
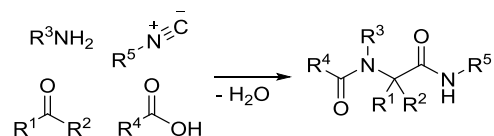


Abb. 5-1. Klassifizierung von Multikomponentenreaktionen nach Posner und Tietze.

Auch wenn bereits Mitte des 19. Jahrhunderts mit der Strecker-Aminosäuresynthese^[31] und der Hantzschschen Dihydropyridinsynthese^[32] erste Beispiele von MCR etabliert wurden, begann sich das volle Potential dieses Synthesekonzepts erst ab 1960 mit der Entwicklung der Ugi-Reaktion zu entfalten.^[33] Bei dieser Erweiterung einer bereits 1921 von der Arbeitsgruppe um Mario Passerini publizierten Dreikomponentenreaktion^[34] reagieren ein Keton oder Aldehyd, ein Amin, ein Isonitril sowie eine Carbonsäure im Sinne einer Vierkomponentensynthese zu einem α -Aminoacylamid (Schema 5-1). Eine Vielzahl von Ugi-Produkten bieten dabei aufgrund ihrer peptidähnlichen Struktur interessante pharmazeutische Anwendungsmöglichkeiten.^[35]



Schema 5-1. Ugi-4CR von α -Aminoacylamiden.

Aufgrund ihres modularen Charakters sind MCR jedoch auch bei der Synthese funktioneller π -Systeme von großer Bedeutung. So lassen sich leicht Substanzbibliotheken mit verschiedenen Substitutionsmustern für die Untersuchung von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen erstellen. Insbesondere bei Farbstoffen lassen sich so die photophysikalischen Eigenschaften je nach Bedarf anpassen und „maßgeschneiderte“ Chromophore und Fluorophore entwickeln.^[26]

5.2 Kreuzkupplungsreaktionen in der Organischen Synthesechemie

Die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen ist für die moderne Organische Synthesechemie von zentraler Bedeutung. Das wichtigste Werkzeug, das zu diesem Zweck zur Verfügung steht, sind sogenannte Kreuzkupplungsreaktionen, in denen zwei unterschiedlich funktionalisierte Kohlenwasserstoff-Fragmente unter Metallkatalyse miteinander verknüpft werden. Meist werden dabei ein Alkyl- oder Arylhalogenid sowie ein Organometallfragment verwendet.

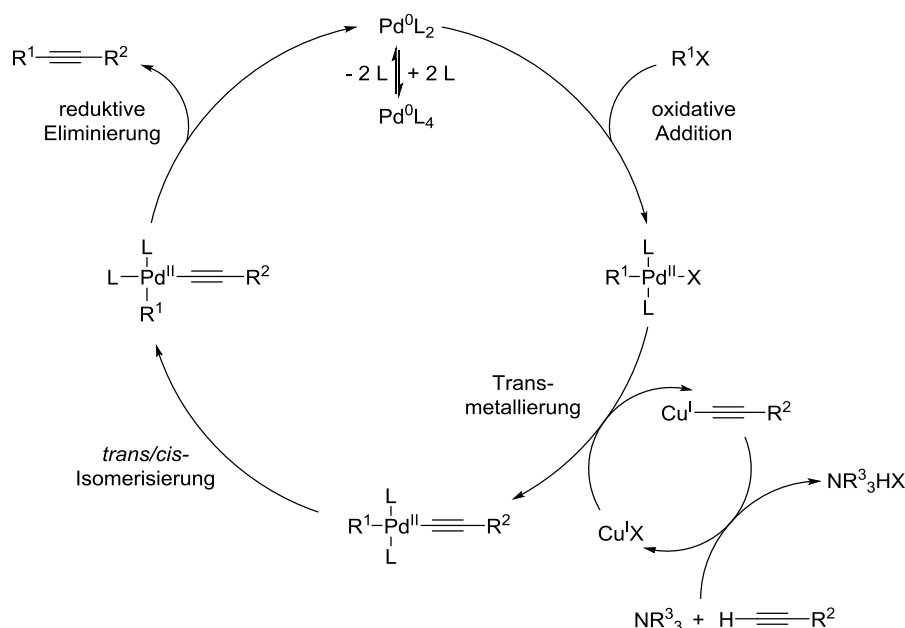
Das am häufigsten als Katalysator verwendete Metall ist Palladium,^[36] wobei verstärkt auch andere Übergangsmetalle wie Nickel,^[37] Cobalt^[38] oder Eisen^[39] Verwendung finden, was aufgrund der besseren Verfügbarkeit und des niedrigeren Preises von Interesse ist.

Die Ursprünge der metallkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen reichen bis ins 19. Jahrhundert zurück, damals noch unter Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Metall. Das früheste Beispiel für eine solche metallvermittelten Reaktion ist die im Jahr 1869 von Carl Glaser publizierte kupfervermittelte Homokupplung von Metallacetylen zu den entsprechenden Diacetylen-Derivaten.^[40] Die ersten selektiven Kreuzkupplungen sind die im Jahr 1955 publizierte kupfervermittelte Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung von Alkinen mit Bromalkinen^[41] sowie die 1963 publizierte Stephens-Castro-Kupplung von Aryl- oder Vinylhalogeniden mit Kupferacetylen.^[42]

Einer der ersten homogen palladiumkatalysierten Prozesse ist das 1956 entwickelte Wacker-Verfahren zur Oxidation von Ethylen zu Acetaldehyd in Gegenwart von Palladium(II)chlorid.^[43] In Folge dieses bedeutenden großtechnischen Prozesses begann ab den 1970er Jahren das Zeitalter der palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen mit der im Jahr 1972 von Richard F. Heck publizierten Olefinierung von Aryl-, Benzyl- und Styrylhalogeniden.^[44] Weitere heute weit verbreitete Reaktionen folgten beispielsweise mit der 1977 etablierten Negishi-Kupplung von Arylhalogeniden mit Organozinkverbindungen^[45] und der 1979 entwickelten Suzuki-Kupplung von Arylhalogeniden mit Organoboronsäuren und -estern.^[46] Aufgrund der großen synthetischen Bedeutung wurde der Nobelpreis für Chemie im Jahr 2010 an Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi und Akira Suzuki für ihre Errungenschaften auf dem Gebiet der palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen vergeben.^[36a, c, 47]

5.2.1 Die Sonogashira-Kupplung

Bei der Sonogashira-Kupplung handelt es sich um eine im Jahr 1975 von Kenkichi Sonogashira und Nobue Hagihara publizierte Palladium/Kupfer-(co)katalysierte Kreuzkupplungsreaktion von Arylhalogeniden mit terminalen Alkinen.^[48] Aufgrund ihrer vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten insbesondere auf dem Gebiet der Heterocyclensynthese^[49] wurde sie in den vergangenen Jahrzehnten stetig weiterentwickelt.^[50] Der Katalysezyklus ist in Schema 5-2 zusammengefasst.^[50a]



Schema 5-2. Katalysezyklus der Sonogashira-Kupplung.

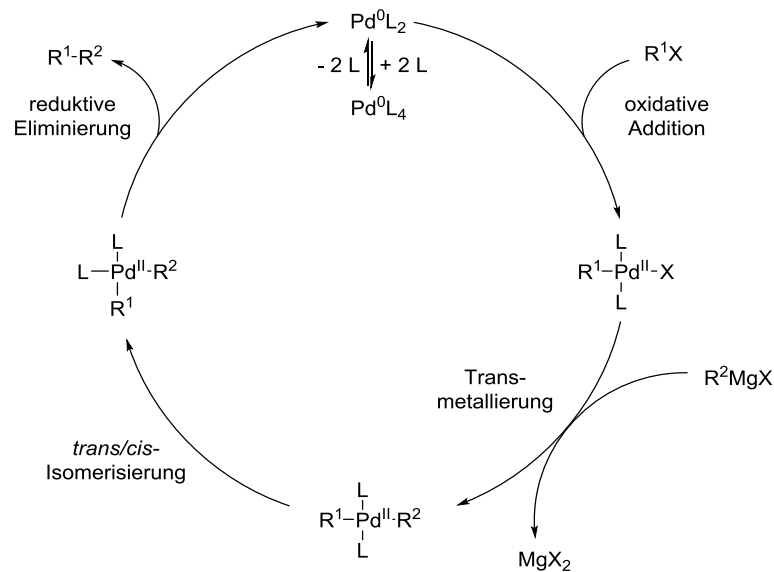
Zunächst wird bei einem Einsatz von Palladium(II)-Spezies wie dem häufig verwendeten Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid die katalytisch aktive Palladium(0)-Spezies erzeugt. Dies geschieht durch Reaktion mit Phosphan, der eingesetzten Aminbase oder dem Kupferorganyl, woraus homogekuppeltes Nebenprodukt resultiert. Es folgt die oxidative Addition des eingesetzten Arylhalogenids. Der eingesetzte Kupferkatalysator bildet in einem zweiten Katalysezyklus mit dem eingesetzten terminalen Alkin ein Kupferacetylid, welches daraufhin in einer Transmetallierung mit dem Palladiumkomplex reagiert. Nach *trans/cis*-Isomerisierung wird schließlich das gewünschte interne Alkin in einer reduktiven Eliminierung freigesetzt und der Palladium(0)-Katalysator regeneriert.

Die Sonogashira-Kupplung kann dabei als Weiterentwicklung der 1963 publizierten kupferkatalysierten Stephens-Castro-Kupplung betrachtet werden.^[42] Durch die Einführung

des Palladiumkatalysators lässt sich die Reaktivität steigern, woraus mildere Reaktionsbedingungen und kürzere Reaktionszeiten resultieren. Des Weiteren wird die stöchiometrische Bildung potentiell explosiver Kupferacetylide vermieden.

5.2.2 Die Kumada-Kupplung

Die Kumada- oder auch Kumada-Corriu-Kupplung ist eine erstmalig 1972 unabhängig von den Arbeitsgruppen um Robert Corriu^[51] und Makoto Kumada^[52] publizierte Kreuzkupplungsreaktion von Grignard-Reagenzien mit Aryl- oder Vinylhalogeniden oder -triflaten. Dank der Weiterentwicklung des Katalysatorsystems ist mittlerweile auch der Einsatz von nicht aktivierten Alkylhalogeniden möglich.^[53] Als Katalysatoren werden Nickel-, Eisen- oder Palladiumspezies^[54] eingesetzt. Als Magnesiumorganyl können Aryl-, Vinyl-, Alkenyl- oder Alkynylmagnesiumhalogenide verwendet werden, wodurch die Reaktion Zugang zu einer großen Breite an verschiedenen Produkten bietet.^[55] Schema 5-3 zeigt den Mechanismus der Kumada-Kupplung am Beispiel der palladiumkatalysierten Variante.



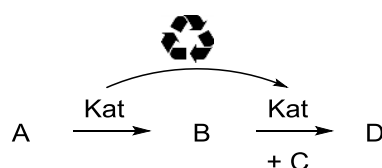
Schema 5-3. Katalysezyklus der palladiumkatalysierten Kumada-Kupplung.

Im ersten Schritt kommt es zu einer oxidativen Addition des Aryl-, Vinyl- oder Alkylhalogenids an die aktive Palladium(0)-Spezies, gefolgt von einer Transmetallierung des entstehenden Palladium(II)-Komplexes mit dem Magnesiumorganyl unter Bildung des entsprechenden Magnesiumhalogenids. Nach *trans/cis*-Isomerisierung wird das Kupplungsprodukt durch reduktive Eliminierung freigesetzt und der Palladium(0)-Katalysator regeneriert.

Durch Einsatz von Alkynyl-Grignard-Reagenzien kann die Kumada-Kupplung zur Alkinylierung von Arylhalogeniden genutzt werden.^[36c] Wird unsubstituiertes Ethynylmagnesiumbromid verwendet, kommt es zur Bildung der entsprechenden terminalen Alkine.^[56]

5.3 Sequentielle Katalyse

Wird in einer Reaktionssequenz mit mehreren katalytischen Schritten derselbe Katalysator nacheinander für verschiedene Umsetzungen verwendet, so spricht man von einem sequentiell katalysierten Prozess. Dieses Konzept bietet sich besonders für die Implementierung in MCR an, da bei diesen oftmals beispielsweise mehrere metallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen nacheinander ablaufen. Dabei können im Sinne einer sequentiellen bzw. konsekutiven Reaktionsführung auch im Verlauf der Reaktion weitere Edukte zugegeben oder die Reaktionsbedingungen verändert werden (Schema 5-4).

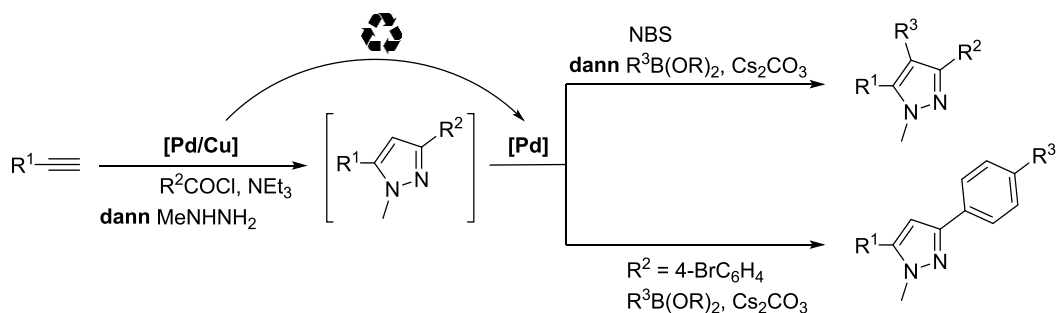


Schema 5-4. Das Prinzip der sequentiellen Katalyse. Der Katalysator, der für die Umsetzung von A zu Intermediat B verantwortlich ist, katalysiert ebenfalls die Reaktion von B mit dem zugegebenen Edukt C zu Produkt D.

Durch geschickte Wahl der Reaktionsbedingungen kann nun ermöglicht werden, dass die anfangs verwendete Katalysatorspezies ohne weitere Zugabe in allen Reaktionsschritten aktiv bleibt. Hierbei wird die spezifische Reaktivität der gebildeten Intermediate ausgenutzt, indem neue funktionelle Gruppen erzeugt werden, die im nächsten katalytischen Schritt umgesetzt werden können. Alternativ können auch durch die Wahl der Reaktionsbedingungen unterschiedliche funktionelle Gruppen im gleichen Molekül in aufeinanderfolgenden Reaktionsschritten nacheinander mithilfe desselben Katalysators umgesetzt werden.

Sequentiell metallkatalysierte Reaktionen sind ein wichtiges Werkzeug in der Synthese von Heterocyclen.^[24] Im Arbeitskreis Müller konnten so beispielsweise mittels einer von Boris Tasch und Eugen Merkul entwickelten palladiumkatalysierten Masuda-Suzuki-Reaktionssequenz unter anderem pharmazeutisch relevante Derivate der marinen Alkaloide Hyrtinadin^[57] sowie Meridianin^[58] hergestellt werden. Ein weiterer wichtiger Ansatz für die Synthese von Heterocyclen sind Palladium- oder Palladium/Kupfer-katalysierte Alkinylierungsreaktionen. Diese Methodik wurde von Benjamin Willy und Melanie Denißen angewendet, um durch eine Erweiterung einer bereits etablierte Dreikomponentenreaktion von Pyrazolen (Kapitel 5.7) direkten Zugang zu weiteren photophysikalisch interessanten

Derivaten zu erhalten.



Schema 5-5. Synthese von Pyrazolderivaten mittels sequentieller Palladiumkatalyse, beispielhaft für *N*-Methyl- bzw. *N*-Methyl-3-arylpirazole.

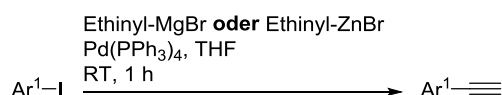
Wird eine Halogenierungsreaktion in der 4-Position an die Pyrazolsynthese angeschlossen, ergibt eine nachfolgende Suzuki-Kupplung die entsprechenden tetrasubstituierten Pyrazolderivate.^[59] Alternativ kann mit der Einführung von *para*-Brom-substituierten Arylresten ebenfalls ein Eintrittspunkt für eine Suzuki-Kupplung geschaffen werden, welche die Synthese biarylsubstituierter Pyrazole ermöglicht. Dies kann dabei in jeder der drei substituierten Positionen erfolgen, wodurch 1-, 3- bzw. 5-biarylsubstituierte Produkte zugänglich sind.^[60] In Schema 5-5 sind jeweils ausgewählte Beispiele für beide Reaktionssequenzen zusammengefasst.

5.4 *In-situ*-Erzeugung von terminalen Alkinen mittels Kumada-Alkinylierung

Terminale Alkine sind häufig verwendete Bausteine in der Organischen Synthesechemie und insbesondere als Ausgangsverbindungen für Sonogashira-Kupplungsreaktionen von großem Interesse. Jedoch sind viele Vertreter dieser Substanzklasse nicht kommerziell erhältlich oder kostspielig und erfordern daher langwierige Eduktsynthesen. Die gebräuchlichste Methode ist hierbei die palladiumkatalysierte Kupplung von Arylhalogeniden mit TMSA, gefolgt von Aufarbeitung und Reinigung des entsprechenden TMS-geschützten Alkins und basen- oder fluoridkatalysierter Entschützung. Dabei führt häufig die hohe Volatilität und Instabilität vieler terminaler Alkine zu Problemen bei der Isolierung der gewünschten Verbindungen.

Eine Methode, terminale Alkine *in situ* durch Alkinylierung kommerziell erhältlicher Arylhalogenide zu erzeugen, ist daher von großem synthetischen Interesse. Optimalerweise sollte dafür im Sinne einer sequentiellen Katalyse eine Palladiumspezies verwendet werden, die auch die nachfolgenden Transformationen katalysiert. So können ohne Zugabe weiteren Palladiumkatalysators und ohne zusätzliche Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte direkt terminale Alkine erzeugt und mit entsprechenden Kupplungspartnern im Ein-Topf-Verfahren umgesetzt werden.

Die Synthese über eine Kupplung mit TMSA weist dabei einige Nachteile auf. Das Einführen und nachfolgende Entfernen der TMS-Gruppe ist in Bezug auf Atomökonomie nicht wünschenswert. Des Weiteren führt die notwendige Entschützensreaktion mit Fluoriden oder Basen wie Kaliumhydroxid häufig zu Kompatibilitätsproblemen mit nachfolgenden Reaktionen. Als Alternative bietet sich eine palladiumkatalysierte Kupplung mit Ethynylmagnesiumbromid an. Diese aktivierte Acetylenpezies ist kommerziell erhältlich, kostengünstig und leicht zu handhaben. Bereits von der Arbeitsgruppe um Ei-ichi Negishi wurde 1997 eine Kumada-Kupplung von Ethynylmagnesiumbromid oder Ethynylzinkbromid mit Aryliodiden zur Generierung terminaler Alkine publiziert (Schema 5-6).^[56]



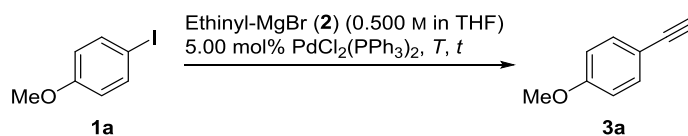
Schema 5-6. Von Negishi *et al.* publizierte Kumada-Kupplung von Aryliodiden mit Ethynylmetallbromiden zur Darstellung terminaler Alkine.

Dabei wird als Katalysator Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) verwendet, als

Lösungsmittel lediglich das in der kommerziell erhältlichen Ethynylmagnesiumbromidlösung enthaltene THF.

5.4.1 Optimierungstudie

Als Einsatzmöglichkeit für die *in-situ*-Generierung terminaler Alkine bot sich eine nachfolgende Kupplung mit Arylchloriden zu den entsprechenden Alkinonen an (Kapitel 5.5). Um die von Negishi *et al.* verwendeten Bedingungen mit der im Arbeitskreis Müller von Alexei Karpov publizierten Alkinonsynthese zu vereinen,^[61] musste zunächst die Palladiumspezies angepasst werden, da die Kupplung von terminalen Alkinen mit Säurechloriden mit der von Negishi *et al.* verwendeten Palladium(0)-Spezies die gewünschten Alkinone nur in Spuren ergibt. Eine Durchführung der Kumada-Alkinylierung mit dem von Karpov verwendeten Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid war daher wünschenswert. Für die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde eine GC-Optimierung durchgeführt. Als Modellsystem wurde hierbei die Alkinylierung von 4-Iodanisol (**1a**) zu 4-Ethynylanisol (**3a**) verwendet, zur Bestimmung des Umsatzes wurde Dodecan als interner Standard zugegeben. Es wurden die Temperatur, Reaktionszeit sowie die eingesetzte Menge an Ethynylmagnesiumbromid (**2**) variiert. Insgesamt wurden neunzehn Optimierungsansätze durchgeführt, ausgewählte sind in Tabelle 5-1 zusammengefasst.

Tabelle 5-1. Ausgewählte Optimierungsansätze zur Kumada-Alkinylierung von 4-Iodanisol (**1a**) mit Ethynylmagnesiumbromid (**2**).

Eintrag	T [°C]	t	Ethynyl-MgBr (2) [Äq.]	Menge an 3a [%] ^a
1	RT	60 min	1.00	< 5
2	RT	24 h	1.00	< 5
3	50	30 min	1.00	72
4	50	30 min	1.20	84
5	45	25 min	1.15	94
6	40	30 min	1.00	81
7	40	30 min	1.15	81

^aBestimmt mittels GC mit Dodecan als internem Standard.

Bei Raumtemperatur war nach einer Reaktionszeit von 60 min das gewünschte Produkt **3a** lediglich in Spuren nachweisbar (Eintrag 1). Eine Erhöhung der Reaktionszeit bewirkte keine Verbesserung (Eintrag 2). Hingegen konnten bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C bereits nach 30 min 72 % Umsatz zu **3a** beobachtet werden (Eintrag 3). Bei Zugabe von 1.20 Äq. Ethynylmagnesiumbromid (**2**) verbesserte sich dieser auf 84 % (Eintrag 4). Der höchste Umsatz von 94 % konnte durch eine leichte Senkung der Reaktionstemperatur auf 45 °C sowie den Einsatz von 1.15 Äq. Ethynylmagnesiumbromid (**2**) nach 25 min Reaktionszeit erreicht werden (Eintrag 5), während bei einer Temperatur von 40 °C der Umsatz unabhängig von der eingesetzten Menge **2** auf 81 % sank (Eintrag 6 und 7). Die in Eintrag 5 verwendeten Bedingungen wurden somit für alle weiteren Kumada-Alkinylierungsreaktionen eingesetzt.

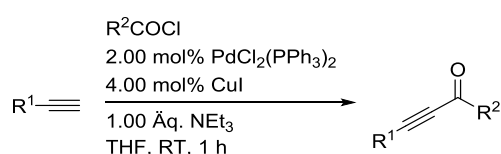
5.4.2 Fazit

Es konnte erfolgreich eine schutzgruppenfreie, palladiumkatalysierte Alkinylierung von Aryliodiden mit Ethynylmagnesiumbromid entwickelt werden, um terminale Alkine *in situ* zu erzeugen. Dabei ergab sich für das verwendete Modellsystem ein fast quantitativer Umsatz zu 4-Ethynylanisole (**3a**). Die verwendeten Bedingungen wurden so gewählt, dass eine maximale Kompatibilität mit den im Arbeitskreis etablierten Sonogashira-

Kupplungsbedingungen zur Reaktion von terminalen Alkinen mit Arylchloriden oder Arylhalogeniden gewährleistet ist, um diese im Sinne einer sequentiell katalysierten Reaktionssequenz anschließen zu können.

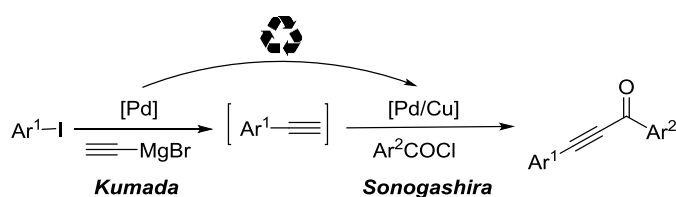
5.5 Synthese von Alkinonen

Alkinone sind wichtige Bausteine in der Synthese funktioneller Heterocyclen^[62] und bieten einen idealen Eintritt zu diversitätsorientierten Multikomponentensynthesen von pharmazeutisch und materialwissenschaftlich relevanten Substanzklassen wie Furanen, Pyrrolen, Pyrazolen, Pyrimidinen oder Benzoheteroazepinen.^[63] Im Arbeitskreis Müller wurde bereits 2003 von Alexei Karpov eine Methode zur katalytischen Erzeugung von Alkinonen mittels Sonogashira-Kupplung von terminalen Alkinen mit Aroylchloriden publiziert (Schema 5-7).^[61]



Schema 5-7. Von Alexei Karpov entwickelte modifizierte Sonogashira-Kupplung zur Darstellung von Alkinonen.^[61]

Der große Vorteil liegt dabei in der Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Triethylamin als Base. Da diese Reaktion Palladium/Kupfer-katalysiert ist, war das Ziel, den in der Kumada-Alkinylierung verwendeten Palladiumkatalysator im Sinne einer sequentiellen Katalyse wiederzuverwenden, um so in einer zweistufigen Dreikomponentenreaktion ausgehend von Aryliodiden, Ethynylmagnesiumbromid und Aroylchloriden direkt Zugang zu einer Vielzahl verschiedener Alkinonderivate zu gewinnen (Schema 5-8).



Schema 5-8. Geplante Synthese von Alkinonen mithilfe einer sequentiell palladiumkatalysierten Kumada-Sonogashira-Sequenz.

Besonders attraktiv ist dabei, dass durch die Verwendung der aktivierten Acetylenspezies Ethynylmagnesiumbromid keine Schutzgruppe für die für die Alkinylierungsreaktion notwendig ist. Vergleichbare Multikomponentenreaktionen von Alkinonen durch *in-situ*-Generierung terminaler Alkine waren zuvor nicht literaturbekannt.^[64]

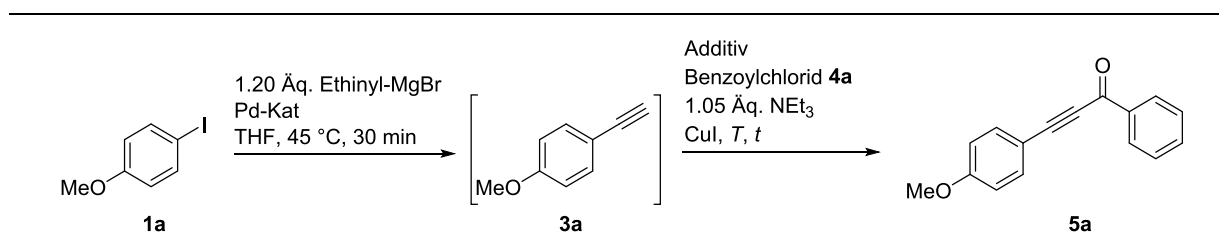
5.5.1 Optimierungstudie

Es wurde zunächst eine weitere Optimierungstudie durchgeführt, indem im Anschluss an die Kumada-Alkinylierung von 4-Iodanisol (**1a**) mit Ethynylmagnesiumbromid (**2**) (Kapitel 5.4) zu dem Reaktionsgemisch Kupfer(I)iodid, Triethylamin sowie Benzoylchlorid (**4c**) zugegeben wurde. In diesem Fall wurde das entstandene 3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-on (**5a**) isoliert und säulenchromatographisch gereinigt, um die Ausbeute zu ermitteln. Dabei wurden die Reaktionszeit und -temperatur und die eingesetzte Menge an Säurechlorid variiert. Im Rahmen der Bachelorarbeit von Corinna Hoppe wurde zusätzlich die Menge an verwendetem Palladium- und Kupferkatalysator optimiert.^[65] Ausgewählte Optimierungsansätze sind in Tabelle 5-2 zusammengefasst.

Tabelle 5-2. Optimierungstudie zur Darstellung der Alkinone **5**.

Eintrag	T [°C]	t [h]	Ethynyl- MgBr (2) [Äq.]	Benzoylchlorid (4a) [Äq.]	Pd-Kat (Menge [mol%])	Menge CuI [mol%]	Additiv	Ausbeute [%] ^a
1	45	16	1.00	1.00	Pd(PPh ₃) ₄ (5.00)	10.0	/	Spuren
2	45	2	1.15	1.00	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5.00)	10.0	/	49
3	45	2	1.00	1.00	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5.00)	10.0	/	54
4 ^b	60	2	1.00	1.00	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5.00)	10.0	/	30
5	60	2	1.15	1.00	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5.00)	10.0	/	55
6	45	1.5	1.15	1.00	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5.00)	10.0	0.300 Äq. NEt ₃ ·HCl	61
7	45	1.5	1.15	1.30	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5.00)	10.0	0.300 Äq. NEt ₃ ·HCl	77

Fortsetzung von **Tabelle 5-2**. Optimierungsstudie zur Darstellung der Alkinone **5**.



Eintrag	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Ethynyl-MgBr (2) [Äq.]	Benzoylchlorid (4a) [Äq.]	Menge Pd-Kat [mol%]	Menge CuI [mol%]	Additiv	Ausbeute [%] ^a
8	45	1.5	1.15	1.40	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5.00)	10.0	0.300 Äq. NEt ₃ ·HCl	76
9^c	45	1.5	1.15	1.30	PdCl₂(PPh₃)₂ (5.00)	5.00	0.300 Äq. NEt₃·HCl	77
10 ^{c,d}	45	1.5	1.15	1.30	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (2.50)	5.00	0.300 Äq. NEt ₃ ·HCl	71

^aIsolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie an Kieselgel. ^bOhne wässrige Aufarbeitung. ^cDurchgeführt im Rahmen der Bachelorarbeit von Corinna Hoppe. ^d60 min Reaktionszeit für die Kumada-Alkinylierung.

Zunächst wurde ein Verhältnis von Kupfer- zu Palladiumkatalysator von 2:1 gewählt und entsprechend 10.0 mol% Kupfer(I)iodid eingesetzt. Nach 2 h Reaktionszeit bei 45 °C konnte das gewünschte Produkt **5a** in 49 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 2). Diese verbesserte sich leicht bei Verwendung von äquimolaren Mengen Ethynylmagnesiumbromid (**2**) in der Kumada-Alkinylierung (Eintrag 3), vermutlich, da überschüssiges **2** mit dem zugegebenen Benzoylchlorid (**4a**) im Sinne einer Grignard-Reaktion reagieren kann. Eine Erhöhung der Temperatur auf 60 °C bewirkte keine signifikante Verbesserung (Eintrag 5). Der Verzicht auf wässrige Aufarbeitung führte zu einem Einbruch der Ausbeute auf 30 % (Eintrag 4). Eine Verbesserung auf 61 % konnte hingegen durch die Verwendung von 1.15 Äq. Ethynylmagnesiumbromid (**2**) und Zugabe von 3.00 Äq. Triethylaminhydrochlorid als Protonenquelle zum Abreagieren des Überschusses nach der Kumada-Alkinylierung erreicht werden (Eintrag 6). Die entscheidende Verbesserung auf 77 % bewirkte jedoch der Einsatz von 1.30 Äq. Benzoylchlorid (**4a**) (Eintrag 7), während eine weitere Erhöhung auf 1.40 Äq. keine Verbesserung verursachte (Eintrag 8). Im Rahmen der Bachelorarbeit von Corinna Hoppe konnte die verwendete Menge Kupfer(I)iodid ohne Ausbeuteverlust auf 5.00 mol% verringert werden (Eintrag 9). Eine Reduktion der Menge an Palladiumkatalysator führte jedoch zu einer Verlängerung der Reaktionszeit der Kumada-Alkinylierung und zu einer

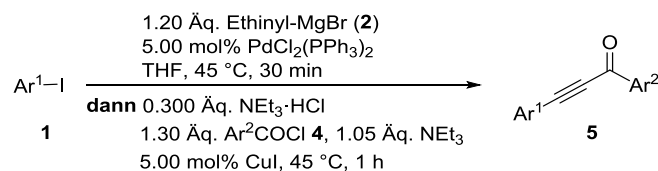
Verringerung der Ausbeute auf 71 % (Eintrag 10). Im Folgenden wurden die in Eintrag 9 beschriebenen Bedingungen verwendet.

5.5.2 Dargestellte Verbindungen

Es wurden zehn Alkinoderivate **5** in größtenteils guten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt. Dabei wurde sowohl das eingesetzte Aryliodid **1** als auch das Säurechlorid **3** variiert, so dass sich eine Vielfalt an verschiedenen Substitutionsmustern ergibt (Tabelle 5-3).

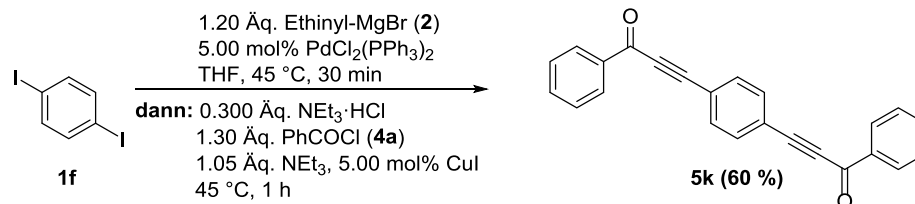
Diphenylderivat **5e** konnte in sehr guter Ausbeute von 86 % hergestellt werden. Durch die Variation des Aryliodids **1** wurden als Ar¹ verschiedene Donor-substituierte Arylreste (Derivate **5a–d, h, i**) sowie ein 2-Naphthylsubstituent (Derivat **5g**) eingeführt. Die geringere Ausbeute im Fall von Verbindung **5c** ist vermutlich der schlechten Löslichkeit des Produktes geschuldet. Mittels Variation des Säurechlorids **4** konnten in moderaten bis sehr guten Ausbeuten Donor- (Derivate **5b, j**) sowie Akzeptorsubstituenten (Derivate **5h, i**) an Ar² eingeführt werden.

Tabelle 5-3. Dargestellte Alkinoderivate **5**.



Verbindung	Ar ¹	Ar ²	Ausbeute [%]
5a	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	77
5b	4-MeOC ₆ H ₄	4-Tol	80
5c	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	Ph	68
5d	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	2-Thienyl	76
5e	Ph	Ph	86
5f	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Ph	79
5g	2-Naphthyl	Ph	82
5h	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-F ₃ CC ₆ H ₄	73
5i	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-NCC ₆ H ₄	76
5j	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	59

Auch heterocyclische Säurechloride gehen bereitwillig die Reaktion ein (Derivat **5d**). Von besonderem Interesse sind die Donor-Akzeptor-substituierten Derivate **5h** und **5i**, welche als reaktive Intermediate in der Synthese von Heterocyclen eine große Rolle spielen.



Schema 5-9. *Pseudo*-Fünfkomponentensynthese von 1,1'-(1,4-Phenylen)bis(3-phenylprop-2-in-1-on) (**5k**).

Zusätzlich konnte durch den Einsatz von 1,4-Diiodbenzol (**1f**) und die Verdopplung der übrigen Komponenten 1,1'-(1,4-Phenylen)bis(3-phenylprop-2-in-1-on) (**5k**) in einer *Pseudo*-Fünfkomponentenreaktion in 60 % Ausbeute dargestellt werden, was einer Ausbeute von 90 % pro bindungsknüpfendem Schritt entspricht (Schema 5-9).

5.5.3 Strukturaufklärung

Alle dargestellten Alkinonderivate **5** wurden mittels ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse bzw. hochaufgelöster Massenspektrometrie eindeutig charakterisiert. Exemplarisch wird hier zunächst das ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 4-(3-(4-(Dimethylamino)phenyl)propioloyl)benzonnitril (**5i**) erläutert, da bei diesem aufgrund des Donor-Akzeptor-Substitutionsmusters der Einfluss der Substituenten an den Arylringen am deutlichsten erkennbar ist (Abb. 5-2).

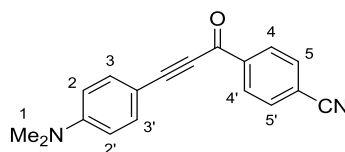


Abb. 5-2. ¹H-NMR-Lokantensatz von 4-(3-(4-(Dimethylamino)phenyl)propioloyl)benzonnitril (**5i**).

Da das Alkinongerüst keine Protonen trägt, sind lediglich die Signale der Arylsubstituenten zu erkennen. Im Fall von Verbindung **5i** sind dies einerseits die Protonen der Dimethylaminogruppe, welche ein Singulett bei einer chemischen Verschiebung von δ 3.06 ergeben, andererseits die aromatischen Protonen der *para*-substituierten Phenylringe. Diesen sind die vier Multipletts zwischen δ 6.63 und 8.30 zuzuordnen. Die chemische Verschiebung ist dabei jeweils vom elektronischen Effekt des Substituenten abhängig.

Aufgrund des Dacheffekts lässt sich eindeutig erkennen, dass die beiden Signale bei δ 6.63–6.68 und 7.54–7.69 benachbart und damit einem Phenylring zuzuordnen sind. Diese sind hochfeldverschoben aufgrund des abschirmend wirkenden positiven mesomeren Effekts der Dimethylaminogruppe und lassen sich damit als von H^2 und H^3 stammend identifizieren, wobei H^3 aufgrund der Nähe zum Michael-System des Alkinons sowie der weiteren Entfernung vom elektronenschiebenden Substituenten stärker entschirmt und dem Signal bei δ 7.54–7.69 zuzuordnen ist (Abb. 5-3).

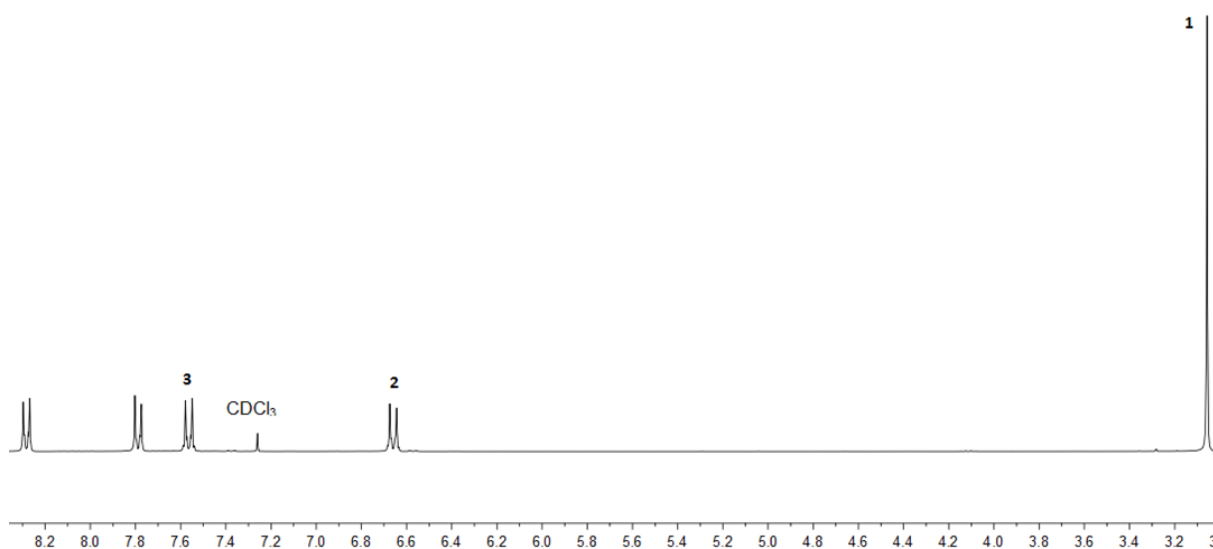


Abb. 5-3. Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von 4-(3-(4-(Dimethylamino)phenyl)propioloyl)benzonitril (**5i**) (aufgenommen in Chloroform-d bei 300 MHz, 298 K).

Die verbleibenden Signale entsprechen demnach den aromatischen Protonen des Cyano-substituierten Phenylrings. Diese sind aufgrund des negativen mesomeren und induktiven Effekts der Cyanogruppe stärker entschirmt, wodurch die zugehörigen Signale tieffeldverschoben sind.

Die ^{13}C -Spektren der Alkinone **5** weisen zusätzlich zu den Signalen der Arylsubstituenten drei charakteristische Signale für die Carbonylgruppe sowie die Protonen der Dreifachbindung des Alkinongerüsts auf. Die Zuordnung wird wieder beispielhaft anhand von (3-(4-(Dimethylamino)phenyl)propioloyl)benzonitril (**5i**) (Abb. 5-4) diskutiert, wobei für die Identifizierung der Signale von primären, sekundären, tertiären und quartären Kohlenstoffkernen das entsprechende ^{135}C -DEPT-Spektrum hinzugezogen wird (Abb. 5-5).

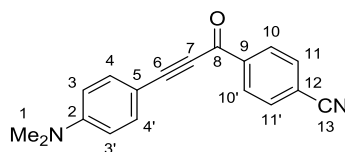


Abb. 5-4. ^{13}C -NMR-Lokantensatz von 4-(3-(4-(Dimethylamino)phenyl)propiol)benzonitril (**5i**).

Das Signal für die beiden primären Kohlenstoffkerne C^1 der Dimethylaminogruppe findet sich bei einer chemischen Verschiebung von δ 40.1. Die beiden Signale bei δ 88.3 und 100.4 sind den quartären Kohlenstoffkernen der Dreifachbindung zuzuordnen, wobei das von C^6 aufgrund der Polarisierung des Michael-Systems stärker tieffeldverschoben ist. Das Signal für den entsprechenden quartären Kohlenstoffkern C^8 ist bei δ 175.9 zu finden.

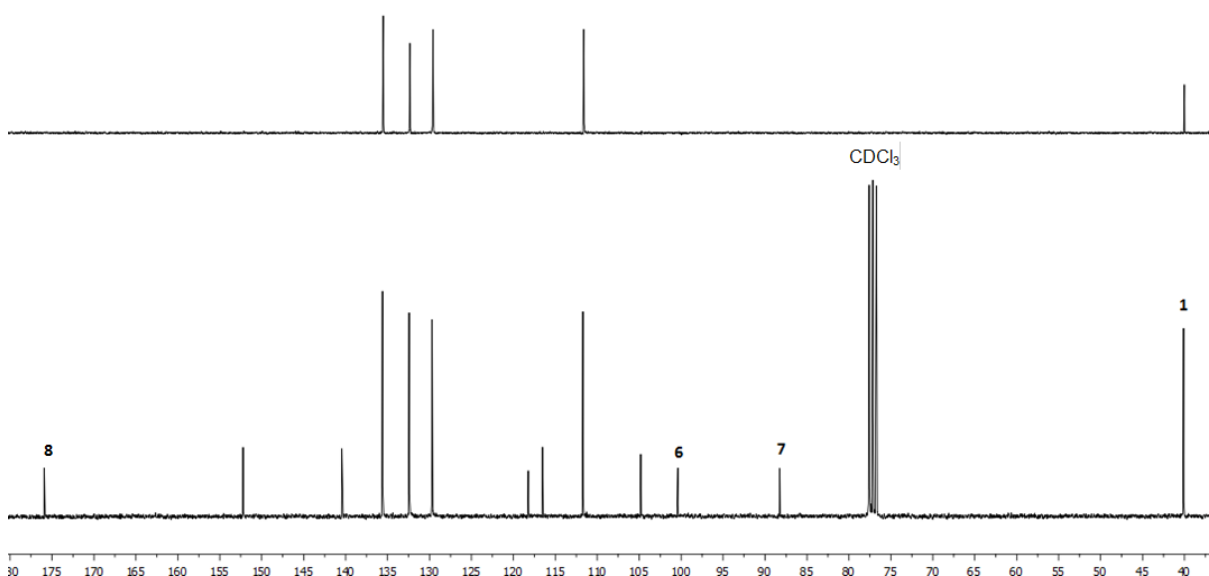
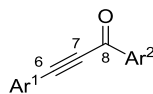


Abb. 5-5. Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum (unten) sowie 135-DEPT-Spektrum (oben) von 4-(3-(4-(Dimethylamino)phenyl)propiol)benzonitril (**5i**) (aufgenommen in Chloroform-d bei 75 MHz, 298 K).

Die quartären aromatischen Kohlenstoffkerne C^2 , C^5 , C^9 sowie C^{12} lassen sich anhand des 135-DEPT-Spektrums den Signalen bei δ 104.8, 116.5, 118.2 und 140.5 zuordnen. Die entsprechenden Signale der vier jeweils chemisch äquivalenten Paare von tertiären aromatischen Kohlenstoffkernen C^3 , C^4 , C^{10} und C^{11} sowie des Kohlenstoffkerns C^{13} des Cyano-Substituenten werden bei δ 111.7, 129.7, 132.4, 135.6 und 152.2 detektiert.

Die charakteristischen Signale für die Kohlenstoffkerne der Dreifachbindung C^6 und C^7 sowie der Carbonylgruppe C^8 der Alkinonderivate **5a** bis **5h** sind in Tabelle 5-4 zusammengefasst.

Tabelle 5-4. Chemische Verschiebung δ der charakteristischen Signale des ^{13}C -NMR-Spektrums der Alkinone **5** (aufgenommen in Chloroform-d bei 75 oder 150 MHz, 298 K).

Verbindung	Ar ¹	Ar ²	C ⁶	C ⁷	C ⁸
5a	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	94.5	87.0	178.2
5b	4-MeOC ₆ H ₄	4-Tol	93.9	87.1	177.9
5c	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	Ph	93.7	86.5	178.1
5d	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	2-Thienyl	92.3	86.1	169.8
5e	Ph	Ph	93.2	87.0	178.1
5f	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Ph	97.7	88.0	178.1
5g	2-Naphthyl	Ph	93.8	87.3	178.1
5h	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-F ₃ CC ₆ H ₄	99.5	88.2	176.6
5i	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-NCC ₆ H ₄	100.4	88.3	175.9
5j	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	92.4	87.1	176.8

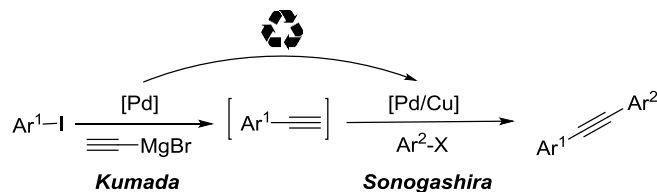
Das von Kohlenstoffkern C⁷ verursachte Signal wird durch das Einführen von Substituenten kaum beeinflusst, die chemischen Verschiebungen liegen zwischen δ 86.1 (**5d**) und 88.3 (**5g**). Das Signal von C⁶ tritt im Fall von Diphenylderivat **5e** bei δ 93.2 auf. Interessant ist, dass es bei Einführung des stark elektronenschiebenden Dimethylamino-Substituenten an Ar¹ zu einer Tieffeldverschiebung zu δ 97.7 kommt. Dies liegt vermutlich an der dadurch verursachten verstärkten Polarisierung des Michael-Systems. Durch die zusätzliche Einführung von elektronenziehenden Substituenten an Ar² wird dieser Effekt verstärkt. So liegen die Verschiebungen bei den Donor-Akzeptor-substituierten Verbindungen **5h** und **5i** bei δ 99.5 bzw. δ 100.4. Dieser Effekt lässt sich beim Kohlenstoffkern C⁸ der Carbonylgruppe nicht beobachten, hier liegen die Signale bei Verbindung **5h** und **5i** mit δ 176.6 und 175.9 leicht hochfeldverschoben im Vergleich zu δ 178.1 bei **5e**. Den stärksten Einfluss auf die chemische Verschiebung des Signals von C⁸ hat jedoch die Einführung eines elektronenreichen Thienylsubstituenten an Ar² (**5d**). Dieser führt zu einer Hochfeldverschiebung hin zu δ 169.8.

5.5.4 Fazit

Unter Verwendung der zuvor etablierten Bedingungen zur *in-situ*-Darstellung von terminalen Alkinen **3** (Kapitel 5.4) konnte erfolgreich eine sequentiell palladiumkatalysierte zweistufige Dreikomponentensynthese von Alkinonen **5** aus Aryliodiden **1**, Ethynylmagnesiumbromid (**2**) und Aroylchloriden **4** etabliert werden. Durch ihren modularen Aufbau bietet diese einfachen und schnellen Zugang zu einer Vielzahl an Alkinonen **5** mit unterschiedlichem Substitutionsmuster, welche wichtige Bausteine in der Synthese von Heterocyclen darstellen. Dies konnte durch die Synthese von elf Beispielen in größtenteils guten bis sehr guten Ausbeuten gezeigt werden. Durch den Einsatz von 1,4-Diiodbenzol (**1f**) wurde unter anderem 1,1'-(1,4-Phenylen)bis(3-phenylprop-2-in-1-on) (**5k**) in einer *Pseudo*-Fünfkomponentenreaktion synthetisiert.

5.6 Synthese von Diarylalkinen

Die für die Synthese der Alkinone etablierten Bedingungen (Kapitel 5.5) lassen sich in leicht veränderter Form auch für die Synthese von unsymmetrisch substituierten Diarylalkinen nutzen. In diesem Fall folgt auf die Kumada-Alkinylierung ebenfalls eine sequentiell palladiumkatalysierte Sonogashira-Kupplung, jedoch mit einem weiteren Arylhalogenid anstelle der bei der Alkinonsynthese verwendeten Säurechloride (Schema 5-10).



Schema 5-10. Geplante Synthese von Diarylalkinen mithilfe der Kumada-Sonogashira-Sequenz.

Die so zugänglichen Verbindungen stellen nicht nur wichtige Bausteine in der Synthese funktioneller π -Systeme dar,^[25, 66] sondern sind auch vielversprechende Kandidaten für den Einsatz in der molekularen Elektronik.^[67] In den meisten Fällen wird für die Synthese auf isolierte terminale Alkine zurückgegriffen, was eine geringe Substratbreite mit sich bringt (Kapitel 5.4). In den letzten Jahren wurden bereits einige Ein-Topf-Synthesen von Diarylalkinen veröffentlicht, jedoch werden gewöhnlich geschützte Acetylenespezies wie TMSA,^[68] Propiolsäure^[69] oder Methylbutinol^[70] verwendet. Ein schutzgruppenfreier Zugang über die *in-situ*-Synthese von terminalen Alkinen aus Aryliodiden und Ethynylmagnesiumbromid stellt daher eine sinnvolle Ergänzung des bestehenden Portfolios dar.

5.6.1 Optimierungsstudie

Um die bestehenden Bedingungen für die Synthese von Diarylalkinen anzupassen, wurde zunächst eine Optimierungsstudie durchgeführt. Als Modellsystem wurde erneut die Alkinylierung von 4-Iodanisol (**1a**) verwendet, als zweites Aryliodid wurde 1-Chlor-4-iodbenzol (**1g**) eingesetzt. Es wurden der verwendete Palladiumkatalysator, die Temperatur, die Reaktionszeit der Sonogashira-Kupplung, die verwendete Aminbase sowie die Menge an 1-Chlor-4-iodbenzol (**1g**) und Kupferiodid variiert. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch überprüft, wobei die Reaktionszeit zwischen einer und vier

Stunden betrug. Die erhaltenen Ausbeuten sind in Tabelle 5-5 zusammengefasst.

Tabelle 5-5. Optimierungsstudie zur Darstellung der Diarylalkine **6**.

Eintrag	Pd-Kat	Base	T [°C]	t [min]	1-Chlor-4-iodbenzol [Äq.]	Menge CuI [mol%]	Ausbeute [%] ^a
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	NEt ₃	45	70	1.00	5.00	75
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	NEt ₃	RT	70	1.00	5.00	76
3	Pd(PPh ₃) ₄	NEt ₃	RT	90	1.00	5.00	59
4	Pd(PPh ₃) ₄	NEt ₃	45	75	1.00	5.00	26
5	Pd(PPh ₃) ₄	NEt ₃	RT	240	1.00	5.00	62
6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DIPEA	RT	60	1.00	5.00	75
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	NEt ₃	RT	90	1.20	5.00	81
8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	NEt ₃	RT	90	1.00	1.00	63
9	PdCl₂(PPh₃)₂	NEt₃	RT	90	1.10	5.00	81
10	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	NEt ₃	RT	90	1.20	2.50	74
11	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	NEt ₃	RT	90	1.10	2.50	74

^aIsolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

Beim Einsatz von 5.00 mol% Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid sowie 5.00 mol% Kupfer(I)iodid als Katalysatorsystem sowie äquimolaren Mengen beider eingesetzter Aryliodide **1** bei 45 °C ergab sich eine Ausbeute von 75 % (Eintrag 1). Der Verzicht auf erhöhte Temperatur führte zu keinem Ausbeuteverlust (Eintrag 2). Bei Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) als Palladiumspezies verringerte sich die Ausbeute hingegen auf 59 % (Eintrag 3), eine Erhöhung der Temperatur auf 45 °C führte in diesem Fall sogar zu drastischen Ausbeuteverlusten (Eintrag 4). Auch durch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 4 h konnte keine signifikante Steigerung erreicht werden (Eintrag 5). Die beste Ausbeute von 81 % ergab sich beim Einsatz von Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid als Palladiumquelle, 5.00 mol% Kupferiodid sowie 1.10 Äq. des

zweiten eingesetzten Aryliodids **1** (Eintrag 9), wobei sich durch eine weitere Erhöhung auf 1.20 Äq. keine Ausbeutesteigerung mehr feststellen ließ (Einträge 7 und 10). Bei einer Reduktion der Menge an Cokatalysator kam es jeweils zu Ausbeuteverlusten (Einträge 8, 10 und 11), wobei bei Einsatz von nur 1.00 mol% Kupferiodid das Produkt immer noch in 63 % Ausbeute isoliert werden konnte. Als finale Bedingungen wurden somit die in Eintrag 9 beschriebenen verwendet.

5.6.2 Dargestellte Verbindungen

Es wurden zunächst acht Diarylalkinderivate **6** mit unterschiedlichem Substitutionsmuster durch Variation der beiden eingesetzten Aryliodide **1** dargestellt (Tabelle 5-6).

Tabelle 5-6. Dargestellte Diarylalkinderivate **6**.

Verbindung	Ar ¹	Ar ²	Ausbeute [%]
6a	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	81
6b	4-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	79
6c	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	77
6d	Ph	4-Pyridyl	80
6e	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-F ₃ CC ₆ H ₄	83
6f	4-F ₃ CC ₆ H ₄	1-Naphthyl	66
6g	Ph	4-ClC ₆ H ₄	67
6h^a	4-MeOC ₆ H ₄	4-NCC ₆ H ₄	64
6i	10-Hexyl-10H-phenothiazin-3-yl	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₄	64
6j	10-Hexyl-10H-phenothiazin-3-yl	4-BrC ₆ H ₄	49
6k^b	10-Hexyl-10H-phenothiazin-3-yl	4-AcSCH ₂ C ₆ H ₄	56

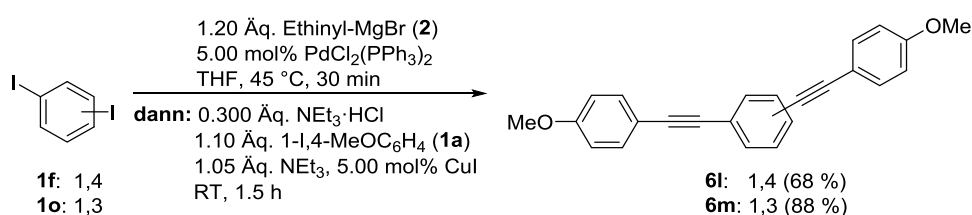
^aAusgehend von 4-Iodanisol und 4-Brombenzonitril (**7a**). Die zweite Stufe der Reaktion wurde 4.5 h lang bei 60 °C gerührt.

^bNach 1.5 h Stunden Reaktionszeit der zweiten Stufe wurden zusätzliche 0.873 Äq. Aryliodid zugegeben und weitere 24 h lang bei RT gerührt.

Es wurden in der Kumada-Alkinylierung sowohl Donor- als auch Akzeptor-substituierte

Aryliodide eingesetzt. Dadurch konnten als Ar¹ *para*-Methoxyphenyl- (**6a–c, h**) und *para*-Dimethylaminophenyl- (**6e**) sowie *para*-Trifluormethylsubstituenten (**6f**) eingeführt werden. In der darauffolgenden Sonogashira-Kupplung ist die Toleranz für funktionelle Gruppen noch größer. Es wurden hier neben akzeptorsubstituierten Aryliodiden (**6a, b, e**) auch heterocyclische (**6d**) und sterisch anspruchsvolle (**6f**) Substrate verwendet und ergaben die entsprechenden Diarylalkyne in moderaten bis sehr guten Ausbeuten. Daneben ist auch eine Reaktion mit aktivierten Arylbromiden möglich. Unter angepassten Reaktionsbedingungen wurde 4-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)benzonnitril (**6h**) ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**) und 4-Brombenzonnitril (**7a**) in 64 % Ausbeute isoliert. Auch diese Reaktionssequenz eröffnet einen einfachen und schnellen Zugang zu Donor-Akzeptor-substituierten Derivaten wie **6e** und **6h**, die von großem Interesse als Intermediate in der Synthese funktioneller Heterocyclen sind.^[71] Des Weiteren wurde die Synthesesequenz zur Darstellung von Arylethynylphenothiazinen für die Oberflächenmodifikation im Rahmen einer Kooperation mit dem MPI für Eisenforschung in Düsseldorf verwendet (**6i–k**). Der schnelle und modulare Aufbau dieser Systeme ausgehend von 3-Iod-10-hexyl-10*H*-phenothiazin ist von großem Vorteil, da der zuvor verwendete stufenweise Aufbau ausgehend von bromiertem Phenothiazin mehrere Kupplungs- und Entschützungs-schritte benötigt, wobei die finale Sonogashira-Kupplung eine Reaktionszeit von mehreren Tagen aufweist.^[72] Auf die im Rahmen der Kooperation durchgeführten weiteren durchgeführten Synthesen sowie erzielten Ergebnisse wird in Kapitel 5.10 detailliert eingegangen.

Durch den Einsatz von Diiodbenzolderivaten ist die *Pseudo*-Fünfkompontensynthese der verschieden verknüpften Bis(arylethynyl)benzole **6l** und **6m** möglich. Diese Art von konjugierten Oligophenyleneethynylenen ist von besonderem Interesse für den Einsatz als molekulare Drähte^[73] oder in der Synthese von Cruciform-Fluorophoren.^[74] Dafür wurden jeweils 0.500 Äq. des entsprechenden Diaryliodids eingesetzt und die restlichen Reaktionsbedingungen unverändert gelassen (Schema 5-11).



Schema 5-11. *Pseudo*-Fünfkompontensynthese der Bis(arylethynyl)benzole **6l** und **6m**.

Die niedrigere Ausbeute im Fall der linear verknüpften Verbindung **6l** ist dabei vermutlich auf die schlechte Löslichkeit des Produkts zurückzuführen, welche die Reinigung erschwert. Verbindung **6m** ist durch die gewinkelte Struktur deutlich besser löslich und konnte in einer sehr guten Ausbeute von 88 % isoliert werden, was einer Ausbeute pro bindungsknüpfendem Schritt von 97 % entspricht.

5.6.3 Strukturaufklärung

Alle dargestellten Diarylalkinderivate **6** wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse bzw. hochaufgelöster Massenspektrometrie eindeutig charakterisiert. Beispielhaft werden zunächst das ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von 1-Chlor-4-((4-methoxyphenyl)ethinyl)benzol (**6a**) erläutert (Abb. 5-6).

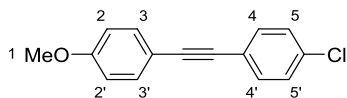


Abb. 5-6. ^1H -NMR-Lokantensatz von 1-Chlor-4-((4-methoxyphenyl)ethinyl)benzol (**6a**).

Auch im Fall der Diarylalkine sind im ^1H -NMR-Spektrum lediglich die Signale der Arylsubstituenten vorhanden. Bei Verbindung **6a** sind dies zunächst der Protonen H^1 der Methoxygruppe, deren Signal erwartungsgemäß als Singulett mit einer chemischen Verschiebung von δ 3.83 auftritt (Abb. 5-7).

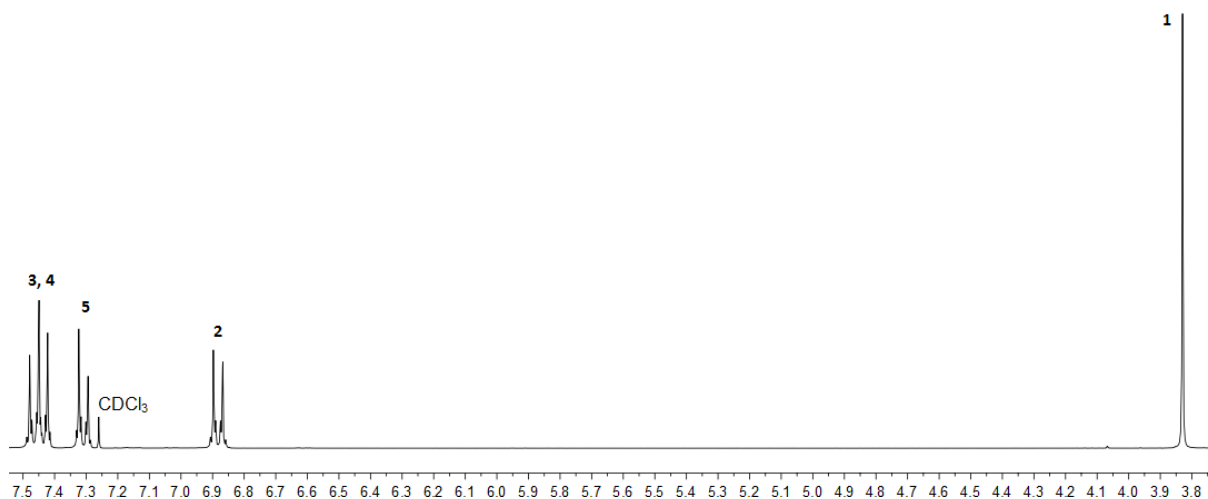


Abb. 5-7. Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von 1-Chlor-4-((4-methoxyphenyl)ethinyl)benzol (**6a**) (aufgenommen in Chloroform-d bei 300 MHz, 298 K).

Die aromatischen Protonen H^3 und H^4 unterscheiden sich aufgrund der weiteren Entfernung zu den *para*-Substituenten nicht signifikant und verursachen ein Multipllett, welches

aufgrund der benachbarten sp-hybridisierten Kohlenstoffe der Dreifachbindung tieffeldverschoben bei δ 7.41–7.49 auftritt. Die Signale der Protonen H^2 sowie H^5 zeigen jeweils einen deutlichen Dacheffekt hin zu diesem Multipllett. Das Multipllett bei δ 6.86–6.91 ist dabei durch den elektronenschiebenden Effekt des Methoxy-Substituenten weiter hochfeldverschoben und damit H^2 zuzuordnen, während das Signal von H^5 bei δ 7.29–7.33 auftritt.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum sowie das 135-DEPT-Spektrum der Diarylalkine werden ebenfalls zunächst anhand von Verbindung **6a** diskutiert (Abb. 5-8).

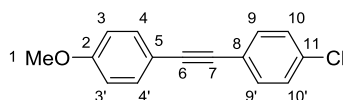


Abb. 5-8. ^{13}C -NMR-Lokantensatz von 1-Chlor-4-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzol (**6a**).

Das Signal für den Kohlenstoffkern C^1 des Methoxy-Substituenten findet sich erwartungsgemäß bei einer chemischen Verschiebung von δ 55.4. Die quartären Kohlenstoffkerne der Dreifachbindung ergeben zwei Signale bei δ 87.1 und 90.5, wobei das Signal von C^6 aufgrund der Nähe zum elektronenreicheren Methoxyphenylrest bei höherem Feld auftritt.

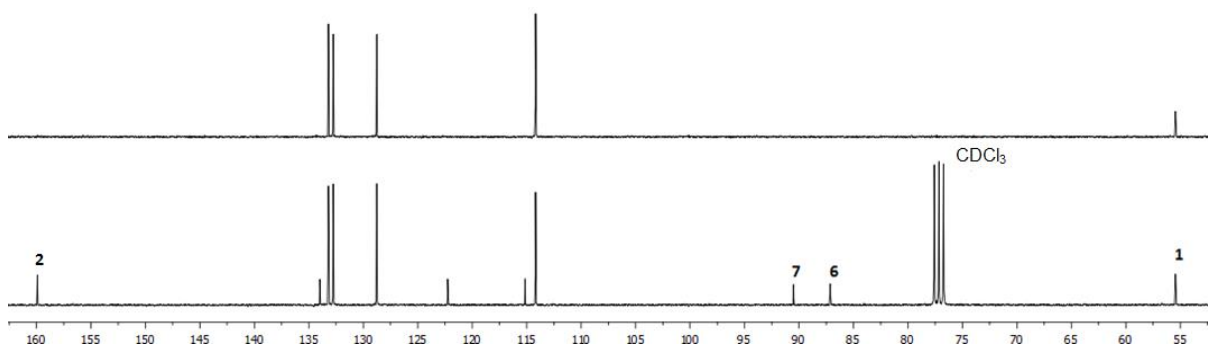


Abb. 5-9. Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum (unten) sowie 135-DEPT-Spektrum (oben) von 1-Chlor-4-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzol (**6a**) (aufgenommen in Chloroform-d bei 75 MHz, 298 K).

Die Signale im aromatischen Bereich lassen sich anhand des 135-DEPT-Spektrums eindeutig den tertiären und quartären Kohlenstoffkernen zuordnen. Die acht tertiären Kerne C^3 , C^4 , C^9 und C^{10} ergeben dabei erwartungsgemäß vier Signale bei δ 114.2, 128.8, 132.8, sowie 133.2. Die vier quartären Kohlenstoffkerne C^2 , C^5 , C^8 und C^{11} ergeben Signale mit chemischen Verschiebungen von δ 115.1, 122.3, 134.0 und 159.9, wobei das Signal von C^2 aufgrund des benachbarten Sauerstoffkerns am weitesten entschirmt und damit tieffeldverschoben ist.

Die quartären Kohlenstoffkerne der Dreifachbindung sind allen Diarylalkinen **6** gemein. Die

chemische Verschiebung der entsprechenden ^{13}C -NMR-Signale ist dabei von den Substituenten an den Arylringen abhängig. Tabelle 5-7 fasst das Substitutionsmuster sowie die chemischen Verschiebungen für Diarylalkine **6a** bis **6h** zusammen.

Tabelle 5-7. Chemische Verschiebung δ der charakteristischen Signale des ^{13}C -NMR-Spektrums der Diarylalkine **6a** bis **h** (aufgenommen in Chloroform-d bei 75 oder 150 MHz, 298 K).

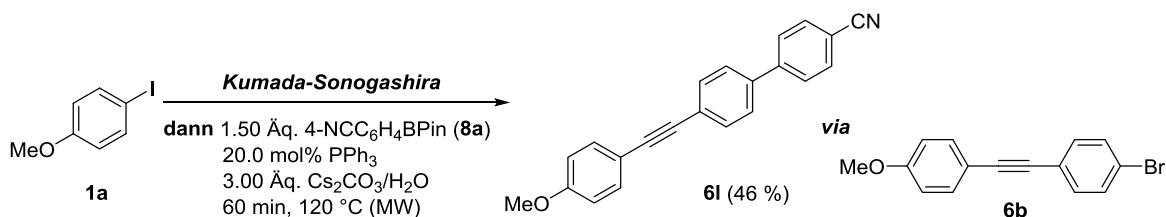
$\text{Ar}^1 \text{---} \underset{\text{6}}{\text{C}} \text{---} \underset{\text{7}}{\text{C}} \text{---} \text{Ar}^2$				
Verbindung	Ar ¹	Ar ²	C ⁶	C ⁷
6a	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	87.1	90.5
6b	4-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	87.2	90.7
6c	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	88.2	89.5
6d	Ph	4-Pyridyl	86.8	94.1
6e	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-F ₃ CC ₆ H ₄	84.6	93.6
6f	4-F ₃ CC ₆ H ₄	1-Naphthyl	93.0	90.1
6g	Ph	4-ClC ₆ H ₄	88.4	90.5
6h	4-MeOC ₆ H ₄	4-NCC ₆ H ₄	86.9	94.2

Es lässt sich erkennen, dass die Einführung eines Donorsubstituenten an einem der Arylringe durch die abschirmende Wirkung zu einer Hochfeldverschiebung des Signals des entsprechenden benachbarten Alkin-Kohlenstoffkerns führt, während die Einführung eines Akzeptorsubstituenten den gegenteiligen Effekt zur Folge hat. Besonders deutlich wird dies bei den Donor-Akzeptor-substituierten Derivaten **6e** und **6h**. Im Fall von **6e** tritt das Signal von C⁶ aufgrund des Dimethylamino-Substituenten stark hochfeldverschoben bei δ 84.6 auf, während der Einfluss des Trifluormethyl-Akzeptors zu einer Tieffeldverschiebung des Signals von C⁷ zu δ 93.6 führt. Für das Methoxy-Cyano-substituierte Derivat **6h** lässt sich analog eine Verschiebung der Signale zu δ 86.9 für C⁶ und 94.2 für C⁷ beobachten. Im Vergleich der beiden Beispiele fällt eine Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von der Donor- bzw. Akzeptorstärke auf. Der stärkere Dimethylamino-Donor und Cyano-Akzeptor haben einen größeren Einfluss als der jeweils schwächere Methoxy-Donor und Trifluormethyl-Akzeptor.

5.6.4 Erweiterung der Synthesesequenz

Durch den Einsatz von 1-Brom-4-iodbenzol (**1h**) als Aryliodid im Sonogashira-

Kupplungsschritt lässt sich eine weitere reaktive Gruppe in das erhaltene Diarylalkin einführen. Diese kann im Anschluss in einer Suzuki-Kupplung mit 4-Cyanopinakolboronsäureester (**8a**) im Sinne einer dreistufigen Vierkomponentenreaktion ohne weitere Zugabe von Katalysator zum entsprechenden Biaryl-substituierten Diarylalkin **6l** umgesetzt werden (Schema 5-12). Dabei werden drei aufeinanderfolgende Kupplungsschritte sequentiell von derselben Palladiumspezies katalysiert.



Schema 5-12. Dreistufige Vierkomponentensynthese von 4'-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (**6l**).

Die Reaktionsbedingungen für die finale Suzuki-Kupplung wurden an die von Melanie Denißen entwickelte Sonogashira-Cyclokondensations-Suzuki-Synthese von Biarylpyrazolen angelehnt.^[60] Dabei erfolgt dieser Reaktionsschritt unter dielektrischem Heizen. Die aktive Katalysatorspezies wird vor der Suzuki-Kupplung durch die Zugabe von zusätzlichem Triphenylphosphan als Ligand stabilisiert. Das gewünschte Produkt **6l** wurde ohne weitere Optimierung in moderater Ausbeute von 46 % isoliert.

5.6.5 Fazit

Die zuvor etablierte sequentiell palladiumkatalysierte Reaktionssequenz zur Darstellung von Alkinonen **5** (Kapitel 5.5) konnte erfolgreich modifiziert werden, um Zugang zu Diarylalkinen **6** zu gewinnen. Dafür wurde in der finalen Sonogashira-Kupplung anstelle eines Arylchlorids ein zweites Aryliodid eingesetzt und die Reaktionsbedingungen wurden leicht modifiziert. Auch in diesem Fall bietet der modulare Aufbau der Reaktionssequenz Zugang zu Derivaten mit vielfältigem Substitutionsmuster, was durch die Synthese von dreizehn Beispielen in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten demonstriert wurde. Unter Anderem ermöglicht die Methode einen schnellen und effizienten Zugang zu Arylethynylphenothiazinen **6i–k**, welche Einsatz in der Oberflächenmodifikation finden und zuvor über aufwendige, mehrtägige Syntheserouten dargestellt wurden. Auch aktivierte Arylbromide können in der Sonogashira-Reaktion eingesetzt werden. Durch den Einsatz der

verschieden verknüpften Diiodbenzole **1f** und **1o** konnten die entsprechenden Bis(arylethynyl)benzole **6l** und **6m** im Sinne einer *Pseudo*-FünfkompONENTENSYNTHESIS in 68 bzw. 88 % Ausbeute dargestellt werden.

Die Reaktionssequenz kann durch eine ebenfalls sequentiell palladiumkatalysierte Suzuki-Kupplung erweitert werden. Ohne Zugabe von weiterem Palladiumkatalysator ist so die Vierkomponentensynthese von 4'-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (**6l**) möglich.

5.7 Synthese von Pyrazolen

Pyrazole sind fünfgliedrige Heterocyclen mit zwei benachbarten Stickstoffatomen. Von den verschiedenen möglichen isomeren Formen erfüllt lediglich das 1*H*-Tautomer die Hückel-Regel und ist damit aromatisch (Abb. 5-10), weswegen ein Großteil der verfügbaren Literatur sich mit dieser Form beschäftigt.

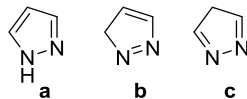
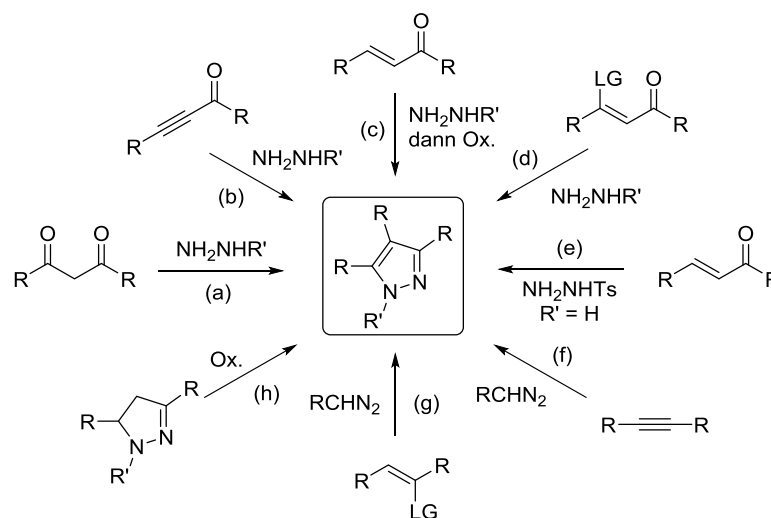


Abb. 5-10. Verschiedene tautomere Formen von Pyrazol: 1*H*- (a), 2*H*- (b) und 3*H*-Pyrazol (c).

Aufgrund ihrer vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten finden 1*H*-Pyrazole seit Jahrzehnten konstant großes Interesse in der Organischen Synthesechemie. Neben ihren vielfältigen pharmazeutisch relevanten Eigenschaften^[75] stehen dabei besonders die photophysikalischen Eigenschaften im Fokus. Pyrazole sind UV-Absorber^[76] und kommen in vielen technologischen Anwendungen zum Einsatz, beispielsweise als optische Aufheller in Waschmitteln,^[77] UV-Stabilisatoren für Polystyrol^[78] oder hochselektive Fluoreszenzsensoren.^[79] Viele Pyrazolderivate zeigen blaue Emission und große Stokes-Verschiebungen, wodurch sie von großem Interesse für OLED-Anwendungen sind.^[80] Des Weiteren sind sie vielversprechende Kandidaten für den Einsatz in farbstoffsensibilisierten Solarzellen^[81] und in der nichtlinearen Optik.^[76a, b] Schema 5-13 fasst typische Synthesemethoden von 1*H*-Pyrazolen zusammen.

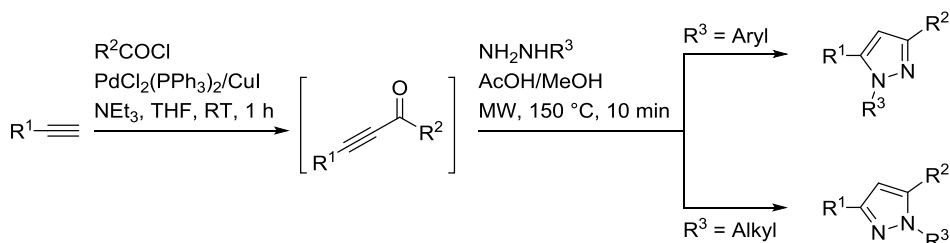


Schema 5-13. Synthesemöglichkeiten von Pyrazolen.

Die am häufigsten verwendete Syntheseroute beruht auf der Cyclokondensation von

1,3-Dicarbonylverbindungen mit Hydrazinderivaten (Schema 5-13a). Dies führt bei unsymmetrischen Verbindungen jedoch zu Regioselektivitätsproblemen. Alternativ können auch analoge Systeme wie Alkinone (Schema 5-13b) oder Enone eingesetzt werden. Im letzteren Fall werden entweder zunächst die entsprechenden Dihydropyrazole erhalten, welche im Anschluss zu Pyrazolen oxidiert werden (Schema 5-13c) oder Enone mit einer Abgangsgruppe in Position 3 verwendet (Schema 5-13d). Die entsprechenden NH-Derivate können auch durch Kondensation von Enonen mit Tosylhydrazin, Abspaltung der Tosylgruppe und Umlagerung des entstehenden 3H-Pyrazols generiert werden (Schema 5-13e). Ein alternativer Zugang beruht auf der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Diazoverbindungen mit Alkinen (Schema 5-13f) oder Alkenen mit einer Abgangsgruppe (Schema 5-13g). Weiterhin können Pyrazole durch Aromatisierung der entsprechenden Dihydropyrazole hergestellt werden (Schema 5-13h).^[82] Im letzten Jahrzehnt wurden des Weiteren eine Vielzahl an neuartigen Methoden zur Synthese und Dekoration von Pyrazolderivaten entwickelt, insbesondere durch metallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen oder direkte C–H-Aktivierung.^[83]

Im Arbeitskreis Müller wurde bereits von Benjamin Willy die Ein-Topf-Synthese von Pyrazolen durch Palladium/Kupfer-katalysierte *in-situ*-Generierung von Alkinonen und Cyclokondensation mit verschiedenen Alkyl- und Arylhydrazinderivaten etabliert. Die Methode ist weitestgehend regioselektiv, da stets zunächst die reaktivere Michael-Position des Alkinons vom Hydrazin angegriffen wird. Bei Verwendung von Alkylhydrazinen weist dabei aufgrund des positiven induktiven Effekts des Substituenten das sekundäre Stickstoffatom die höhere Nucleophilie auf, bei Arylhydrazinen kehrt sich die Regioselektivität um, da das endständige Stickstoffatom in diesem Fall stärker nucleophil ist (Schema 5-14).^[84]



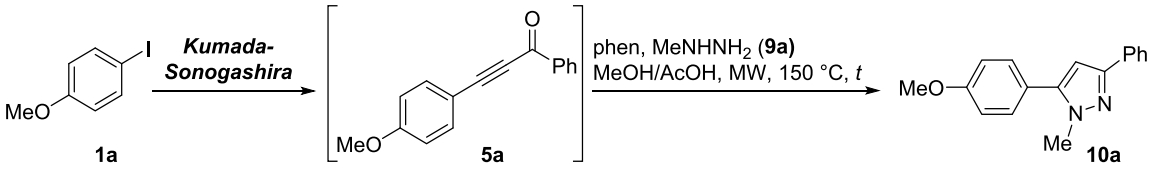
Schema 5-14. Regioselektive Dreikomponentensynthese von Pyrazolen ausgehend von terminalen Alkinen, Säurechloriden und Alkyl- oder Arylhydrazinderivaten.

Diese Methode ist aufgrund des modularen Charakters bereits gut für die

diversitätsorientierte Synthese von Pyrazolen mit unterschiedlichem Substitutionsmuster geeignet. Allerdings ist aufgrund der schlechten Zugänglichkeit und Handhabbarkeit von terminalen Alkinen die Variationsmöglichkeit an dieser Stelle begrenzt (Kapitel 5.4). Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte sequentiell palladiumkatalysierte Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung von Alkinonen geht im Gegensatz dazu von kommerziell leicht verfügbaren Aryliodiden aus, was zu einer deutlichen Verbesserung der Substratbreite führt. Das Ziel war daher die Erweiterung dieser Sequenz um eine Cyclokondensation mit Hydrazinderivaten, um den Zugang zu Pyrazolen mit vielfältigem Substitutionsmuster zu vereinfachen.

5.7.1 *Optimierungsstudie*

Es wurden die bereits etablierten Bedingungen für die zweistufige Dreikomponentensynthese von Alkinonen **5** aus Aryliodiden **1**, Ethynylmagnesiumbromid (**2**) und Säurechloriden **3** beibehalten und eine Cyclisierung mit Hydrazinderivaten **9** angeschlossen. Ausgegangen wurde von den von Benjamin Willy etablierten Bedingungen, welche den Einsatz von 1.10 Äq. Hydrazinderivat **9** in Gegenwart von Methanol und Eisessig als Cosolventien vorsehen. Als Modellsystem wurden 4-Iodanisol (**1a**), Benzoylchlorid (**4a**) und Methylhydrazin (**9a**) verwendet. Aufgrund der höheren Salzlast durch die vorangestellte Kumada-Alkinylierung musste die Reaktionszeit auf 45 min verlängert sowie 1.50 Äq. Methylhydrazin (**9a**) eingesetzt werden. Insbesondere spielen dabei vermutlich die vorhandenen zweiwertigen Magnesiumkationen eine Rolle, welche von Hydrazinderivat **9** komplexiert werden. Im Rahmen der Bachelorarbeit von Corinna Hoppe wurde daher der Einsatz von Phenanthrolin als konkurrierendem Chelatliganden evaluiert. Ziel war die Verkürzung der Reaktionszeit bzw. Verbesserung der Ausbeute, ausgewählte Optimierungsansätze sind in Tabelle 5-8 zusammengefasst.^[65]

Tabelle 5-8. Ausgewählte Optimierungsansätze zur Synthese der Pyrazole **10**.^[65]


Eintrag	t [min]	MeNHNH ₂ [Äq.]	Phenanthrolin [Äq.]	Ausbeute [%]
1	45	1.50	-	59
2	15	1.50	2.00	79
3	15	1.50	1.00	72
4	15	1.10	2.00	66

Ohne Additiv betrug die Ausbeute nach 45 min 59 % (Eintrag 1). Bei Zugabe von 2.00 Äq. Phenanthrolin erhöhte sich diese auf 79 % und die Reaktionszeit verkürzte sich auf 15 min (Eintrag 2). Sowohl eine Reduktion der eingesetzten Menge an Phenanthrolin (Eintrag 3) als auch an Methylhydrazin (**9a**) (Eintrag 4) führten zu einer Erniedrigung der Ausbeute, weswegen für die Synthese einer Substanzbibliothek im Weiteren die in Eintrag 4 dargestellten Bedingungen verwendet wurden.

5.7.2 Dargestellte Verbindungen

Es wurden siebzehn Pyrazolderivate **10** mit verschiedenen Substitutionsmustern in mäßigen bis guten Ausbeuten dargestellt.^[71] Dabei wurden sowohl das eingesetzte Aryliodid **1** sowie Säurechlorid **3** variiert, um unterschiedliche Arylsubstituenten einzuführen, als auch verschiedene Stickstoffsubstituenten über die Variation des verwendeten Hydrazinderivats **9** eingeführt. Die Synthesen wurden teilweise im Rahmen der Bachelorarbeiten von Corinna Hoppe^[65] und Florian Theßeling^[85] durchgeführt oder unter optimierten Bedingungen wiederholt.

Durch Einsatz von Hydrazinhydrat (**9b**) ließen sich die *N*-unsubstituierten Pyrazole **10b** und **10f** in 64 bzw. 68 % Ausbeute gewinnen. Die Ausbeuten sind dabei leicht verringert gegenüber den entsprechenden *N*-Methylpyrazolen **10a** und **10d**. Die Einführung eines *N*-Phenylsubstituenten war ebenfalls möglich (**10c**). Aufgrund der verringerten Nucleophilie von Phenylhydrazin (**9c**) wurde die Reaktionszeit der Cyclisierung in diesem Fall auf 45 min

erhöht (Tabelle 5-9).

Tabelle 5-9. Dargestellte Pyrazolderivate **10**.

Verbindung	Ar ¹	Ar ²	R ¹	Ausbeute [%]
10a	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	Me	77 ^c
10b^a	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	H	68
10c^a	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	Ph	47 ^d
10d	4-ClC ₆ H ₄	Ph	Me	68
10e	4-ClC ₆ H ₄	4-Tol	Me	59
10f	4-ClC ₆ H ₄	Ph	H	64
10g^b	Ph	4-Tol	Me	79
10h^b	2-Naphthyl	Ph	Me	70 ^c
10i^a	4-F ₃ CCO ₆ H ₄	Ph	Me	58
10j^b	Ph	Ph	Me	72
10k^a	Ph	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Me	44
10l^a	Ph	4-NCC ₆ H ₄	Me	35
10m^a	4-MeOC ₆ H ₄	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Me	58
10n^a	4-MeOC ₆ H ₄	4-NCC ₆ H ₄	Me	43
10o^a	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Ph	Me	61
10p^a	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Me	58
10q^b	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-NCC ₆ H ₄	Me	60

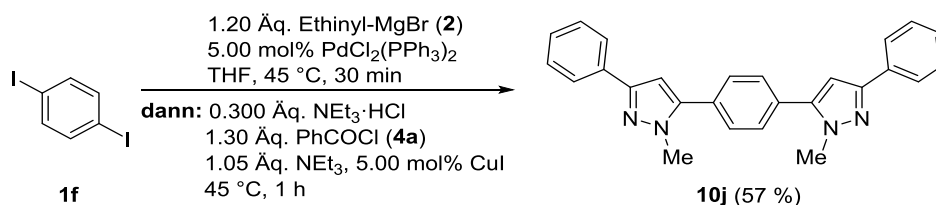
^aDargestellt im Rahmen der Bachelorarbeit von Florian Theßeling. ^bDargestellt im Rahmen der Bachelorarbeit von Corinna Hoppe. ^cRegioisomerenverhältnis von 10:1. ^dRegioisomerenverhältnis von 1:2. Die Reaktionszeit des Cyclisierungsschrittes wurde auf 45 min verlängert.

Im Gegensatz zu Methylhydrazin (**9a**) weist im Fall von Phenylhydrazin (**9c**) durch den elektronenärmeren Phenylsubstituenten das primäre Stickstoffatom die höchste Nucleophilie auf, wodurch es bevorzugt am Michael-System des Alkinons angreift. Dadurch

kommt es zu einer Umkehr der Regioselektivität mit einem Regioisomerenverhältnis von 1:2. Bei Einsatz von Methylhydrazin ist die Synthese für fast alle dargestellten Verbindungen vollständig regioselektiv. Lediglich im Fall von Verbindung **10a** und **10h** lässt sich ein Regioisomerenverhältnis von 10:1 (bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$) beobachten. Durch die Variation des Aryliodids **1** sowie des Säurechlorids **3** wurden verschiedene Arylsubstituenten eingeführt.

Der modulare Aufbau der Reaktionssequenz ermöglicht das systematische Einführen von Donor- sowie Akzeptorsubstituenten. Dies wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von Florian Theßeling genutzt, um die *N*-Methyl-3,5-Donor-, Akzeptor- sowie Donor-Akzeptor-substituierten Derivate **10a** sowie **k–q** in moderaten bis guten Ausbeuten darzustellen. Insbesondere die Verwendung von 4-Cyanobenzoylchlorid (**4e**) führte dabei zu einer Verschlechterung der Ausbeute (**10l, n**).^[65] Auf die photophysikalischen Eigenschaften dieser interessanten Systeme wird in Kapitel 5.7.4 eingegangen.

Durch Einsatz von 1,4-Diiodbenzol konnte des Weiteren 1,4-Bis(1-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzol (**10r**) im Sinne einer *Pseudo*-Siebenkomponentenreaktion in einer Ausbeute von 92 % pro bindungsknüpfendem Schritt dargestellt werden (Schema 5-15).



Schema 5-15. *Pseudo*-Siebenkomponentensynthese von 1,4-Bis(1-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzol (**10r**).^[65]

5.7.3 Strukturaufklärung

Alle dargestellten Pyrazolderivate **10** wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse bzw. hochaufgelöster Massenspektrometrie eindeutig charakterisiert. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird zunächst beispielhaft anhand von 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonitril (**10q**) diskutiert, da bei diesem aufgrund des starken Donor-Akzeptor-Systems der Einfluss der Substituenten auf die chemische Verschiebung am deutlichsten wird (Abb. 5-11).

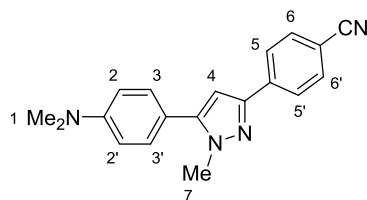


Abb. 5-11. $^1\text{H-NMR}$ -Lokantensatz von 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonitril (**10q**).

Im aliphatischen Bereich verursachen die Protonen H^1 des Dimethylamino-Substituenten sowie die Protonen der *N*-Methylgruppe H^7 jeweils ein Singulett bei chemischen Verschiebungen von δ 3.03 bzw. 3.93. Das am weitesten hochfeldverschobene Signal des aromatischen Bereichs mit δ 6.57 ist ebenfalls ein Singulett und lässt sich damit eindeutig Proton H^4 am Pyrazolkern zuordnen. Die aromatischen Protonen der Arylsubstituenten verursachen vier Multipletts, die sich anhand des deutlichen Dacheffekts und der chemischen Verschiebung identifizieren lassen. Die Signale bei δ 6.77–6.82 und δ 7.29–7.34 werden dabei aufgrund des elektronenschiebenden Effekts des Dimethylamino-Substituenten von den Protonen H^2 und H^3 verursacht, wobei dieser Effekt verstärkt bei den benachbarten Protonen H^2 zur Geltung kommt. Umgekehrt ist dies bei den Protonen H^5 und H^6 , deren Signale durch den elektronenziehenden Effekt der Cyanogruppe tieffeldverschoben bei δ 7.65–7.69 und δ 7.90–7.94 auftreten.

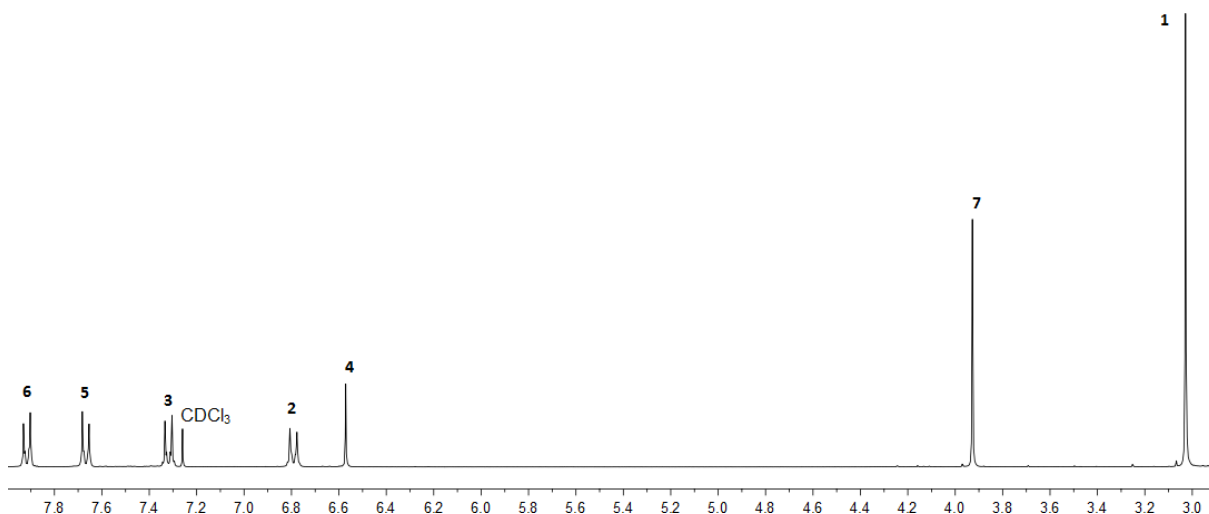


Abb. 5-12. Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonitril (**10q**) (aufgenommen in Chloroform-*d* bei 300 MHz, 298 K).

Das Signal für das Proton H^4 am Pyrazolkern ist allen synthetisierten Derivaten **10** gemein. In Tabelle 5-10 sind die chemischen Verschiebungen in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster zusammengefasst, wobei im Fall von Regioisomerenmischungen die

Werte für das Hauptregioisomer angegeben sind.

Für das *N*-methylsubstituierte Diphenylderivat **10j** liegt die chemische Verschiebung bei δ 6.62. Diese ändert sich lediglich geringfügig mit dem Substitutionsmuster, es lässt sich allerdings eine klare Abhängigkeit erkennen. Am stärksten ist dabei erwartungsgemäß der Einfluss des Substituenten R^1 am Stickstoff. Vergleicht man die Spektren der Verbindungen **10a**, **b** und **c**, die sich lediglich an dieser Position unterscheiden, lässt sich erkennen, dass das Signal bei der *N*-methylsubstituierten Verbindung **10a** aufgrund des positiven induktiven Effekts mit δ 6.56 am weitesten hochfeldverschoben ist. Im Vergleich zu **10j** ist ebenfalls eine Hochfeldverschiebung aufgrund des Methoxysubstituenten an Ar^1 erkennbar.

Tabelle 5-10. Chemische Verschiebung δ des charakteristischen Signals des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Pyrazole **10a–q** (aufgenommen in Chloroform-*d* bei 300, 500 oder 600 MHz, 298 K).

Verbindung	Ar ¹	Ar ²	R ¹	H ⁴
10a	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	Me	6.56
10b	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	H	6.63
10c	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	Ph	6.76
10d	4-ClC ₆ H ₄	Ph	Me	6.60
10e	4-ClC ₆ H ₄	4-Tol	Me	6.57
10f	4-ClC ₆ H ₄	Ph	H	7.15
10g	Ph	4-Tol	Me	6.59
10h	2-Naphthyl	Ph	Me	6.72
10i	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Ph	Me	6.61
10j	Ph	Ph	Me	6.62
10k	Ph	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Me	6.66
10l	Ph	4-NCC ₆ H ₄	Me	6.66
10m	4-MeOC ₆ H ₄	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Me	6.60
10n	4-MeOC ₆ H ₄	4-NCC ₆ H ₄	Me	6.60
10o	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Ph	Me	6.54
10p	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Me	6.57
10q	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-NCC ₆ H ₄	Me	6.57

Die *N*-unsubstituierte Verbindung **10b** sowie die *N*-phenylsubstituierte Verbindung **10c** zeigen aufgrund der abnehmenden Elektronendichte jeweils eine Tieffeldverschiebung des Signals hin zu δ 6.63 bzw. 6.76. Noch ausgeprägter ist dieser Effekt bei Verbindung **10d** und **10f** erkennbar. Hier führt der Austausch des *N*-Methylsubstituenten zu NH zu einer Verschiebung des Signals von δ 6.60 zu 7.16. Bei Verbindung **10e** ist aufgrund des leicht positiven induktiven Effekts des *p*-Tolylsubstituenten eine leichte Hochfeldverschiebung zu δ 6.57 zu beobachten.

Der Einfluss der Substituenten an den Arylringen lässt sich am besten im Vergleich der Donor-, Akzeptor bzw. Donor-Akzeptor-substituierten Verbindungen **10a** sowie **k–q** erkennen. Das Einführen eines Donorsubstituenten an Ar^1 führt aufgrund der stärkeren Abschirmung durch die erhöhte Elektronendichte zu einer leichten Hochfeldverschiebung (Derivate **10a** und **o**), wobei der stärkere Dimethylamino-Donor eine stärkere Verschiebung verursacht. Akzeptorsubstitution an Ar^2 führt zu einer entsprechenden Entschirmung und damit Tieffeldverschiebung des Signals, wobei kein Unterschied zwischen Trifluormethyl- und Cyano-Substituenten feststellbar ist (Derivate **10k** und **l**). Bei den entsprechenden Donor-Akzeptor-substituierten Verbindungen ist bei gleichbleibendem Donorsubstituenten die gleiche Tendenz zu beobachten (Derivate **10a, m, n** bzw. **10o, p, q**).

Das ^{13}C - sowie $^{135}\text{-DEPT}$ -Spektrum der Pyrazole **10** wird ebenfalls zunächst beispielhaft anhand von 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonitril (**10q**) diskutiert (Abb. 5-13).

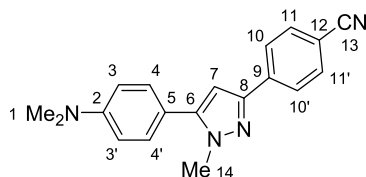


Abb. 5-13. ^{13}C -NMR-Lokantensatz von 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonitril (**10q**).

Die Signale für die Kohlenstoffkerne C^1 des Dimethylamino-Substituenten sowie C^{14} der *N*-Methylgruppe finden sich bei chemischen Verschiebungen von δ 37.9 und 40.5 (Abb. 5-14).

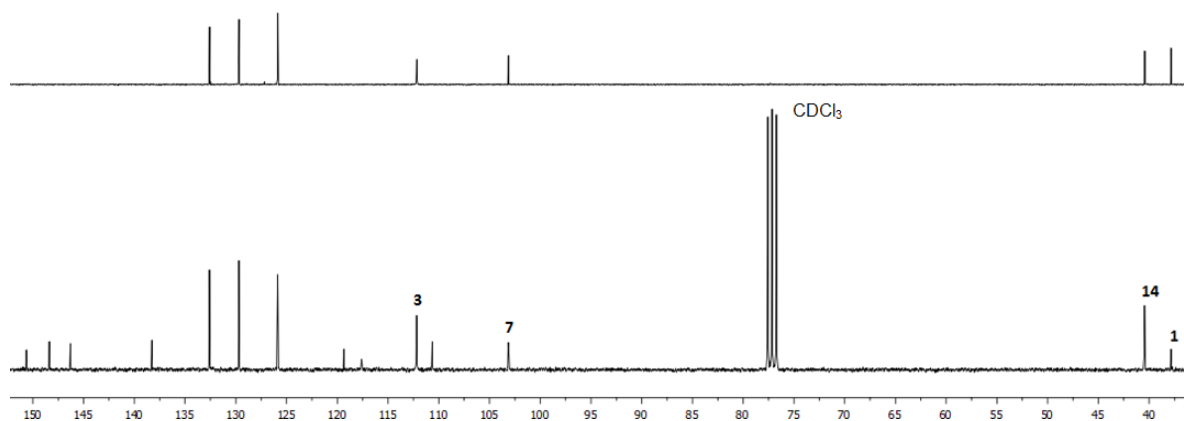


Abb. 5-14. Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum (unten) sowie $^{135}\text{-DEPT}$ -Spektrum (oben) von 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonitril (**10q**) (aufgenommen in Chloroform-*d* bei 300 MHz, 298 K).

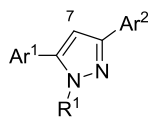
Im aromatischen Bereich lassen sich die erwarteten fünf Signale der tertiären Kohlenstoffkerne beobachten. Am weitesten hochfeldverschoben ist dabei das Signal des Pyrazol-Kohlenstoffkerns C^7 mit δ 103.2, was sich dadurch erklärt, dass die 4-Position des Pyrazolgerüsts elektronenreich und damit abgeschirmt ist. Das ebenfalls hochfeldverschobene Signal bei δ 112.2 erklärt sich durch den elektronenschiebenden Effekt des Dimethylamino-Substituenten auf Kohlenstoffkern C^3 . Die restlichen Signale der tertiären Kohlenstoffkerne der Arylsubstituenten C^4 , C^{10} und C^{11} treten bei chemischen Verschiebungen von δ 125.9, 129.7 und 132.6 auf. Die beobachteten sieben Signalen der quartären Kohlenstoffkerne lassen sich aufgrund der chemischen Verschiebung nicht eindeutig zuordnen.

Im Folgenden sind die chemischen Verschiebungen des Signals von Kohlenstoffkern C^7 der synthetisierten Pyrazolderivate **10a–q** zusammengefasst (Tabelle 5-11).

Tabelle 5-11. Chemische Verschiebung δ des charakteristischen Signals des ^{13}C -NMR-Spektrums der Pyrazole **10a–q** (aufgenommen in Chloroform-d bei 75, 125 oder 150 MHz, 298 K).

Verbindung	Ar ¹	Ar ²	R ¹	C ⁷
10a	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	Me	103.0
10b	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	H	99.4
10c	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	Ph	105.0
10d	4-ClC ₆ H ₄	Ph	Me	103.6
10e	4-ClC ₆ H ₄	4-Tol	Me	103.3
10f	4-ClC ₆ H ₄	Ph	H	100.6
10g	Ph	4-Tol	Me	103.2
10h	2-Naphthyl	Ph	Me	103.7
10i	4-F ₃ CCO ₆ H ₄	Ph	Me	103.7
10j	Ph	Ph	Me	103.4
10k	Ph	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Me	103.8
10l	Ph	4-NCC ₆ H ₄	Me	104.0

Fortsetzung von **Tabelle 5-11**. Chemische Verschiebung δ des charakteristischen Signals des ^{13}C -NMR-Spektrums der Pyrazole **10a–q** (aufgenommen in Chloroform-d bei 75, 125 oder 150 MHz, 298 K).



Verbindung	Ar ¹	Ar ²	R ¹	C ⁷
10m	4-MeOC ₆ H ₄	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Me	103.5
10n	4-MeOC ₆ H ₄	4-NCC ₆ H ₄	Me	103.6
10o	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Ph	Me	102.6
10p	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Me	103.0
10q	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-NCC ₆ H ₄	Me	103.2

Es lässt sich ein analoger Effekt des Substitutionsmusters auf die chemische Verschiebung beobachten wie bei den entsprechenden ^1H -NMR-Spektren. Auch in diesem Fall führt die Einführung eines Donorsubstituenten an Ar¹ durch den elektronenschiebenden Effekt zu einer Hochfeldverschiebung des Signals von C⁷, wobei der stärkere Dimethylamino-Donor einen größeren Einfluss hat (Derivate **10j**, **a**, **o**). Die Einführung von Akzeptorsubstituenten an Ar² führt zu einer entsprechenden Entschirmung des Kohlenstoffkerns und Tieffeldverschiebung des Signals (Derivate **10j**, **k**, **l**). Auch bei den entsprechenden Donor-Akzeptor-substituierten Verbindungen lässt sich dieser Effekt bei gleichbleibendem Donorsubstituenten beobachten (Derivate **10a**, **m**, **n** bzw. **10o**, **p**, **q**). Interessanterweise zeigt sich jedoch ein umgekehrter Effekt bei Variation des N-Substituenten. Im ^{13}C -Spektrum ist das Signal von C⁷ bei der N-unsubstituierten Verbindung **10b** mit δ 99.4 deutlich hochfeldverschoben gegenüber dem entsprechenden N-Methylderivat **10a**, während die Einführung eines Phenylrings im Falle von Verbindung **10c** eine Tieffeldverschiebung zu δ 105.0 verursacht. Ein analoger Effekt lässt sich bei Verbindung **10d** und **f** beobachten.

5.7.4 Photophysikalische Eigenschaften Donor-Akzeptor-substituierter Derivate

Bereits durch die Arbeiten von Benjamin Willy war bekannt, dass Donor-Akzeptor-substituierte Pyrazolderivate interessante photophysikalische Eigenschaften mit großen Stokes-Verschiebungen und solvatochromem Verhalten aufweisen.^[84] Um dieses Phänomen systematisch zu untersuchen, wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von Florian

Theßeling^[85] systematisch Pyrazolderivate mit verschiedenen Donor- und Akzeptorsubstituenten synthetisiert und ihr Absorptions- und Emissionsverhalten untersucht.^[71] Dabei wurden jeweils zwei unterschiedlich starke Donor- und Akzeptorsubstituenten ausgewählt und miteinander kombiniert. Als Donorsubstituenten wurden der schwächere *para*-Methoxy- sowie der stärkere *para*-Dimethylamino-Donor verwendet, welche über das entsprechende Aryliodid eingeführt wurden. Durch Variation des Säurechlorids wurden entsprechend ein *para*-Trifluormethyl-Akzeptor und als stärker elektronenziehender Substituent ein *para*-Cyano-Akzeptor eingeführt. Dadurch ergibt sich bei den entsprechenden Pyrazolderivaten die Positionierung des akzeptorsubstituierten Arylrings an der 5-Position des Pyrazolkerns. Aus den Arbeiten von Benjamin Willy ist bekannt, dass diese Regioisomere deutlich höhere Fluoreszenzquantenausbeuten aufweisen als die umgekehrt substituierten Donor-Akzeptor-Systeme.^[84] Alle in dieser Reihe synthetisierten Derivate tragen einen *N*-Methylsubstituenten.

Zum Vergleich wurden auch die Eigenschaften des Diphenylderivats **10j** bestimmt. Durch die Kombination der verschiedenen Substituenten ergeben sich außerdem die Donor-substituierten Verbindungen **10a** und **o**, die Akzeptor-substituierten Verbindungen **10k** und **l** sowie die Donor-Akzeptor-substituierten Systeme **10m**, **n**, **p** und **q**. Abb. 5-15 zeigt die untersuchten Derivate sortiert nach Donor- und Akzeptorstärke.

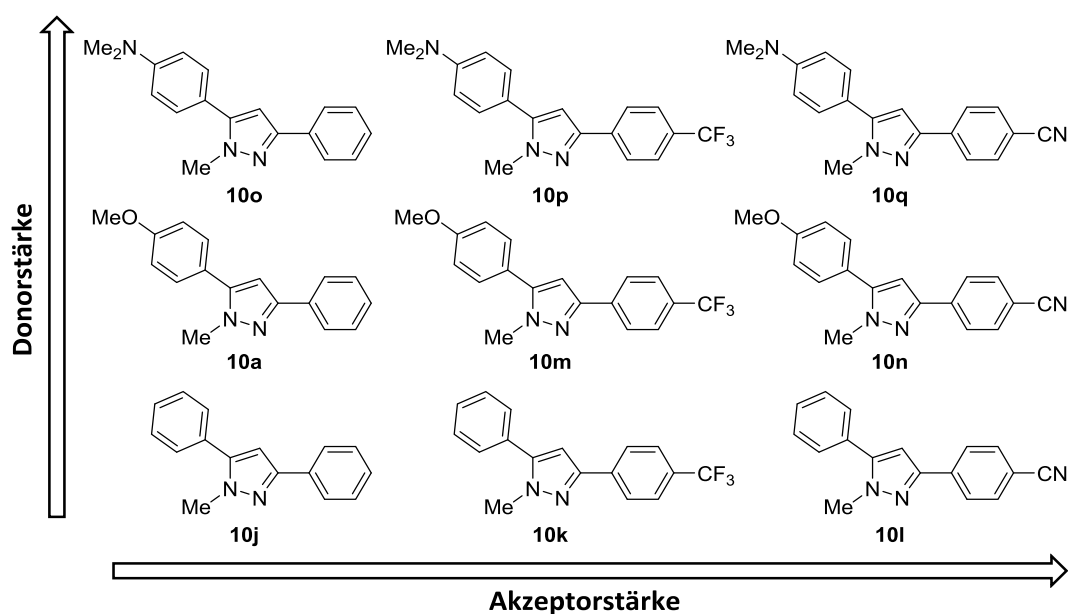
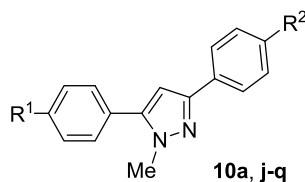


Abb. 5-15. Synthetisierte Donor-, Akzeptor, sowie Donor-Akzeptor-substituierte Pyrazolderivate **10**, sortiert nach Donor- und Akzeptorstärke.

Zunächst wurden alle Derivate mittels Absorptions- und Emissionsspektroskopie

charakterisiert (Tabelle 5-12).

Tabelle 5-12. Ausgewählte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsdaten der Pyrazole **10a**, **j–k**, sortiert nach Donor- bzw. Akzeptorstärke.



Verbindung	R ¹	R ²	$\lambda_{\max, \text{Abs}}^{\text{a}}$ [nm] (ϵ [M ⁻¹ cm ⁻¹])	$\lambda_{\max, \text{Em}}^{\text{b}}$ [nm] (Φ_{F}) ^c	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]
10j	H	H	254 (33500)	338 (0.42)	9800
10k	H	CF ₃	260 (20700)	341 (0.52)	9100
10l	H	CN	282 (27400)	348 (0.70)	6700
10a	OMe	H	257 (37600)	333 (0.21)	8900
10m	OMe	CF ₃	262 (34800)	367 (0.20)	10900
10n	OMe	CN	281 (35300)	394 (0.30)	10300
10o	NMe ₂	H	280 (29200)	365, 489 (0.06)	8300
10p	NMe ₂	CF ₃	283 (31200)	448 (0.11)	13000
10q	NMe ₂	CN	292 (40100)	499 (0.21)	14100

^aAufgenommen in DCM, $T = 293$ K, $c(\mathbf{10}) = 10^{-5}$ M. ^bAufgenommen in DCM, $T = 293$ K, $c(\mathbf{10}) = 10^{-7}$ M. ^cFluoreszenzquantenausbeuten relativ zu Diphenyloxazol in Cyclohexan ($\Phi_{\text{F}} = 0.94$ ^[86]).

Das Absorptionsmaximum von Diphenylderivat **10j** liegt bei 254 nm. Das Einführen eines Donorsubstituenten führt zu einer leicht bathochromen Verschiebung hin zu 257 nm für Methoxyderivat **10a** bzw. 280 nm bei Einführung des stärkeren Dimethylamino-Donors (**10o**). Bei den akzeptorsubstituierten Derivaten **10k** und **l** verschiebt sich das Absorptionsmaximum ebenfalls bathochrom zu 260 bzw. 282 nm. Erwartungsgemäß ist die größte Verschiebung zu 292 nm für Derivat **10q** zu finden, welches sowohl einen starken Dimethylamino-Donor als auch einen starken Cyano-Akzeptorsubstituenten trägt. Die Absorptionsskoeffizienten liegen im Bereich zwischen 20700 (**10k**) und 40100 M⁻¹cm⁻¹ (**10q**).

Das Emissionsmaximum liegt für Verbindung **10j** bei 338 nm, was einer Stokes-Verschiebung von 9800 cm⁻¹ entspricht. Bei der Methoxy-substituierten Verbindung **10a** ist das Maximum leicht hypsochrom hin zu 333 nm verschoben, was zusammen mit der bathochromen

Verschiebung des Absorptionsmaximums eine Verringerung des Stokes-Verschiebung auf 8900 cm^{-1} bewirkt. Die Einführung des stärkeren Dimethylamino-Donors bei **10o** bewirkt eine bathochrome Verschiebung des Emissionsmaximums hin zu 365 nm , auch hier ist allerdings eine verringerte Stokes-Verschiebung von 8300 cm^{-1} zu beobachten, da der Einfluss auf das Absorptionsmaximum stärker ausgeprägt ist. Ein analoger Effekt lässt sich für die akzeptorsubstituierten Derivate **10k** und **l** beobachten. Auch bei diesen ist das Emissionsmaximum im Vergleich zu Diphenylderivat **10j** bathochrom verschoben, jedoch nicht so stark wie das Absorptionsmaximum, was in verringerten Stokes-Verschiebungen von 9100 und 6700 cm^{-1} resultiert. Der größten Einfluss auf die Emission lässt sich bei den Donor-Akzeptor-substituierten Derivaten beobachten. Bei den Methoxy-Derivaten mit zusätzlichem Akzeptorsubstituenten **10m** und **10n** liegt das Emissionsmaximum bei 367 bzw. 398 nm mit Stokes-Verschiebungen von 10900 bzw. 10300 cm^{-1} . Bei den Donor-Akzeptor-substituierten Verbindungen mit dem stärkeren Dimethylamino-Donor ist der Effekt erwartungsgemäß noch ausgeprägter mit einem Maximum von 448 nm und einer Stokes-Verschiebung von 13000 cm^{-1} für das Dimethylamino-Trifluormethoxy-Derivat **10p**. Das längstwellig verschobene Emissionsmaximum und die größten Stokes-Verschiebung von 499 nm und 14100 cm^{-1} ergeben sich für Verbindung **10q**, die sowohl den starken Dimethylamino-Donor als auch den starken Cyano-Akzeptor trägt. Lediglich Verbindung **10o** weist ein zweites Emissionsmaximum auf, welches vermutlich durch einen sogenannten verdrillten intramolekularen Ladungstransfer (TICT) verursacht wird.^[87]

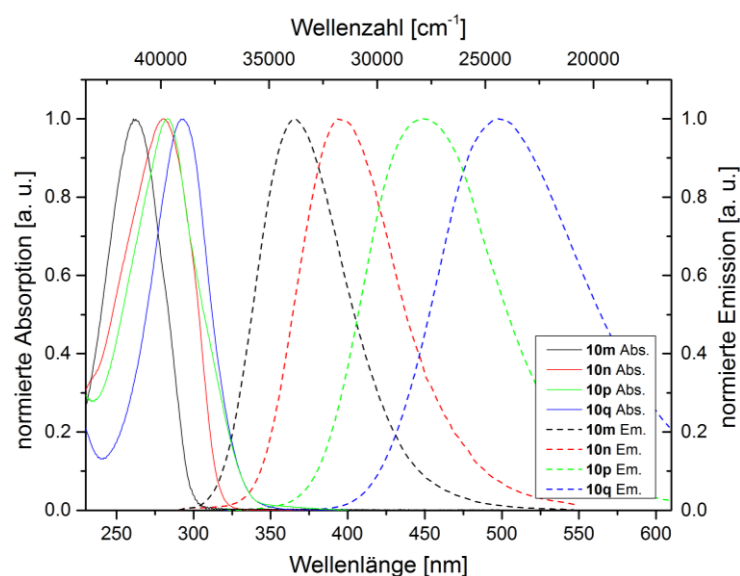


Abb. 5-16. UV/Vis-Absorptions- (durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien) der Donor-Akzeptor-substituierten Pyrazole **10m**, **n**, **p**, **q**. Aufgenommen in DCM, $T = 293\text{ K}$.

Die Fluoreszenzquantenausbeuten^[88] wurden dabei mit Diphenyloxazol ($\Phi_F = 0.94$ ^[86]) als Standard bestimmt und sind ebenfalls abhängig vom Substitutionsmuster. Für das Diphenylderivat **10j** beträgt die relative Quantenausbeute 42 %. Es lässt sich erkennen, dass diese durch die Einführung von Donorsubstituenten auf 21 % für das Methoxy-Derivat **10a** bzw. 6 % für das Dimethylamino-Derivat **10q** verringert wird. Akzeptorsubstituenten zeigen einen entgegengesetzten Einfluss, so dass die höchste relative Quantenausbeute von 70 % bei dem Cyano-Derivat **10l** auftritt. Abb. 5-16 zeigt die Absorptions- und Emissionsspektren der Donor-Akzeptor-substituierten Derivate **10m**, **n**, **p** und **q**.

5.7.5 Solvatochromie

Als Solvatochromie bezeichnet man die Verschiebung der Absorptions und/oder Emissionsbanden einer Verbindung mit der Lösungsmittelpolarität. Diese kann durch allgemeine oder spezifische Lösungsmittelleffekte verursacht werden. Bei einer bathochromen Verschiebung mit zunehmender Lösungsmittelpolarität spricht man dabei von einer positiven Solvatochromie, bei einer hypsochromen Verschiebung von einer negativen Solvatochromie. Die Verschiebung hängt dabei von der Änderung des Dipolmoments zwischen dem elektronischen Grundzustand und den angeregten Zuständen ab. Prinzipiell führt eine starke Änderung des Dipolmoments bei elektronischer Anregung dazu, dass Grundzustand und angeregte Zustände unterschiedlich stark von der Lösungsumgebung stabilisiert werden, was zu einer Veränderung der Energielücke zwischen den Zuständen führt. Dabei ist die Emission sensitiver bezüglich der Solvenspolarität, da Fluoreszenzlebensdauern für gewöhnlich mit 1–10 ns um mehrere Größenordnungen kürzer sind als die Zeit, die für Solvensrelaxation benötigt wird (10–100 ns). Abb. 5-18 zeigt beispielhaft das Jablonski-Diagramm für eine Substanz mit positiver Emissionsolvatochromie.^[89]

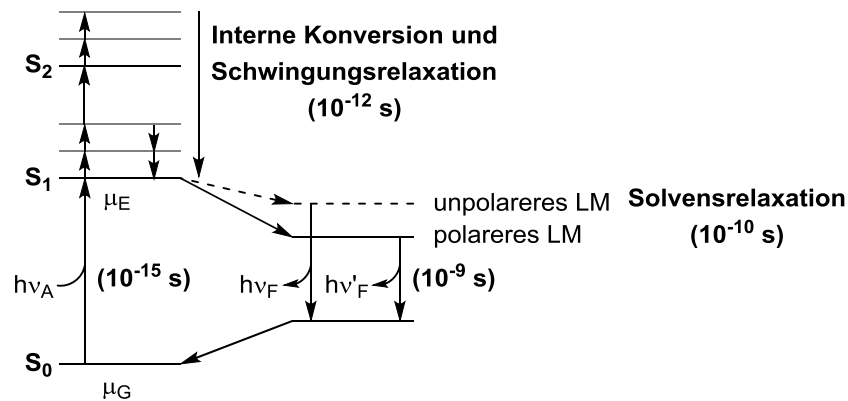


Abb. 5-17. Jablonski-Diagramm für Fluoreszenz mit Solvensrelaxation für ein unpolareres und ein polares Lösungsmittel.^[89b]

Es lässt sich erkennen, dass die Absenkung des angeregten Zustands durch Solvensrelaxation zu einer Verringerung der Energie und damit bathochromen Verschiebung des Maximums der Emission $h\nu_F$ führt. Dieser Einfluss ist ausgeprägter für polare Lösungsmittel. Für die empirische Quantifizierung solcher Effekte wurde von Christian Reichardt anhand des stark solvatochromen Farbstoffs Betain 30 eine Polaritätsskala für Lösungsmittel, die sogenannte $E_T(30)$ -Skala, entwickelt.^[89a]

Aufgrund der außergewöhnlich stark rotverschobenen Emission wurden die Fluoreszenzeigenschaften der Dimethylamino-Cyano-substituierten Verbindung **10q** weitergehend untersucht (Abb. 5-18). Dafür wurde zunächst die augenscheinliche Fluoreszenz in verschiedenen Lösungsmitteln betrachtet, um festzustellen, ob die Polarität der Lösungsumgebung in diesem Fall einen Einfluss auf die Emission ausübt.



Abb. 5-18. Fluoreszenz von 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonnitril (**10q**) mit zunehmender Lösungsmittelpolarität (von links nach rechts: Cyclohexan, Toluol, Ethylacetat, Dichlormethan, *N,N*-Dimethylformamid, Acetonitril; $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$).

Es lässt sich eine deutliche Rotverschiebung der Emission mit zunehmender Lösungsmittelpolarität erkennen. Um diesen Effekt zu quantifizieren, wurde das Absorptions- und Emissionsspektrum in den verwendeten Lösungsmitteln aufgenommen (Abb. 5-19).

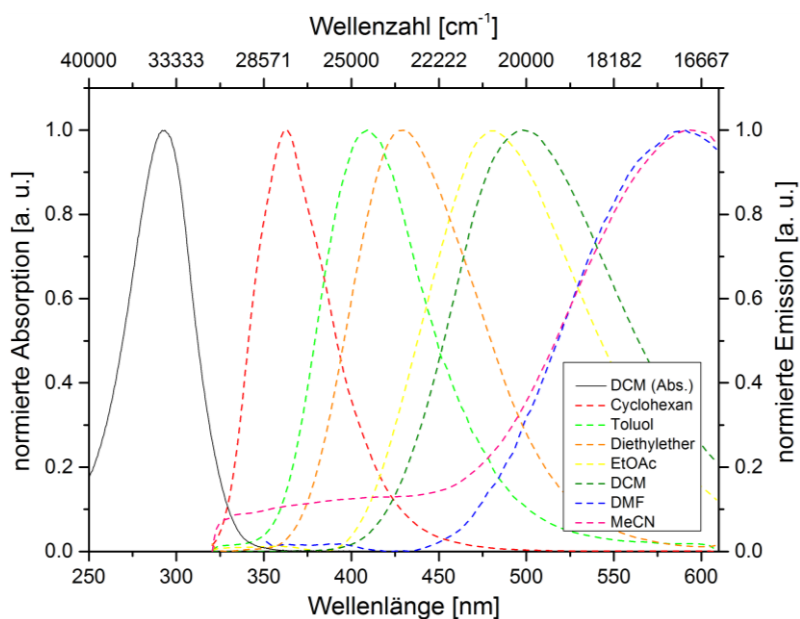
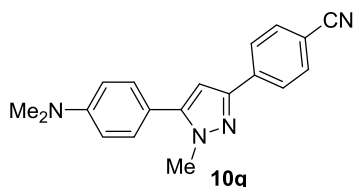


Abb. 5-19. UV/Vis-Absorption in Dichlormethan (durchgezogene Linie) und Emission in sieben Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (gestrichelte Linien) von 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonitril (**10q**) ($T = 293$ K).

Die Absorptions- und Emissionseigenschaften von **10q** in den verschiedenen Lösungsmitteln sind in Tabelle 5-13 zusammengefasst.

Tabelle 5-13. UV/Vis-Absorptions- und Emissionseigenschaften von 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonitril (**10q**) in sieben Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität.



Lösungsmittel	$\lambda_{\max, \text{Abs}}^a$ [nm]	$\lambda_{\max, \text{Em}}^b$ [nm]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]
Cyclohexan	292	363	6700
Toluol	292	410	9900
Et ₂ O	292	429	10900
EtOAc	292	481	13500
DCM	292	498	14100
DMF	292	590	17300
MeCN	292	595	17400

^aAufgenommen in DCM, $T = 293$ K, $c(\mathbf{10}) = 10^{-5}$ M. ^bAufgenommen in DCM, $T = 293$ K, $c(\mathbf{10}) = 10^{-7}$ M.

Interessanterweise bleibt das Absorptionsmaximum zwischen 288 und 295 nm fast unverändert, so dass beispielhaft nur die Absorption in Dichlormethan abgebildet ist. Der Einfluss der Lösungsmittelpolarität auf die Lage des Emissionsmaximums ist hingegen deutlich erkennbar. Dieses verschiebt sich von 362 nm in Cyclohexan zu 595 nm in Acetonitril. Diese positive Solvatochromie geht einher mit einer deutlichen Vergrößerung des Dipolmoments bei photonischer Anregung.^[89b]

Mithilfe eines Lippert-Plots kann diese Änderung des Dipolmoments berechnet werden (Abb. 5-20).

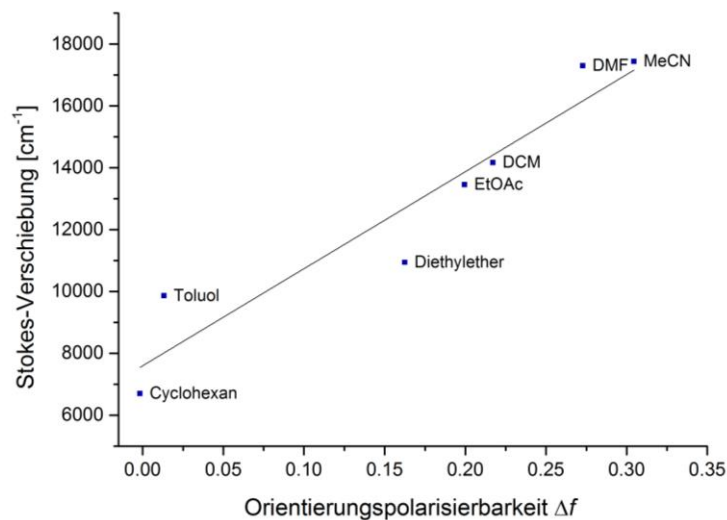


Abb. 5-20. Lippert-Plot für Verbindung **10q** ($n = 7$, $r^2 = 0.92$).

Hierzu werden die Stokes-Verschiebungen in den verschiedenen Lösungsmitteln $\Delta\tilde{\nu}$ gegen die jeweilige Orientierungspolarisierbarkeit Δf aufgetragen. Die Orientierungspolarisierbarkeit berechnet sich dabei nach

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

(Gleichung 1) aus der relativen Permittivität ε_r und dem Brechungsindex n des Lösungsmittels.

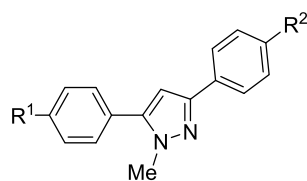
Die Veränderung des Dipolmoments vom Grundzustand zum angeregten Zustand kann bei Verwendung von SI-Einheiten mithilfe der folgenden Schreibweise der Lippert-Mataga-Gleichung (Gleichung 2) berechnet werden.^[90]

$$\tilde{\nu}_a - \tilde{\nu}_f = \frac{2\Delta f}{4\pi\epsilon_0 h c a^3} (\mu_E - \mu_G)^2 + const \quad (2)$$

Dabei sind $\Delta\tilde{\nu}_a$ und $\Delta\tilde{\nu}_f$ die Absorptions- und Emissionsmaxima (in m^{-1}), μ_E und μ_G die Dipolmomente im angeregten Zustand und Grundzustand (in Cm), ϵ_0 ($8.8542 \cdot 10^{-12} \text{ AsV}^{-1}\text{m}^{-1}$) ist die Permittivitätskonstante im Vakuum, h ($6.6256 \cdot 10^{-34} \text{ Js}$) das Plancksche Wirkungsquantum, c ($2.9979 \cdot 10^8 \text{ ms}^{-1}$) die Lichtgeschwindigkeit und a der Radius der Lösungsmittelkavität, die das Molekül einnimmt (in m). Diese wird mit dem sogenannten Onsager-Radius angenähert, welcher aus der DFT-berechneten optimierten Geometrie des Grundzustands (Kapitel 5.7.6) abgeschätzt wurde. Mit einem Wert von 8.7 \AA ergibt sich für die Änderung des Dipolmoments ein Wert von $\Delta\mu = 46 \text{ D}$ ($1.54 \cdot 10^{-28} \text{ Cm}$). Dieser ungewöhnlich große Wert weist auf einen starken Ladungstransfercharakter hin.

5.7.6 Quantenchemische Betrachtung

Die Ergebnisse der photophysikalischen Messungen wurden mit DFT-Rechnungen untermauert. Dafür wurden zunächst die Geometrien des elektronischen Grundzustands und ersten angeregten Zustands mit Gaussian09 unter Verwendung des B3LYP-Funktional^[91] und des Pople 6-311G*-Basissatzes^[92] optimiert. Da die experimentelle Bestimmung der Absorptions- und Emissionseigenschaften in Dichlormethan durchgeführt wurde, wurde das polarisierbare Kontinuumsmodell (*polarizable continuum model*, PCM) mit Dichlormethan als Lösungsmittel implementiert.^[93] Alle Minimumstrukturen wurden eindeutig mittels numerischer Frequenzanalyse zugeordnet. Des Weiteren wurden zeitaufgelöste DFT-Rechnungen (TD-DFT-Rechnungen) durchgeführt, um das Absorptions- und Emissionsverhalten der untersuchten Pyrazole zu erklären und mit den experimentell erhaltenen Daten zu vergleichen (Tabelle 5-14).

Tabelle 5-14. TD-DFT-Berechnungen (CAM-B3LYP 6-311G(d,p)) der Absorptionsmaxima für Pyrazole **10a**, **j–k**, sortiert nach Donor- bzw. Akzeptorstärke.

Verbindung	R ¹	R ²	Exp. $\lambda_{\max, \text{Abs}}^a$ [nm]	Ber. $\lambda_{\max, \text{Abs}}^a$ [nm]	Dominante Beiträge
10j	H	H	254	248	HOMO → LUMO (46 %)
				235	HOMO → LUMO+1 (37 %), HOMO-1 → LUMO (46 %), HOMO → LUMO (19 %)
10k	H	CF ₃	260	257	HOMO → LUMO (77 %), HOMO-1 → LUMO (17 %)
10l	H	CN	282	274	HOMO → LUMO (82 %), HOMO-1 → LUMO (13 %)
10a	MeO	H	257	250	HOMO → LUMO (44 %) HOMO-1 → LUMO (41 %)
10m	MeO	CF ₃	262	257	HOMO-1 → LUMO (63 %), HOMO → LUMO (30 %)
10n	MeO	CN	281	275	HOMO-1 → LUMO (61 %), HOMO → LUMO (34 %)
10o	NMe ₂	H	280	266	HOMO-1 → LUMO (65 %), HOMO → LUMO (14 %), HOMO → LUMO+3 (12 %)
10p	NMe ₂	CF ₃	283	267	HOMO → LUMO+1 (44 %), HOMO → LUMO+3 (32 %)
				281	HOMO → LUMO (46 %), HOMO-1 → LUMO (46 %), HOMO → LUMO (27 %)
10q	NMe ₂	CN	292	271	HOMO → LUMO+1 (18 %), HOMO-1 → LUMO (18 %), HOMO → LUMO+3 (17 %)

^aAufgenommen in DCM, $T = 293$ K, $c(\mathbf{10}) = 10^{-5}$ M.

Für die Berechnung des Absorptionsverhaltens wurde das Hybrid-Austausch-Korrelationsfunktional CAM-B3LYP verwendet.^[94] Die Ergebnisse der Berechnungen sind in guter Übereinstimmung mit den experimentellen Daten. In den Fällen, in denen mehr als ein angeregter Zustand signifikant zur Absorption beiträgt, sind beide angegeben.

In den meisten Fällen zeigen die berechneten Kohn-Sham molekulare Grenzorbitale eine Verteilung der Koeffizientendichte über das gesamte System im HOMO und eine Verschiebung zum akzeptorsubstituierten Arylring im LUMO. Im Fall der Dimethylamino-Cyano-substituierten Verbindung **10q** ist die Koeffizientendichte im HOMO jedoch hauptsächlich auf dem Dimethylaminophenyl-Substituenten lokalisiert und verschiebt sich im LUMO zum Cyanophenyl-Substituenten, was für einen verstärkten Ladungstransfercharakter des angeregten Zustands spricht. Eine ausreichende Überlappung wird durch Koeffizientendichte beider Orbitale auf dem Pyrazolkern gewährleistet. Zum ersten angeregten Zustand trägt allerdings auch der Übergang vom HOMO-1 ins LUMO bei, wobei im HOMO-1 die Koeffizientendichte hauptsächlich auf dem Pyrazolkern und der Akzeptorsubstituierten Arylring liegt (Abb. 5-21). Der starke Ladungstransfercharakter ist in guter Übereinstimmung mit der beobachteten außergewöhnlich großen Stokes-Verschiebung und der starken Emissionssolvatochromie von Verbindung **10q** (Kapitel 5.7.5).

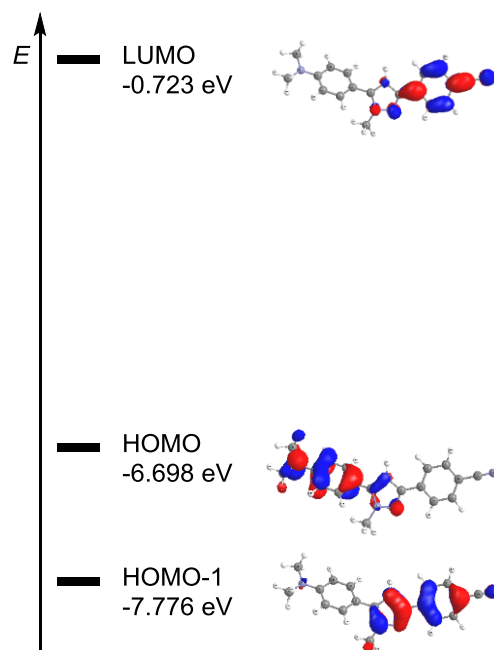


Abb. 5-21. Ausgewählte DFT-berechnete (B3LYP 6-311G(d,p)) Kohn-Sham molekulare Grenzorbitale für **10q**.

Das Emissionsverhalten der ausgewählten Derivate wurde ebenfalls mithilfe von TD-DFT-Rechnungen analysiert. In diesem Fall ergab die Verwendung des CAM-B3LYP-Funktional keine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten. Durch die Verwendung von B3LYP, erneut mit PCM unter Angabe von Dichlormethan als Lösungsmittel, ließen sich diese jedoch gut reproduzieren. Alle Minimumstrukturen wurden eindeutig mittels numerischer

Frequenzanalyse zugeordnet. Es wurden zunächst die Geometrien des ersten angeregten Zustands berechnet. Abb. 5-22 zeigt beispielhaft die Geometrien des Grund- und angeregten Zustands für 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonnitril (**10q**).

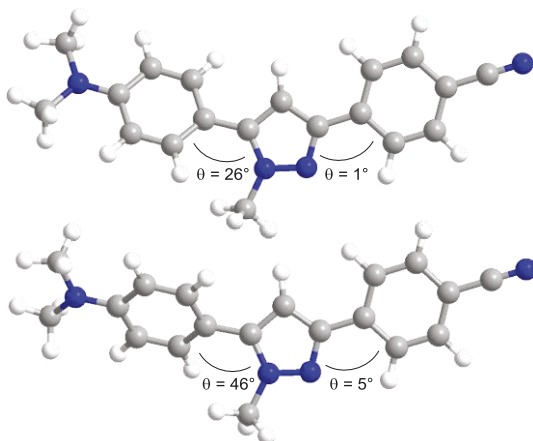
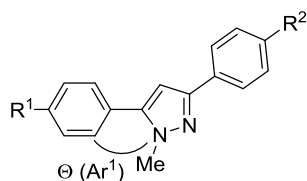


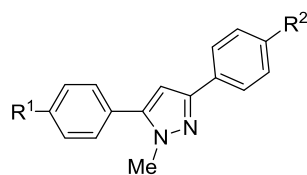
Abb. 5-22. Berechnete elektronische Struktur des Grund- (unten) und angeregten Zustands (oben) auf dem B3LYP-6-311G-Niveau der DFT-Theorie für **10q**.

Wie bereits in vorigen Arbeiten beobachtet,^[60] ist im Grundzustand der Arylsubstituent Ar¹ in Position 5 deutlich verdrillt zum Pyrazolkern mit Torsionswinkeln zwischen 45 und 47°, während Ar² in Position 3 eine fast coplanare Orientierung mit Torsionswinkeln zwischen 5 und 8° einnimmt. Bei elektronischer Anregung kommt es zu einer Planarisierung des Systems durch eine Verringerung des Torsionswinkels von Ar¹. Dies trägt zu einem besseren Überlapp im angeregten Zustand und damit zu einem starken Ladungstransfercharakter bei. In Tabelle 5-15 sind die berechneten Torsionswinkel der Arylsubstituenten für Pyrazole **10a**, **j–k** zusammengefasst.

Tabelle 5-15. Berechnete Torsionswinkel des Arylrests Ar¹ in Position 5 im Grundzustand und angeregten Zustand der Pyrazole **10a, j–q**.

Verbindung	R ¹	R ²	Θ _{calc} (Ar ¹)	
			Grundzustand [Grad]	Angeregter Zustand [Grad]
10j	H	H	46	20
10k	H	CF ₃	46	24
10l	H	CN	46	26
10a	MeO	H	47	0
10m	MeO	CF ₃	47	20
10n	MeO	CN	47	19
10o	NMe ₂	H	45	22
10p	NMe ₂	CF ₃	46	26
10q	NMe ₂	CN	46	26

Für die Bestimmung der berechneten Emissionsmaxima wurden ausschließlich die berechneten Energien für S₁ verwendet, da nach der Regel von Kasha Fluoreszenz immer aus dem niedrigsten angeregten Zustand erfolgt (Tabelle 5-16).

Tabelle 5-16. TD-DFT-Berechnungen (CAM-B3LYP 6-311G(d,p)) der Emissionsmaxima für Pyrazole **10a**, **j–k**, sortiert nach Donor- bzw. Akzeptorstärke.

Verbindung	R ¹	R ²	Exp. $\lambda_{\text{max,Em}}$ ^a [nm]	Ber. $\lambda_{\text{max,Em}}$ ^a [nm]
10j	H	H	338	337
10k	H	CF ₃	341	341
10l	H	CN	348	362
10a	MeO	H	333	343
10m	MeO	CF ₃	367	377
10n	MeO	CN	394	402
10o	NMe ₂	H	365 489	384
10p	NMe ₂	CF ₃	448	439
10q	NMe ₂	CN	499	470

^aAufgenommen in DCM, $T = 293 \text{ K}$, $c(10) = 10^{-7} \text{ M}$.

5.7.7 Fazit

Basierend auf der sequenziell palladiumkatalysierten Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung von Alkinonen **5** (Kapitel 5.5) konnte eine dreistufige Vierkomponentensynthese von Pyrazolen **10** aus Aryliodiden **1**, Ethynylmagnesiumbromid (**2**), Arylchloriden **4** und Hydrazinderivaten **9** entwickelt werden. Dafür wurde die mikrowellengestützte Cyclisierung im Ein-Topf-Verfahren an die Reaktionssequenz angeschlossen. Der einfache Zugang zu verschieden substituierten Derivaten wurde durch die Synthese von siebzehn Beispielen gezeigt, wobei sowohl verschiedene Arylsubstituenten durch Variation des Aryliodids **1** bzw. Säurechlorids **4** eingeführt wurden als auch unterschiedliche Substituenten am Stickstoff durch Verwendung verschiedener Hydrazine **9**.

Besonderes Augenmerk wurde auf die systematische Synthese und Untersuchung von Donor-Akzeptor-substituierten Pyrazolen gelegt. Dafür wurden neun Beispiele mit unterschiedlichen Kombinationen an Donor- und Akzeptorsubstituenten ausgewählt und

photophysikalisch charakterisiert. Die Systeme zeigen interessante Eigenschaften mit außergewöhnlich großen Stokes-Verschiebungen von bis zu 14100 cm^{-1} im Fall von 4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzotrile (**10q**). Die experimentellen Ergebnisse wurden mithilfe quantenchemischer Rechnungen untermauert, wobei sich insbesondere für Verbindung **10q** ein starker Ladungstransfercharakter der photonischen Anregung zeigt.

Anhand von Verbindung **10q** wurde außerdem der Einfluss der Lösungsmittelpolarität auf die photophysikalischen Eigenschaften untersucht. Während die Lage der Absorptionsbande fast unverändert bleibt, zeigt sich eine außergewöhnlich starke Emissionssolvatochromie, welche mithilfe eines Lippert-Plots quantifiziert wurde. Es ergibt sich eine Änderung des Dipolmoments vom Grund- in den angeregten Zustand von 46 D, was mit dem durch DFT-Rechnungen erwarteten starken Ladungstransfercharakter übereinstimmt.

5.8 Synthese von Pyrimidinen

Durch Umsetzung der *in situ* generierten Alkinone mit unterschiedlichen Stickstoffdinukleophilen ist die Synthese anderer Heterocyclen möglich. Um dies zu demonstrieren, wurde eine dreistufige Vierkomponentensynthese von Pyrimidinderivaten etabliert.

Pyrimidine sind essentielle Bausteine des Lebens. Die Nukleinbasen Cytosin, Thymin und Uracil, die in der DNA und RNA aller Lebewesen vorkommen, teilen als Struktur einen Pyrimidinkern (Abb. 5-23).^[95] Des Weiteren sind Pyrimidinderivate Bestandteil vieler Naturstoffe^[96] und zeigen vielseitige pharmakologische Aktivität,^[97] z. B. als Chemotherapeutika,^[98] Antibiotika oder Antimykotika.^[99]

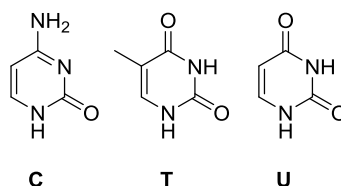


Abb. 5-23. Cytosin (C), Thymin (T) und Uracil (U), die drei Pyrimidinbasen der DNA bzw. RNA.

Im Arbeitskreis Müller wurde bereits von Alexei Karpov eine Ein-Topf-Synthese von Pyrimidinen ausgehend von terminalen Alkinen, Säurechloriden und Amidiniumsalzen entwickelt.^[61, 100] Eine carbonylierende Variante dieser Reaktion ermöglicht eine entsprechende Vierkomponentensynthese ausgehend von terminalen Alkinen, Aryliodiden und Kohlenmonoxid.^[101] Ella Schreiner etablierte eine analoge Synthese von Pyrimidinonen über eine carboxylative *in-situ*-Generierung von Arylpropionsäureestern und Cyclisierung mit Amidiniumsalzen.^[102] Eine Synthese, die auf den Einsatz von terminalen Alkinen verzichtet bzw. diese *in situ* generiert, war jedoch bislang nicht bekannt, so dass eine entsprechende Anwendung der Kumada-Sonogashira-Cyclisierungs-Sequenz wünschenswert war, um das Substratspektrum zu erweitern sowie die Zugänglichkeit der Edukte zu verbessern.

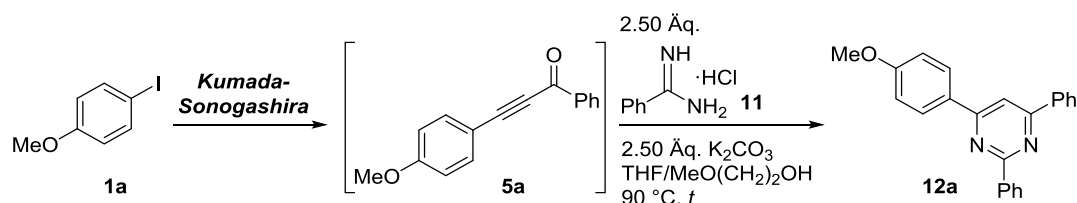
5.8.1 Optimierungsstudie

Eine erste Optimierungsstudie wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von Corinna Hoppe durchgeführt.^[65] Dabei wurden als Grundlage für die Cyclisierung bereits im Arbeitskreis Müller etablierte Ein-Topf-Synthesen von Pyrimidinderivaten verwendet.^[61a, 100, 103] Für die

erste Stufe wurden die etablierten Bedingungen zur Synthese von Alkinonen verwendet (Kapitel 5.5), als Modellsystem diente die Reaktion von 4-Iodanisol (**1a**) mit Benzoylchlorid (**4a**) und Benzamidinhydrochlorid (**11**). Unter Zugabe von Acetonitril als Cosolvens und Kaliumcarbonat als Base und konventionellem Heizen für 48 h konnte eine maximale Ausbeute von 41 % erzielt werden. Weiterhin wurde gezeigt, dass für diese Reaktion die Verwendung von dielektrischem Heizen nachteilig ist.^[65]

Im Anschluss wurde eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen vorgenommen. Dabei wurde statt Acetonitril 2-Methoxyethanol (2.00 mL/mmol) als Cosolvens verwendet sowie zusätzliches THF zugegeben. Die Reaktionszeit sowie die Art der Zugabe von Benzamidinhydrochlorid sowie Kaliumcarbonat wurden variiert (Tabelle 5-17).

Tabelle 5-17. Optimierungsstudie zur Synthese der Pyrimidine **12**.



Eintrag	<i>t</i> [h]	Bemerkung	Ausbeute [%]
1	17		48
2	20	Benzamidin·HCl in 1.0 mL 2-MeO-EtOH, Spritzenpumpe	48
3	20	K₂CO₃ und Benzamidin·HCl vorgelöst in 1.0 mL H₂O	51
4	20	K ₂ CO ₃ und Benzamidin·HCl vorgelöst in 1.0 mL H ₂ O + 1.00 Äq. Phenanthrolin	52
5	20	K ₂ CO ₃ vorgelöst in 1.00 mL H ₂ O Benzamidin·HCl in 1.0 mL MeO(CH ₂) ₂ OH, Spritzenpumpe	36

Durch die langsame Zugabe von Benzamidinhydrochlorid (**11**) mittels einer Spritzenpumpe über 20 h konnte keine Ausbeutesteigerung erzielt werden (Eintrag 2 und 5). Die beste Ausbeute wurde erzielt, indem **11** zusammen mit Kaliumcarbonat in Wasser vorgelöst in einer Portion zugegeben wurde (Eintrag 3). Die Zugabe von Phenanthrolin als Chelatligand für Magnesiumionen hatte im Gegensatz zur Synthese von Pyrazolen **9** (Kapitel 5.7.1) keine signifikante Steigerung der Ausbeute zur Folge (Eintrag 4), so dass als finale Bedingungen die in Eintrag 4 beschriebenen verwendet wurden.

5.8.2 Dargestellte Verbindungen

Es wurden sechs Pyrimidinderivate **12** mit unterschiedlichen Substitutionsmustern durch Variation des Aryliodids **1** sowie des Säurechlorids **3** in moderaten Ausbeuten synthetisiert.

Tabelle 5-18. Dargestellte Pyrimidinderivate **12**.

Verbindung	Ar ¹	Ar ²	Ausbeute [%]
12a	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	51
12b	4-Tol	Ph	43
12c	2-Naphthyl	4-Tol	46
12d	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Ph	42
12e	4-ClC ₆ H ₄	Ph	43
12f	4-BrC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	49

Es konnten sowohl Aryliodide mit elektronenschiebenden (Derivate **12a, b**) als auch elektronenziehenden (Derivate **12d, f**) Substituenten eingesetzt werden. Eine Variation des Säurechlorids **4** ergab Verbindung **12c** und **f**. Bei Verbindung **12b–e** war dabei eine an die säulenchromatographische Reinigung anschließende Umkristallisation notwendig, wodurch vermutlich die Ausbeuten verringert wurden.

5.8.3 Strukturaufklärung

Alle dargestellten Pyrimidinderivate **12** wurden mittels ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse bzw. hochaufgelöster Massenspektrometrie eindeutig charakterisiert. Das ¹H-NMR-Spektrum wird zunächst beispielhaft für 4-(4-Methoxyphenyl)-2,6-diphenylpyrimidin (**12a**) diskutiert (Abb. 5-24).

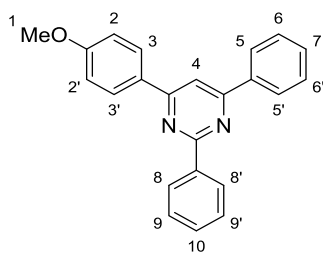


Abb. 5-24. $^1\text{H-NMR}$ -Lokantensatz von 4-(4-Methoxyphenyl)-2,6-diphenylpyrimidin (**12a**).

Die Protonen H^1 des Methoxysubstituenten ergeben ein Singulett mit einer chemischen Verschiebung von δ 3.90, während die aromatischen Protonen der drei Arylsubstituenten H^2 , H^3 , sowie H^5 bis H^{10} insgesamt vier Multipletts verursachen. Dabei entsprechen die bei höherem Feld auftretenden Signale den Protonen H^2 , H^6 , H^7 , H^9 und H^{10} , welche weiter entfernt vom elektronenarmen Pyrimidinkern liegen und damit weniger entschirmt sind (Abb. 5-25).

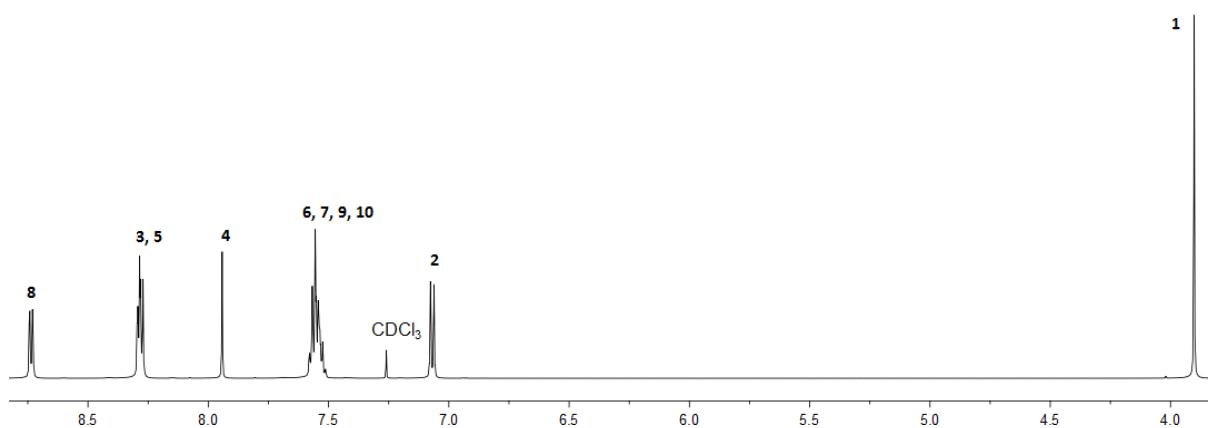


Abb. 5-25. Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4-(4-Methoxyphenyl)-2,6-diphenylpyrimidin (**12a**) (aufgenommen in Chloroform-d bei 300 MHz, 298 K).

Das am weitesten hochfeldverschobene Signal bei δ 7.06–7.08 lässt sich aufgrund des elektronenschiebenden Effekts des Methoxy-Substituenten H^2 zuordnen, die restlichen Protonen ergeben ein Multiplett bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.51–7.58. Das Signal bei δ 8.73–8.74 entspricht H^8 , da bei diesem der elektronenziehende Effekt des Pyrimidinkerns am stärksten zu tragen kommt, so dass sich das Signal bei δ 8.27–8.30 den Protonen H^3 und H^5 zuordnen lässt.

Das Proton H^4 am Pyrimidinkern erzeugt ein Singulett, welches im Fall von Verbindung **12a** eine chemische Verschiebung von δ 7.94 aufweist. Da dieses Proton allen synthetisierten Pyrimidinen **12** gemein ist, sind im Folgenden die chemischen Verschiebungen der verschieden substituierten Derivate **12a** bis **12f** zusammengefasst (Tabelle 5-19).

Tabelle 5-19. Chemische Verschiebung δ des charakteristischen Signals von H^4 im ^1H -NMR-Spektrums der Pyrimidine **12** (aufgenommen in Chloroform-d bei 300 oder 600 MHz, 298 K).

Verbindung	Ar ¹	Ar ²	H ⁴
12a	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	7.94
12b	4-Tol	Ph	7.99
12c	2-Naphthyl	4-Tol	Teil eines Multipletts
12d	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Ph	8.00
12e	Cl	Ph	7.95
12f	4-BrC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	7.89

Es lässt sich kein deutlicher Einfluss des Substitutionsmusters auf die chemische Verschiebung des Signals von H^4 erkennen. Diese liegt bei allen Verbindungen im Bereich zwischen δ 7.89 (Derivat **12f**) und 8.00 (Derivat **12d**). Für Verbindung **12c** lässt sich die Lage nicht ermitteln, da das Signal von einem Multiplett überlagert wird.

Im ^{13}C -Spektrum von Verbindung **12a** werden neben dem Signal des Kohlenstoffkerns der Methoxygruppe bei δ 55.6 neun Signale für die tertiären Kohlenstoffkerne der Arylsubstituenten C^3 , C^4 , C^{11} bis C^{13} und C^{15} bis C^{17} sowie den tertiären Kohlenstoffkern C^7 am Pyrimidingerüst erwartet. Des Weiteren sollten sieben Signale der quartären Kohlenstoffkernen C^2 , C^5 , C^{10} und C^{14} der Arylsubstituenten sowie C^6 , C^8 und C^9 des Pyrimidinkerns beobachtbar sein (Abb. 5-26).

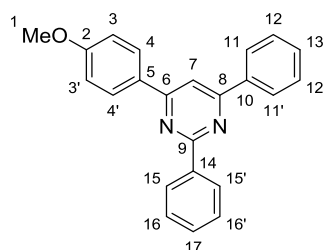


Abb. 5-26. ^{13}C -NMR-Lokantensatz von 4-(4-Methoxyphenyl)-2,6-diphenylpyrimidin (**12a**).

Es ist die erwartete Anzahl an Signalen zu erkennen. Die Signale bei δ 130.6 und 130.8 sind den *para*-ständigen tertiären Kohlenstoffkernen C^{13} sowie C^{17} zuzuordnen, während die drei quartären Kohlenstoffkerne C^6 , C^8 und C^9 aufgrund des elektronenarmen Charakters des

Pyrimidinkerns die am weitesten tieffeldverschobenen Signale bei δ 164.3, 164.5 und 164.6 verursachen (Abb. 5-27).

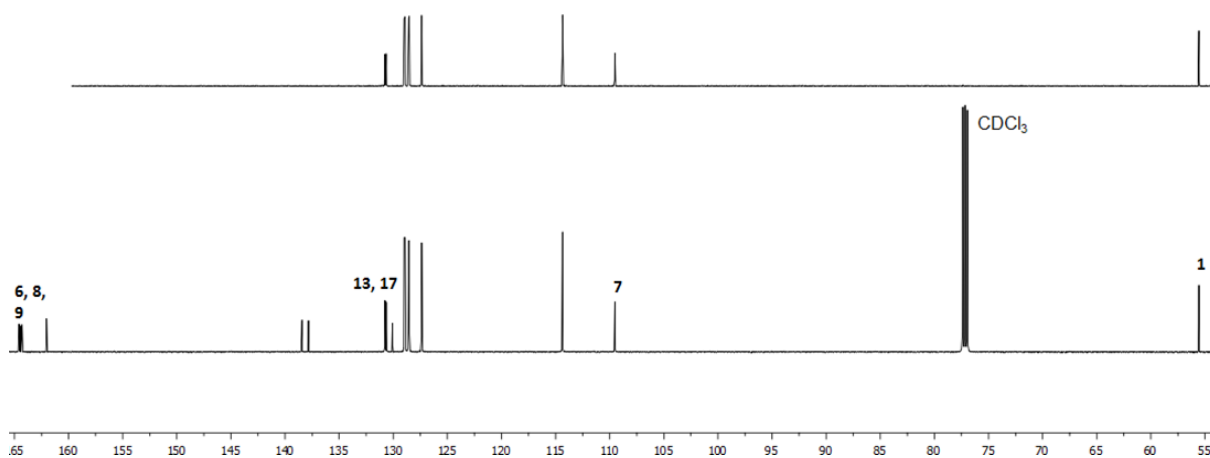
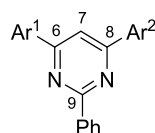


Abb. 5-27. Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum (unten) sowie $^{135}\text{DEPT}$ -Spektrum (oben) von 4-(4-Methoxyphenyl)-2,6-diphenylpyrimidin (**12a**) (aufgenommen in Chloroform-d bei 150 MHz, 298 K).

Im Folgenden sind die chemischen Verschiebungen der vier Kohlenstoffkerne des Pyrimidinkerns für die verschiedenen substituierten Derivate **12a** bis **12f** zusammengefasst (Tabelle 5-20), wobei aufgrund der ähnlichen chemischen Umgebung keine Zuordnung für die drei quartären Kohlenstoffkerne vorgenommen werden kann.

Tabelle 5-20. Chemische Verschiebung δ der charakteristischen Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum der Pyrimidine **12** (aufgenommen in Chloroform-d bei 300 oder 600 MHz, 298 K).



Verbindung	Ar ¹	Ar ²	C ⁷	C ⁶ , C ⁸ , C ⁹
12a	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	109.5	164.3, 164.5, 164.6
12b	4-Tol	Ph	110.1	164.6, 164.7, 164.8
12c	2-Naphthyl	4-Tol	110.3	164.6, 164.8, 164.8
12d	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Ph	110.7	163.4, 164.8, 165.3
12e	Cl	Ph	110.1	163.6, 164.7, 165.0
12f	4-BrC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	110.0	163.6, 164.0, 164.8

Wie bereits im ^1H -NMR-Spektrum lässt sich auch im ^{13}C -NMR-Spektrum kein signifikanter Einfluss des Substitutionsmusters auf die chemische Verschiebung feststellen. Das Signal für

den tertiären Kohlenstoffkern C^7 ist bei allen Derivaten fast unverändert zwischen δ 109.5 (**12a**) und 110.7 (**12d**) zu beobachten, während die Signale der quartären Kohlenstoffkerne zwischen δ 163.4 und 165.3 (**12d**) liegen. Bei Derivat **12d** unterscheidet sich die chemische Verschiebung der drei Kerne aufgrund des elektronenziehenden Trifluormethylsubstituenten am stärksten.

5.8.4 Fazit

Durch Variation des verwendeten Stickstoffdinukleophils und Anpassung der Reaktionsbedingungen der zuvor etablierten sequentiell palladiumkatalysierten Pyrazolsynthese (Kapitel 5.7) konnte eine dreistufige Vierkomponentensynthese von pharmazeutisch interessanten Triarylpyrimidinen **12** etabliert werden. Die Vielseitigkeit der Reaktionssequenz wurde durch die Synthese von sechs Beispielen demonstriert.

5.9 Synthese von Arylpropionsäureethylestern

Arylpropionsäureester sind dank ihrer vielseitigen Einsatzmöglichkeiten beispielsweise in Michael-^[102] und Diels-Alder-Reaktionen^[104] wertvolle Bausteine in der Synthese funktioneller Heterocyclen.^[105]

Der Zugang zu Arylpropionsäureestern erfolgt häufig über die Reaktion der entsprechenden Alkynylmetallspezies mit Ameisensäureestern.^[106] Bei dieser Methode kommt es jedoch zu einer Limitierung der Substratbreite, da viele funktionelle Gruppen nicht mit den zur Erzeugung der Intermediate nötigen harschen Bedingungen kompatibel sind. Eine weitere Einschränkung kommt durch die geringe Verfügbarkeit terminaler Alkine zustande (Kapitel 5.4). Wünschenswert ist daher ein Zugang durch eine Sonogashira-Kupplung von Arylhalogeniden mit Alkylpropiolaten, da sowohl die bessere Verfügbarkeit und Handhabbarkeit von Arylhalogeniden als auch die milderen Bedingungen in diesem Fall die Substratbreite deutlich vergrößern. Allerdings kommt es bei Sonogashira-Kupplungen von elektronenarmen Alkinen wie Alkylpropionsäureestern häufig zu einer verminderten Reaktivität oder Zersetzung der Edukte und damit geringen Ausbeuten.^[107] In den vergangenen Jahren wurden einige alternative Zugänge entwickelt um dieses Problem zu umgehen, so zum Beispiel die *in-situ*-Erzeugung und Kupplung von Alkynylzink-^[108] oder Lithium-Indiumreagenzien^[109] aus elektronenarmen Alkinen oder der Einsatz von Diaryliodoniumsalzen^[110] oder Arylboronsäuren^[111] anstelle von Arylhalogeniden.

Ein direkter und universeller Zugang zu Arylpropionsäurealkylestern ausgehend von Arylhalogeniden und Alkylpropiolaten in durchgehend hohen Ausbeuten war jedoch bislang nicht bekannt. Das Ziel war daher die Entwicklung einer Synthese von Arylpropionsäureethylestern durch Kupplung von Aryliodiden mit Ethylpropiolat unter Sonogashira-Bedingungen. Dabei sollte die verringerte Reaktivität lediglich durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen ausgeglichen werden.

5.9.1 Optimierungsstudie

Ein erste Optimierungsstudie wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von Carina Michaelis durchgeführt.^[112] Als Modellsystem wurde die Reaktion von Iodphenol (**1c**) zu Ethyl-3-phenylpropiolat (**14a**) verwendet, der Umsatz zum gewünschten Produkt wurde mittels GC

unter Verwendung von Dodecan als internem Standard ermittelt. Dabei wurden das verwendete Lösungsmittel, die Base, Temperatur, Menge an Ethylpropiolat (**13**) sowie die Reaktionszeit unter Verwendung von Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid und Kupfer(I)iodid als Katalysatorsystem variiert. Als beste Bedingungen stellten sich die Verwendung von Kaliumcarbonat als Base in DME bei 90 °C heraus. Der höchste Umsatz zu **14a** von 77 % konnte bei einer Zugabe von insgesamt 2.00 Äq. Ethylpropiolat (**13**) in vier Portionen im Abstand von jeweils 15 min und einer Gesamtreaktionszeit von 70 min erreicht werden.

Da die portionsweise Zugabe des Propiolats **13** eine deutliche Ausbeutesteigerung mit sich brachte, wurde im Folgenden eine weitere Optimierungsstudie durchgeführt, wobei **13** mittels einer Spritzenpumpe langsam über die gesamte Reaktionszeit zugegeben wurde. Variiert wurden die Reaktionstemperatur, die Dauer der Zugabe sowie die verwendete Palladiumspezies. In diesem Fall wurde aufgrund der besseren Detektierbarkeit mittels Dünnschichtchromatographie die Reaktion von 4-Iodtoluol (**1q**) zu Ethyl-4-(*p*-tolyl)propiolat (**14b**) als Optimierungssystem verwendet und das erhaltene Produkt isoliert und säulenchromatographisch gereinigt, um die Ausbeute zu ermitteln. Die Ansätze wurden im 1.00 mmol-Maßstab durchgeführt (Tabelle 5-21).

Tabelle 5-21. Ausgewählte Optimierungsansätze zur Synthese der Arylpropioisäureethylester **14**.

Eintrag	Pd-Kat	T [°C]	t [h]	Bemerkung	Ausbeute [%] ^a
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	90 °C	1 h		Spuren
2	Pd(PPh ₃) ₄	90 °C	1 h		Spuren
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	40 °C	16 h		88%
4	PdCl₂(PPh₃)₂	40 °C	20 h		96%
5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	40 °C	20 h	10.0 mmol-Maßstab	93%
6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	40 °C	20 h	ohne Spritzenpumpe	3%

^aIsolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

Bei einer Zugabe von Ethylpropiolat (**13**) im Verlauf einer Stunde bei 90 °C konnten lediglich

Spuren des gewünschten Produkts **14b** isoliert werden (Eintrag 1). Die Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) als Katalysator bewirkte keine Verbesserung (Eintrag 2). Bei einer Verlängerung der Zugabezeit auf 16 h sowie einer Senkung der Temperatur auf 40 °C ließ sich hingegen eine drastische Verbesserung auf eine sehr gute Ausbeute von 88 % feststellen (Eintrag 3). Eine weitere Verlängerung auf 20 h bei gleichbleibender Temperatur bewirkte eine Steigerung auf eine fast quantitative Ausbeute von 96 %. Auch eine Durchführung der Reaktion im größeren 10.0 mmol-Maßstab ist unter diesen Bedingungen ohne signifikanten Ausbeuteverlust möglich (Eintrag 5). Zu Vergleichszwecken wurde ein weiterer Ansatz unter identischen Bedingungen, jedoch ohne Verwendung der Spritzenpumpe unter Zugabe des gesamten Ethylpropiolats (**13**) zu Beginn der Reaktion durchgeführt. In diesem Fall konnten lediglich 3 % des gewünschten Produkts **14b** isoliert werden (Eintrag 6).

Dieser entscheidende Einfluss der Zugabegeschwindigkeit von **13** lässt sich durch dessen Instabilität unter den Reaktionsbedingungen erklären, so dass es sich bei Zugabe der gesamten Menge zu Anfang der Reaktion schneller zersetzt, als es abreagieren kann. Bei langsamer Zugabe wird dies verhindert, so dass das gesamte Aryliodid **1** zur Reaktion gebracht wird.

5.9.2 Dargestellte Verbindungen

Unter Verwendung der ermittelten Bedingungen wurden elf Arylpropioisäureethylester **14** mit unterschiedlichen Substituenten in größtenteils sehr guten bis ausgezeichneten Ausbeuten synthetisiert (Tabelle 5-22). Das in der ersten Optimierungsstudie mit nur 77 % GC-Ausbeute detektierbare Ethyl-3-phenylpropiolat (**14a**) konnte unter diesen Bedingungen in 86 % isolierter Ausbeute gewonnen werden.

Es lässt sich ein Einfluss des Substituenten auf die Ausbeute der Reaktion erkennen. Bei der Einführung eines *para*-Methyl- oder Methoxy-Substituenten an Ar^1 ist diese mit 94 bzw. 97 % ausgezeichnet (**14b, d**). Auch kondensierte aromatische Systeme wie 9-Phenanthryl und 2-Naphthyl lassen sich ungeachtet des sterischen Anspruchs des Phenanthrylsubstituenten mit Ausbeuten von 92 bzw. 96 % einführen. Im Falle der *para*-Akzeptor-substituierten Systeme **14c** und **14e** sinkt die Ausbeute auf 88 bzw. 83 %, wobei mit dem Acetyl-Substituenten im Fall von **14c** eine Funktionalität eingeführt werden kann, die über den klassischen

Syntheseweg der Reaktion von Alkynylmetallspezies mit Ameisensäureestern nicht zugänglich ist.

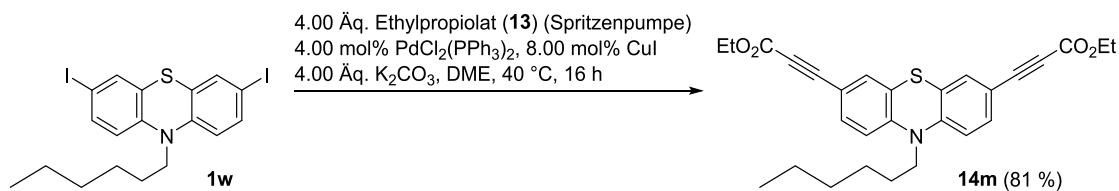
Tabelle 5-22. Dargestellte Arylpropioisäureethylester **14**.

$\text{Ar}^1\text{-I} \xrightarrow[\text{2.00 \u00c4q. K}_2\text{CO}_3, \text{DME, 40 }^\circ\text{C, 21 h}]{\text{2.00 \u00c4q. Ethylpropiolat (13) (Spritzenpumpe), 2.00 mol\% PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2, 4.00 \text{ mol\% CuI}} \text{Ar}^1\text{-}\equiv\text{-COOEt}$		
Verbindung	Ar ¹	Ausbeute [%]
14a	Ph	86
14b	4-Tol	97 (94 ^a)
14c	4-AcC ₆ H ₄	88
14d	4-MeOC ₆ H ₄	97
14e	4-F ₃ CC ₆ H ₄	83
14f	2-MeOC ₆ H ₄	83
14g	4-Pyridyl	50
14h	9-Phenanthryl	92
14i	2-Naphthyl	96
14j	3-ClC ₆ H ₄	93
14k	10-Hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazin-3-yl	82
14l	7-Brom-10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazin-3-yl	68

^aDurchgef\u00fchrt im 10.0 mmol-Ma\u00dfstab.

Meta- und *ortho*-substituierte Aryliodide reagieren ebenfalls bereitwillig (**14f**, **j**), wobei im sterisch anspruchsvollen Fall des *ortho*-Methoxy-Substituenten die Ausbeute an **14f** auf 83 % sinkt. Ein 4-Pyridylsubstituent f\u00fchrt zu einem Einbruch der Ausbeute auf 50 %, was vermutlich auf die Empfindlichkeit des Produkts **14g** gegen\u00fcber Oxidation zur\u00fcckzuf\u00fchren ist.

Die Syntheseroute l\u00e4sst sich au\u00eferdem zur Synthese von photophysikalisch interessanten Phenothiazinylpropiois\u00e4ureestern einsetzen. Ausgehend von 10-Hexyl-3-iod-10*H*-phenothiazin (**11**) wurde Ethyl-3-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propiolat (**14k**) in sehr guter Ausbeute von 82 % dargestellt. Auch die entsprechende 7-Brom-substituierte Verbindung **14l**, welche die M\u00f6glichkeit einer weiteren Funktionalisierung bietet, l\u00e4sst sich aus dem entsprechenden Brom-Iod-substituierten Phenothiazin **1v** herstellen.



Schema 5-16. *Pseudo*-Dreikomponentensynthese von Diethyl-3,3'-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3,7-diyl)dipropiolat (**14m**).

Durch Einsatz von 10-Hexyl-3,7-diiod-10*H*-phenothiazin (**1w**) und Verdopplung aller weiteren eingesetzten Reagenzien ist weiterhin die Synthese von Diethyl-3,3'-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3,7-diyl)dipropiolat (**14m**) in einer *Pseudo*-Dreikomponentensynthese in 81 % Ausbeute möglich (Schema 5-16).

5.9.3 Strukturaufklärung

Alle dargestellten Arylpropioisäureethylester **14** wurden mittels ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse bzw. hochauflöster Massenspektrometrie eindeutig charakterisiert. Das ¹H-Spektrum wird zunächst beispielhaft für Ethyl-3-(*p*-tolyl)propiolat (**14b**) diskutiert (Abb. 5-28).

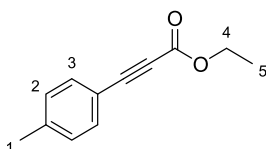


Abb. 5-28. ¹H-NMR-Lokantensatz von Ethyl-3-(*p*-tolyl)propiolat (**14b**).

Das Signal der Methylprotonen *H*¹ des *p*-Tolylsubstituenten findet sich als Singulett mit einer chemischen Verschiebung von δ 2.37, während die Protonen *H*⁴ und *H*⁵ des Ethylesters ein Quartett bei δ 4.29 und ein Triplett bei δ 1.35 mit einer Kopplungskonstante von 7.1 Hz verursachen. Die Signale der aromatischen Protonen *H*² und *H*³ treten als zwei Multipletts bei δ 7.15–7.19 sowie 7.15–7.19 auf. Dabei lässt sich das weiter tieffeldverschobene Multiplett aufgrund des entschirmenden Effekts des benachbarten Propioisäureesters *H*³ zuordnen.

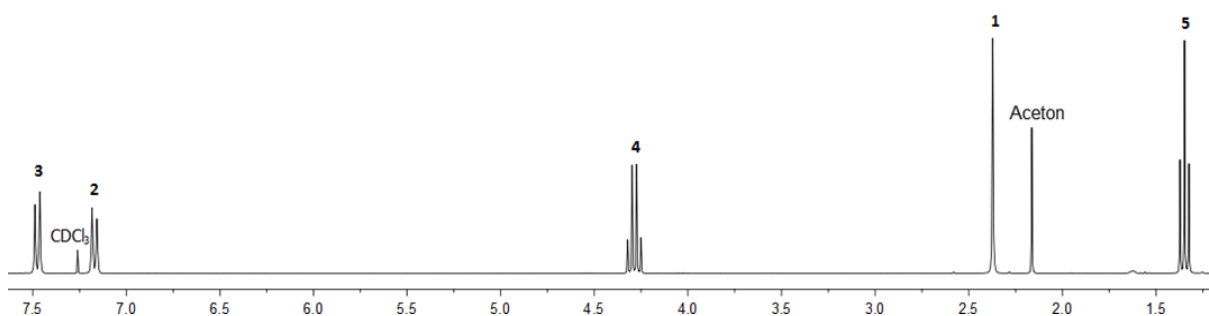


Abb. 5-29. Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von Ethyl-3-(*p*-tolyl)propiolat (**14b**) (aufgenommen in Chloroform-d bei 300 MHz, 298 K).

Die Protonen H^4 und H^5 des Ethylester-Substituenten sind allen synthetisierten Arylpropionsäureethylestern **14** gemein. Sowohl chemische Verschiebung als auch Kopplungskonstante sind dabei jedoch bei allen Derivaten fast unverändert, so dass auf eine tabellarische Darstellung hier verzichtet wird.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum sowie 135-DEPT-Spektrum werden ebenfalls am Beispiel von Ethyl-3-(*p*-tolyl)propiolat (**14b**) erläutert (Abb. 5-30).

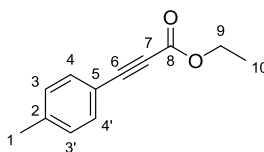


Abb. 5-30. ^{13}C -NMR-Lokantensatz von Ethyl-3-(*p*-tolyl)propiolat (**14b**).

Die Signale der primären Kohlenstoffkerne C^1 und C^{10} lassen sich dabei durch einen Vergleich der verschieden substituierten Verbindungen **14** zuordnen, da das Signal bei δ 14.2 typisch für den Kohlenstoffkern C^{10} des Ethylesters ist. Somit findet sich das Signal des Tolylkohlenstoffkerns C^1 bei δ 21.8. Kohlenstoffkern C^9 ist der einzige sekundäre im Molekül und lässt sich dadurch eindeutig dem Signal bei δ 62.1 zuordnen.

Die tertiären Kohlenstoffkerne des *p*-Tolylsubstituenten C^3 und C^4 verursachen Signale bei chemischen Verschiebungen von δ 129.5 und 133.1, wobei das Signal von C^4 aufgrund des benachbarten elektronenziehenden Propionsäureesters und der resultierenden Entschirmung weiter tieffeldverschoben ist. Bei den quartären Kohlenstoffkernen des Substituenten zeigt sich der gleiche Effekt, was eine chemische Verschiebung von δ 141.4 bzw. 154.3 für C^2 und C^5 zur Folge hat (Abb. 5-31).

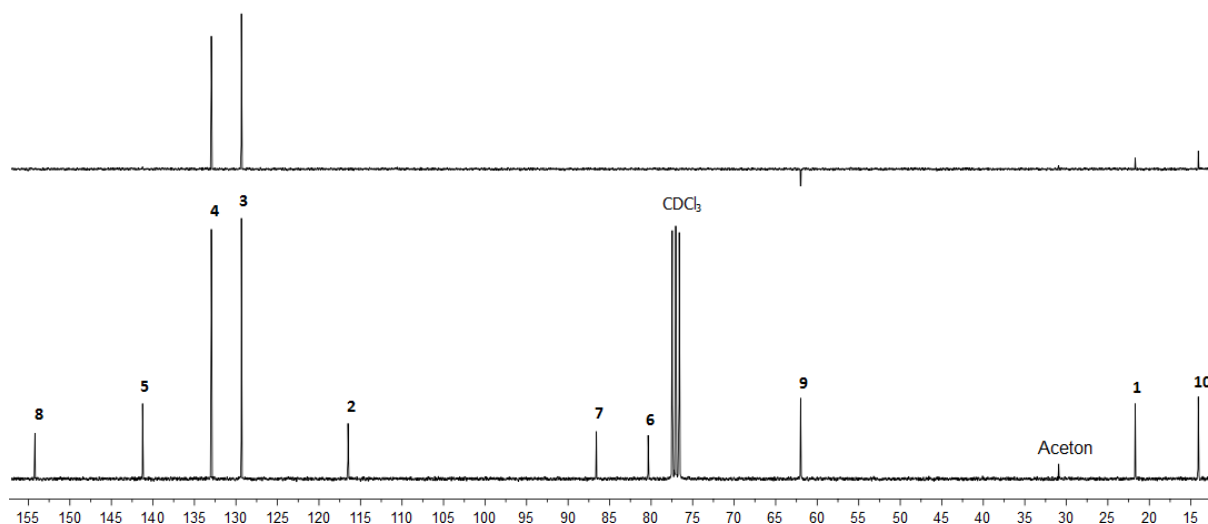
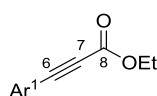


Abb. 5-31. Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum (unten) sowie 135-DEPT-Spektrum (oben) von Ethyl-3-(*p*-tolyl)propiolat (**14b**) (aufgenommen in Chloroform-d bei 75 MHz, 298 K).

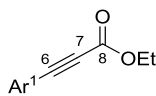
Die Signale für die zwei quartären Kohlenstoffkerne C^6 und C^7 der Dreifachbindung finden sich bei δ 80.5 und 86.7, wobei das weiter tieffeldverschobene Signal aufgrund des elektronenziehenden Effekts des Estersubstituenten C^7 zuzuordnen ist. Das Signal des quartären Kohlenstoffkerns C^8 der Carbonylgruppe weist eine chemische Verschiebung von δ 154.3 auf. Im Folgenden sind die chemischen Verschiebungen der charakteristischen Signale der Kohlenstoffkerne C^6 , C^7 und C^8 für die Arylpropionsäureester **14a–l** zusammengefasst (Tabelle 5-23).

Tabelle 5-23. Chemische Verschiebung δ der charakteristischen Signale des ^{13}C -NMR-Spektrums der Arylpropionsäureesther **14** (aufgenommen in Chloroform-d oder Aceton- d_6 bei 300 oder 600 MHz, 298 K).



Verbindung	Ar^1	C^6	C^7	C^8
14a	Ph	81.3	86.6	154.6
14b	4-Tol	80.5	86.7	154.3
14c	4-AcC ₆ H ₄	83.0	84.6	153.8
14d	4-MeOC ₆ H ₄	80.3	87.0	154.5
14e	4-F ₃ CC ₆ H ₄	82.4	83.9	154.3
14f	2-MeOC ₆ H ₄	83.2	84.7	154.3
14g	4-Pyridyl	82.2	83.9	153.3

Fortsetzung von **Tabelle 5-23**. Chemische Verschiebung δ der charakteristischen Signale des ^{13}C -NMR-Spektrums der Arylpropioisäureesthylester **14** (aufgenommen in Chloroform-d oder Aceton-d₆ bei 300 oder 600 MHz, 298 K).



Verbindung	Ar ¹	C ⁶	C ⁷	C ⁸
14h	9-Phenanthryl	84.7	85.0	154.3
14i	2-Naphthyl	81.0	86.7	154.2
14j	3-ClC ₆ H ₄	81.5	84.1	153.7
14k	10-Hexyl-10H-phenothiazin-3-yl	81.8	86.2	154.3
14l	7-Brom-10-hexyl-10H-phenothiazin-3-yl	81.9	85.9	154.3

Es lässt sich ein deutlicher Einfluss des Substituenten an Ar¹ auf die chemische Verschiebung des Signals der Kohlenstoffkerne C⁶ und C⁷ erkennen. Durch die Einführung eines Donorsubstituenten in *para*-Position (Derivate **14b, d**) wird C⁶ stärker abgeschirmt und es kommt zu einer Hochfeldverschiebung des Signals. Gleichzeitig wird vermutlich aufgrund der verstärkten Polarisierung des Systems das Signal von C⁷ tieffeldverschoben. Die Einführung eines Donorsubstituenten in *ortho*-Position zeigt jedoch einen entgegengesetzten Effekt (Derivat **14f**), ebenso wie die Einführung von *para*- oder *meta*-Akzeptorsubstituenten (Derivate **14c, e, g**). In diesen Fällen ist das System weniger stark polarisiert, die chemischen Verschiebungen der Signale von C⁶ und C⁷ sind ähnlicher, da das Signal von C⁶ tieffeld- und das von C⁷ hochfeldverschoben auftritt.

Da alle synthetisierten Arylpropioisäureesthylester **14** ein charakteristisches Fragmentierungsmuster im EI-Massenspektrum aufweisen, soll auch dieses hier beispielhaft für Ethyl-3-(*p*-tolyl)propioat (**14b**) diskutiert werden (Abb. 5-32).

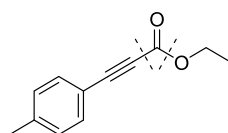
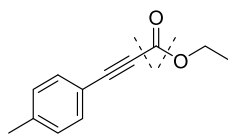


Abb. 5-32. EI-Fragmentierungsmuster von Ethyl-3-(*p*-tolyl)propioat (**14b**).

Das Signal für das nicht fragmentierte Molekül mit einem Masse/Ladungsverhältnis von 188 weist eine relative Intensität von 28 % auf. Das Signal mit einer relativen Intensität von 100 % zeigt ein Masse/Ladungsverhältnis von 143 und lässt sich damit dem Molekül nach

Abspaltung der Ethoxygruppe zuordnen. Das dritte charakteristische Signal entsteht durch Abspaltung der gesamten Esterfunktionalität und zeigt in diesem Fall eine Intensität von 98 % bei einem Masse/Ladungsverhältnis von 116, was auf eine Protonierung des Fragments hindeutet. In Tabelle 5-24 sind die jeweiligen Intensitäten der drei charakteristischen Fragmente im EI-Massenspektrum für alle dargestellten Arylpropioisäureethylester **14a–l** zusammengefasst.

Tabelle 5-24. Masse/Ladungsverhältnis der charakteristischen Fragmente der Arylpropioisäureethylester **14a–l** im EI-Massenspektrum .



Verbindung	Ar ¹	[M ⁺] m/z (Intensität)	[M ⁺ - OEt] m/z (Intensität)	[M ⁺ - CO ₂ Et + H] m/z (Intensität)
14a	Ph	174 (12)	129 (100)	102 (66)
14b	4-Tol	188 (28)	143 (100)	116 (98)
14c	4-AcC ₆ H ₄	216 (38)	171 (100)	144 (73)
14d	4-MeOC ₆ H ₄	204 (30)	159 (61)	132 (100)
14e	4-F ₃ CC ₆ H ₄	242 (4)	197 (100)	170 (69)
14f	2-MeOC ₆ H ₄	204 (42)	159 (31)	132 (100)
14g	4-Pyridyl	175 (16)	130 (100)	103 (29)
14h	9-Phenanthryl	274 (38)	229 (21)	202 (100)
14i	2-Naphthyl	224 (33)	179 (47)	152 (100)
14j^a	3-ClC ₆ H ₄	208 (17)	163 (100)	136 (67)
14k	10-Hexylphenothiazin-3-yl	379 (100)	334 (9)	222 (35) ^b
14l^c	7-Brom-10-hexyl-10H-phenothiazin-3-yl	459 (100)	414 (9)	302 (52) ^b

^aSignalsatz des ³⁵Cl-Isotops. ^bZusätzlich - *n*-Hexyl. ^cSignalsatz des ⁸¹Br-Isotops.

Es lässt sich erkennen, dass das Fragmentierungsmuster bei allen Derivaten sehr ähnlich ist. So weist das Signal des unfragmentierten Moleküls lediglich bei den Phenothiazinderivaten **14k** und **l** die höchste relative Intensität auf. In diesem Fall wird bei Verlust der Esterfunktionalität auch die *n*-Hexylgruppe abgespalten. In allen anderen Fällen liegt

überwiegend eines der beiden Fragmente vor. Bei den Systemen mit Methoxy-Substituenten **14d** und **f** sowie mit kondensierten Aromaten wird überwiegend die gesamte Esterfunktionalität abgespalten, bei den restlichen Derivaten überwiegt das Signal für das Fragment nach Abspaltung der Ethoxygruppe.

5.9.4 Photophysikalische Eigenschaften von Phenothiazinylpropionsäureethylestern

10*H*-Phenothiazin ist ein elektronenreicher,^[113] dreigliedriger Heterocyclus, bestehend aus einem Thiazinring und zwei anellierten Phenylringen.^[114] Aufgrund der sp^3 -Hybridisierung der Heteroatome im Ring liegt es gewinkelt in einer sogenannten „Schmetterlingsstruktur“ vor,^[115] wodurch das System keinen antiaromatischen Charakter aufweist. Der Substituent am Stickstoff kann dabei entweder in einer sogenannten *H-extra* oder *H-intra*-Konfiguration vorliegen, je nachdem, ob er axial über der Struktur oder zwischen den beiden Benzolringen steht (Abb. 5-33). Im Fall des unsubstituierten 10*H*-Phenothiazins ist dabei die *intra*-Konfiguration energetisch bevorzugt, durch Einführung von Substituenten am Stickstoff wird das Gleichgewicht aus sterischen Gründen vermutlich zur *H-extra*-Konfiguration hin verschoben.^[116]

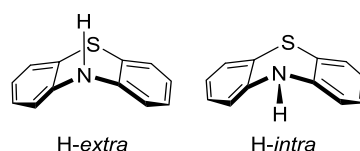
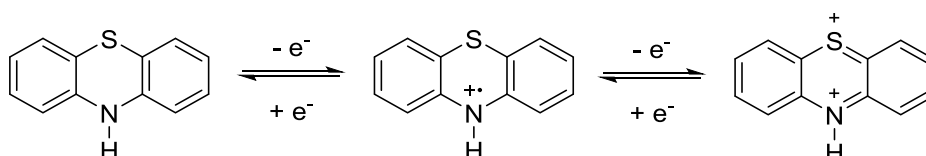


Abb. 5-33. Mögliche Konfigurationen der Schmetterlingsstruktur von 10*H*-Phenothiazin.

Phenothiazin zeigt zwei reversible Einelektronen-Oxidationsschritte.^[117] Dabei kommt es zunächst zur Ausbildung eines Radikalkations am Stickstoffatom,^[118] was mittels Photoelektronenspektroskopie nachgewiesen wurde.^[119] Dies geht einher mit einer Planarisierung des Systems,^[120] wodurch das Radikalkation außergewöhnlich stabil ist.^[121] Bei weiterer Oxidation ist die zweite positive Ladung am Schwefelatom lokalisiert (Schema 5-17).^[119]



Schema 5-17. Reversible zweistufige Oxidation von 10*H*-Phenothiazin.

Die photophysikalischen und elektrochemischen Eigenschaften lassen sich außerdem durch die Wahl geeigneter Substituenten leicht beeinflussen und einstellen,^[122] was Phenothiazinderivate zu vielversprechenden Kandidaten auf dem Bereich der molekularen Elektronik macht. So konnten beispielsweise von Tim Meyer farbstoffsensibilisierte Solarzellen auf Basis von Phenothiazin-Merocyaninen entwickelt werden.^[123]

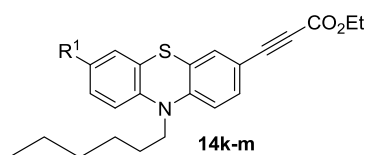
Die im Rahmen dieser Arbeit mit der etablierten Kupplung von Aryliodiden **1** und Ethylpropiolat (**13**) dargestellten Phenothiazinylpropioisäureethylester **14k–m** sind gelb und zeigen augenscheinlich deutliche Fluoreszenz in Lösung (Abb. 5-34).



Abb. 5-34. Fluoreszenz von **14k–m** (von links nach rechts, aufgenommen in DCM, $\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$).

Um diese interessanten photophysikalischen Eigenschaften zu quantifizieren, wurden zunächst die Absorptions- und Emissionseigenschaften aller drei Derivate in Dichlormethan bestimmt (Tabelle 5-25).

Tabelle 5-25. Ausgewählte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsdaten der Phenothiazinylpropioisäureethylester **14k–m**.



Verbindung	R ¹	$\lambda_{\text{max,Abs}}^{\text{a}}$ [nm] (ϵ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$])	$\lambda_{\text{max,Em}}^{\text{b}}$ [nm] (Φ_{F}) ^c	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]
14k	H	240 (20400), 274 (28100), 371 (9000)	526 (0.50)	7900
14l	Br	244 (18000), 275 (30300), 337 (7800), 366 (7900)	515 (0.61)	7500
14m	Ethylpropioyl	235 (23487), 291 (48501), 391 (12911)	514 (0.66)	6100

^aAufgenommen in DCM, $T = 293 \text{ K}$, $c(\mathbf{14}) = 10^{-5} \text{ M}$. ^bAufgenommen in DCM, $T = 293 \text{ K}$, $c(\mathbf{14}) = 10^{-7} \text{ M}$.
^cFluoreszenzquantenausbeuten relativ zu Coumarin 153 in Ethanol ($\Phi_{\text{F}} = 0.53$ ^[124]).

Alle Verbindungen zeigen mehrere Absorptionsmaxima, jeweils zwei im UV-Bereich bei 235–244 nm bzw. 274–291 nm, wobei letzteres jeweils die intensivste Absorption zeigt (Abb. 5-35). Das längstwellige Maximum liegt zwischen 366 nm für das bromierte Derivat **14l** und 391 nm für Dipropiolat **14m**. Die bromierte Verbindung **14l** weist ein zusätzliches Maximum bei 337 nm auf. **14m** zeigt an allen drei Maxima den jeweils höchsten Absorptionskoeffizienten mit einem Wert von $48501 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ bei 291 nm.

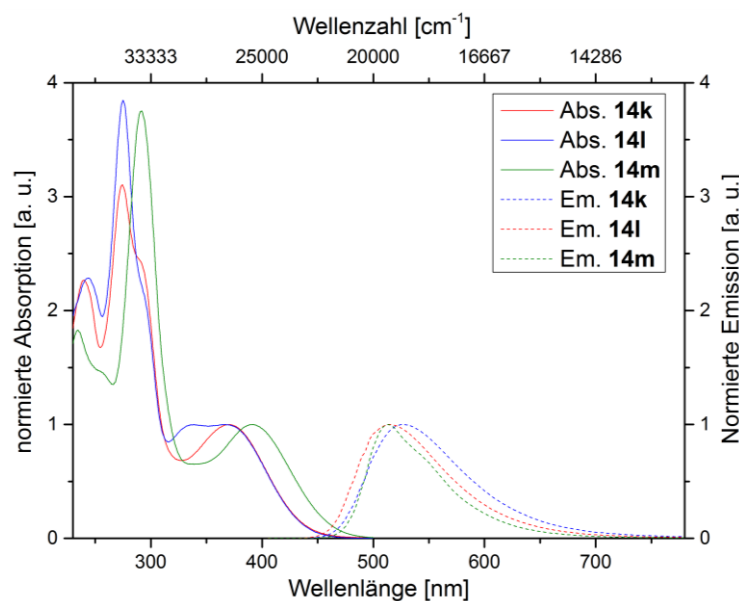


Abb. 5-35. UV/Vis-Absorptions- (durchgezogene Linien) und Emissionspektren (gestrichelte Linien) der Phenothiazylpropionat-ethylester **14k-m**. Aufgenommen in DCM, $T = 293 \text{ K}$.

Die Emissionsmaxima liegen zwischen 514 nm für das Dipropiolat **14m** und 526 nm für Ethyl-3-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propionat (**14k**). Damit zeigen alle drei Verbindungen ungewöhnlich große Stokes-Verschiebungen von $6100\text{--}7900 \text{ cm}^{-1}$, was vermutlich auf den *Push-Pull*-Charakter des Akzeptor-substituierten Phenothiazins zurückzuführen ist. Die Einführung eines schwach elektronenziehenden Bromsubstituenten (**14k**) oder eines zweiten Propionat-ethylesters in Position 7 schwächt diesen Effekt ab, so dass die Stokes-Verschiebung sich auf 7500 bzw. 6100 cm^{-1} verringert. Bei den Fluoreszenzquantenausbeuten zeigt sich ein umgekehrter Effekt. Diese erhöht sich von 50 % für Ethyl-3-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propionat (**14k**) auf 61 % für das Bromid **14l** und 66 % für das Dipropiolat **14m**.

5.9.5 Solvatochromie

Augenscheinlich lässt sich erkennen, dass die Fluoreszenz der dargestellten

Phenothiazinylpropionsäureethylester **14k–m** abhängig von der Solvenspolarität ist (siehe Kapitel 5.7.5). Dieses Phänomen wurde beispielhaft für Ethyl-3-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propionat (**14k**) untersucht (Abb. 5-36).

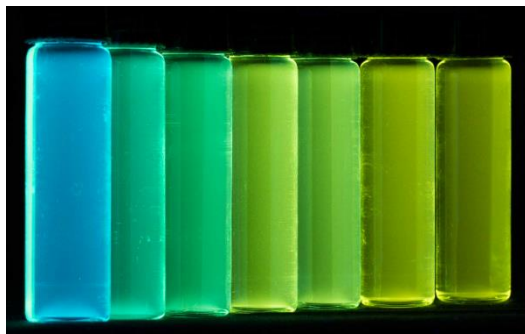


Abb. 5-36. Fluoreszenz von **14k** mit zunehmender Lösungsmittelpolarität (von links nach rechts: Cyclohexan, Toluol, Ethylacetat, Dichlormethan, Aceton, *N,N*-Dimethylformamid, Acetonitril; $\lambda_{exc} = 365$ nm).

Bei größerer Polarität des Lösungsmittels kommt es zu einer Rotverschiebung der Emission, es handelt sich demzufolge um eine positive Emissionssolvatochromie (Abb. 5-36). Zur Quantifizierung wurde das Absorptions- sowie Emissionsspektrum in den verwendeten Lösungsmitteln aufgenommen (Abb. 5-37).

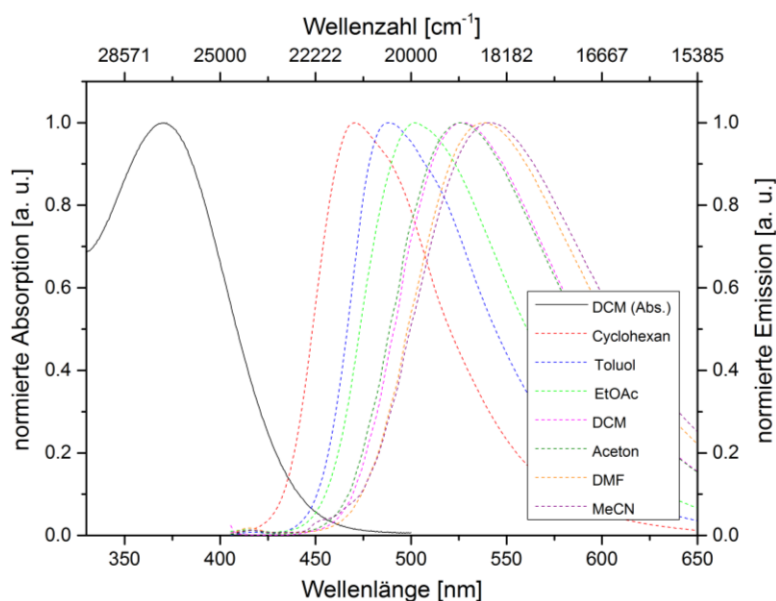
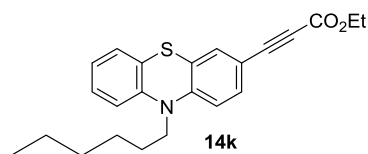


Abb. 5-37. UV/Vis-Absorption in Dichlormethan (durchgezogene Linie) und Emission in sieben Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (gestrichelte Linien) von **14k** ($T = 293$ K).

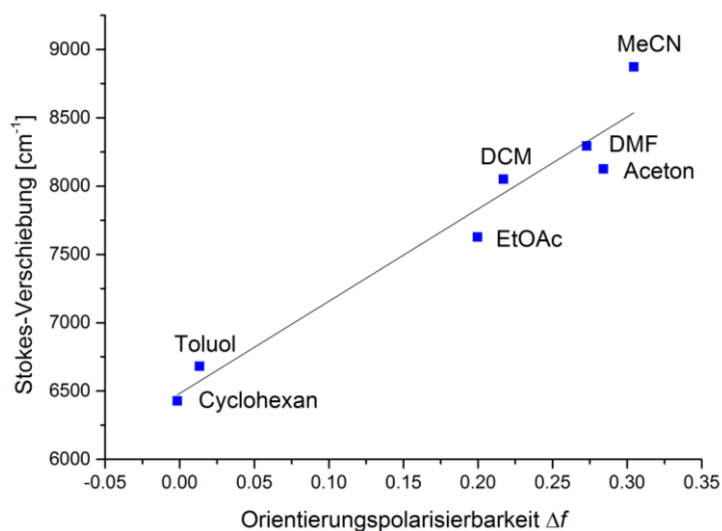
Die Absorptions- und Emissionseigenschaften von **14k** in den verschiedenen Lösungsmitteln sind in Tabelle 5-26 zusammengefasst.

Tabelle 5-26. UV/Vis-Absorptions- und Emissionseigenschaften von Ethyl-3-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propiolat (**14k**) in sieben Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität.

Lösungsmittel	$\lambda_{\max, \text{Abs}}^{\text{a}}$ [nm]	$\lambda_{\max, \text{Em}}^{\text{b}}$ [nm]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]
Cyclohexan	358	465	6400
Toluol	368	488	6700
EtOAc	363	502	7600
DCM	371	526	7900
Aceton	369	527	8200
DMF	372	539	8300
MeCN	366	542	8900

^aAufgenommen in DCM, $T = 293$ K, $c(\mathbf{10}) = 10^{-5}$ M. ^bAufgenommen in DCM, $T = 293$ K, $c(\mathbf{10}) = 10^{-7}$ M.

Die Änderung des Dipolmoments bei photonischer Anregung wurde mithilfe eines Lippert-Plots bestimmt (Abb. 5-38). Die Berechnung der Orientierungspolarisierbarkeiten ist in Kapitel 5.7.5 (Gleichung 1) beschrieben.

**Abb. 5-38.** Lippert-Plot für Verbindung **14k** ($n = 7$, $r^2 = 0.95$).

Aus der Lippert-Mataga-Gleichung (Kapitel 5.7.5, Gleichung 2) lässt sich nun die Änderung des Dipolmoments bestimmen. Der Onsager-Radius wurde dabei mithilfe einer DFT-Optimierung (B3LYP 6-31G*) der Geometrie des Grundzustands von **14k** und einer

darauffolgenden Berechnung des Molekylvolumens in der Gasphase abgeschätzt (siehe Kapitel 5.7.6), wobei für die Strukturoptimierung die Anzahl der Freiheitsgrade durch eine Trunkierung der *N*-Hexylkette zu einem *N*-Ethylrest reduziert wurde. Mit einem Wert von 5.6 Å ergibt sich ein $\Delta\mu$ von 11 D.

5.9.6 Elektrochemische Eigenschaften

Die Oxidationspotentiale der Phenothiazinylarylpropionsäureethylester **14k–m** wurden mittels Cyclovoltammetrie bestimmt. Diese Messmethode ist ein wichtiges Instrument zur Charakterisierung von organischen und anorganischen Redoxsystemen. Der Hintergrund sowie Aufbau und Durchführung eines Experiments sind in der Literatur beschrieben.^[125]

In den Cyclovoltammogrammen von **14k–m** ist jeweils deutlich eine reversible Einelektronenoxidation zu beobachten. Abb. 5-39 zeigt beispielhaft den Kurvenverlauf für Ethyl-3-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propiolat (**14k**).

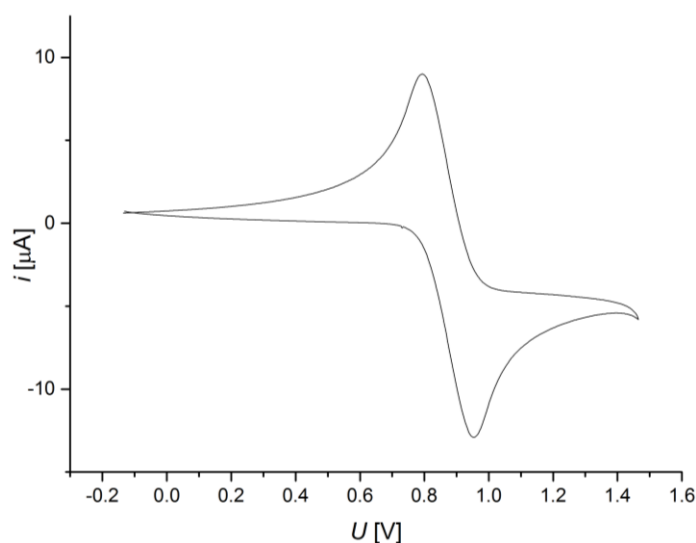
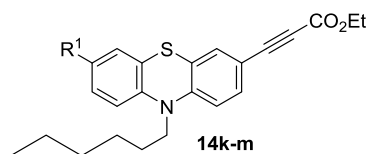


Abb. 5-39. Cyclovoltammogramm von Ethyl-3-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propiolat (**14k**).

Die ermittelten Oxidationspotentiale der verschiedenen Verbindungen sind in Tabelle 5-27 zusammengefasst.

Tabelle 5-27. Cyclovoltammetrisch bestimmte Oxidationspotentiale der Phenothiazinylpropionsäureethylester **14k–m**.

Verbindung	R ¹	E ₀ ^{0/+1} [V] ^a
14k	H	0.88
14l	Br	0.82
14m	Ethylpropionyl	0.86

^aAufgenommen in DCM, $T = 293$ K, 0.1 M Elektrolyt [Bu₄N][PF₆], Pt-Arbeitsselektrode, Pt-Gegenelektrode, Ag/AgCl-Referenzelektrode.

Das Oxidationspotential der in Position 7 unsubstituierten Verbindung **14k** beträgt 0.88 V und ist damit höher als das literaturbekanntere Arylethynylphenothiazine.^[126] Dies erklärt sich durch den elektronenziehenden Einfluss der Esterfunktionalität, wodurch die Elektronendichte des Phenothiazins verringert wird. Die Einführung eines zweiten Propionsäureesters hat kaum Einfluss auf die Lage des Oxidationspotentials (Derivat **14m**), während ein Bromsubstituent in Position 7 zu einer leichten Verringerung auf 0.82 V führt. Eine zweite Oxidation war innerhalb des Messfensters bei keiner Verbindung zu beobachten.

5.9.7 Fazit und Ausblick

Es konnte eine universelle Synthese von Arylpropionsäureethylestern **14** mittels Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden **1** mit Ethylpropionat (**13**) etabliert werden. Die entscheidende Ausbeutesteigerung wurde dabei durch langsame Zugabe des Ethylpropionats (**13**) mithilfe einer Spritzenpumpe erreicht. Auf diesem Wege wurde eine Substanzbibliothek mit vierzehn Beispielen in fast durchgängig exzellenten Ausbeuten synthetisiert, wobei eine Vielfalt an elektronenreichen, elektronenarmen, sterisch anspruchsvollen sowie heterocyclischen Aryliodiden eingesetzt werden konnte.

Unter Anderem wurden so drei Phenothiazinylpropionsäureethylester **14k–m** dargestellt und auf ihre photophysikalischen und elektrochemischen Eigenschaften hin untersucht. Alle drei Derivate zeigen deutliche Fluoreszenz in Lösung mit großen Stokes-Verschiebungen von bis zu 8100 cm⁻¹ und Fluoreszenzquantenausbeuten von bis zu 66 %. Am Beispiel von Ethyl-3-

(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propiolat (**14k**) wurde der Einfluss der Lösungsmittelpolarität auf Absorption und Emission untersucht, wobei sich eine ausgeprägte positive Emissionsolvatochromie zeigte. Mithilfe eines Lippert-Plots wurde diese quantifiziert, wobei sich eine Änderung des Dipolmoments vom Grund- in den angeregten Zustand von 11 D ergab. Durch von Cyclovoltammetrie wurde außerdem nachgewiesen, dass alle drei Phenothiazinylpropiolate **14k–m** jeweils eine reversible Einelektronenoxidation mit Oxidationspotentialen zwischen 0.82 und 0.88 V aufweisen.

Für weitere Funktionalisierungen bietet sich Ethyl-3-(7-brom-10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propiolat (**14l**) an. Über die Brom-Funktionalität können sowohl elektronenschiebende und -ziehende Gruppen direkt am Phenothiazingerüst als auch verschiedene Arylsubstituenten über eine Suzuki-Kupplung mit Arylboronsäuren eingeführt werden. Durch den Aufbau einer Substanzbibliothek kann der Einfluss des Substituenten in Position 7 systematisch untersucht werden. Weiteren Aufschluss könnte eine ausführliche quantenchemische Betrachtung der Phenothiazinylpropiolensäureethylester **14** mittels zeitaufgelöster DFT-Rechnungen geben.

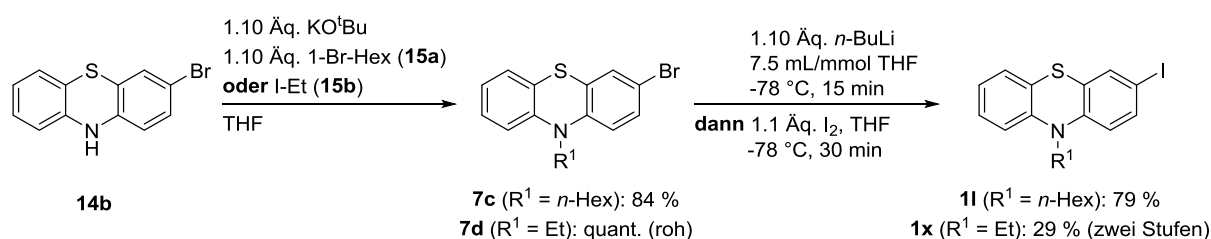
5.10 Synthese von Arylethynylphenothiazinen für die Oberflächenmodifikation

Zu den allgemeinen Eigenschaften von Phenothiazinderivaten siehe Kapitel 5.9.4.

Im Rahmen einer Kooperation mit Andreas Erbe und Julian Rechmann vom MPI für Eisenforschung in Düsseldorf sollten Arylethynylphenothiazinderivate mit einer Kopfgruppe zur Anbringung auf verschiedenen Metalloberflächen^[127] dargestellt werden. Dabei sollte, wenn möglich, die etablierte, sequentiell palladiumkatalysierte Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung von Diarylalkinen (Kapitel 5.6) zum Einsatz kommen.

5.10.1 Durchgeführte Synthesen

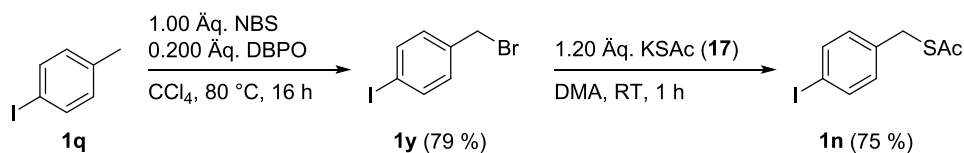
Die benötigten 10-Alkyl-3-iod-10*H*-phenothiazinderivate **1l** und **x** wurden durch Alkylierung von 3-Bromphenothiazin (**7b**)^[122a] und darauffolgende Iodierung mittels Brom-Lithium-Austausch und Abfangen der Organolithiumspezies mit elementarem Iod synthetisiert.^[128] Im Fall der hexylierten Verbindung **1l** wurde das entsprechende Bromid **7c** gereinigt und in 84 % Ausbeute isoliert. Die iodierte Verbindung **1l** konnte anschließend in 79 % Ausbeute gewonnen werden. Bei der Synthese von *N*-Ethylderivat **1x** wurde das entsprechende Bromid **7d** nach wässriger Aufarbeitung und Kontrolle mittels ¹H-NMR-Spektroskopie ohne Reinigung direkt weiter umgesetzt (Schema 5-18). Die Gesamtausbeute für **1x** über zwei Stufen betrug dabei 29 %, wobei erhebliche Ausbeuteverluste durch die aufwendige Reinigung von **1x** bedingt sind, um bei der Iodierung als Nebenprodukt entstehendes unsubstituiertes 10-Hexyl-10*H*-phenothiazin abzutrennen.



Schema 5-18. Synthese von 10-Alkyl-3-iod-10*H*-phenothiazinen **1l** und **x**.

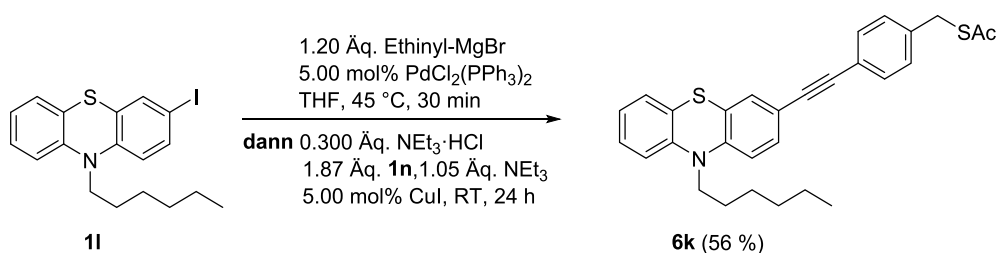
Für die Anbringung auf Goldoberflächen sollten in Anlehnung an Arbeiten von Christa Barkschat, geb. Krämer^[126, 129] und Dominik Urselmann^[130] Arylethynylphenothiazine mit einer Thioacetat-Kopfgruppe und einer zusätzlichen Methyleneneinheit zwischen Kopfgruppe und Arylethynylphenothiazin-Einheit dargestellt werden. Dafür wurde zunächst das

entsprechende Aryliodid **1n** hergestellt. Um die entsprechende Brommethyl-Verbindung **1y** zu erhalten, wurde 4-Iodtoluol (**1q**) einer radikalischen Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid unterzogen. Nukleophile Substitution mit Kaliumthioacetat (**17**) ergab *S*-(4-Iodbenzyl)-ethanthioat (**1n**) in guter Ausbeute (Schema 5-19).



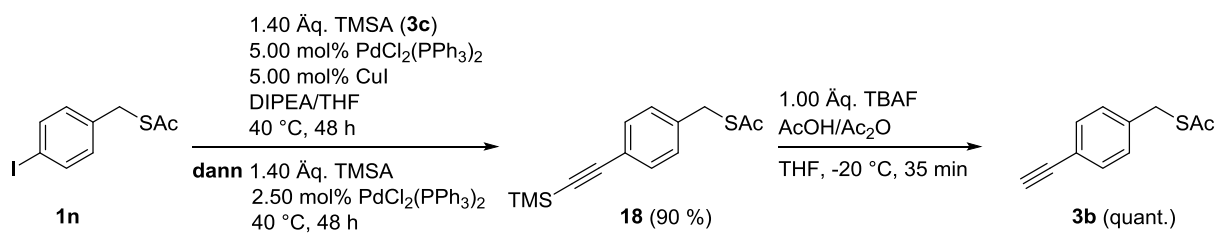
Schema 5-19. Synthese von *S*-(4-Iodbenzyl)ethanthioat (**1n**).

Dieses konnte nun direkt für die Synthese von *S*-(4-((10-Hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)ethinyl)benzyl)ethanthioat (**6k**) mittels Kumada-Sonogashira-Sequenz (Kapitel 5.6) eingesetzt werden (Schema 5-20). Aufgrund der möglichen Zersetzung von **1n** wurde dieses in knapp zweifachem Überschuss zugegeben und die Reaktionszeit auf 24 h verlängert. Auf diese Weise konnte **6k** in 56 % Ausbeute isoliert werden.



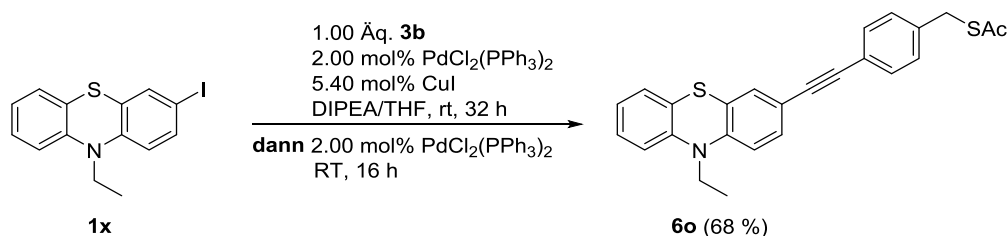
Schema 5-20. Dreikomponentensynthese von *S*-(4-((10-Hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)ethinyl)benzyl)ethanthioat (**6k**).

Die analoge Dreikomponentensynthese der entsprechenden *N*-Ethylverbindung **6o** zeigte zwar Umsatz zum gewünschten Produkt, jedoch konnte dies aufgrund von zu vielen Nebenprodukten und der durch den Ethyl-Substituenten schlechten Löslichkeit von **6o** nicht sauber isoliert werden. Alternativ wurde *S*-(4-Iodbenzyl)ethanthioat (**1n**) durch Sonogashira-Kupplung mit TMSA (**3c**) und Entschützung des TMS-geschützten Alkins **18** mit Tetrabutylammoniumfluorid zum entsprechenden terminalen Alkin **3b** umgesetzt (Schema 5-21). Bei der Sonogashira-Kupplung wurden nach 48 h Reaktionszeit weiterer Palladiumkatalysator sowie TMSA zugegeben, da eine dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle noch signifikante Mengen an nicht umgesetztem Edukt zeigte.



Schema 5-21. Synthese von 5-(4-Ethynylbenzyl)ethanthioat (**3b**).

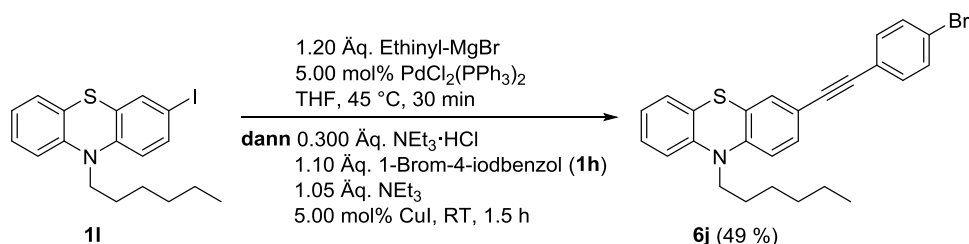
Das so gewonnene terminale Alkin **3b** konnte nun in einer Sonogashira-Kupplung mit 3-Iod-10-hexyl-10*H*-phenothiazin (**1l**) eingesetzt werden. Auch in diesem Schritt waren nach 32 h Reaktionszeit noch signifikante Mengen an nicht umgesetztem Edukt mittels DC-Kontrolle detektierbar, so dass weiterer Palladiumkatalysator zugegeben und die Reaktion weitere 16 h lang fortgesetzt wurde (Schema 5-22).



Schema 5-22. Synthese von 5-(4-((10-Ethyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)ethynyl)benzyl)ethanthioat (**6o**).

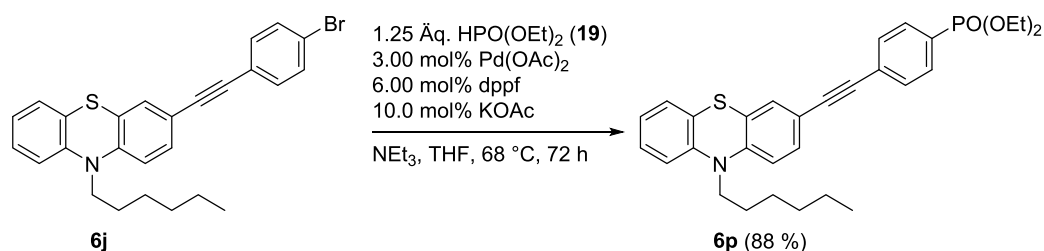
Das gewünschte Produkt **6o** konnte auf diese Weise nach säulenchromatographischer Reinigung in 68 % Ausbeute isoliert werden.

Des Weiteren wurde **1l** mittels der etablierten Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung von Diarylalkinen (Kapitel 5.6) in einer Dreikomponentenreaktion zu 3-((4-Bromphenyl)ethynyl)-10-hexyl-10*H*-phenothiazin (**6j**) umgesetzt, welches als Ausgangspunkt für die Einführung verschiedener Kopfgruppen dienen kann (Schema 5-23).



Schema 5-23. Dreikomponentensynthese von 3-((4-Bromphenyl)ethynyl)-10-hexyl-10*H*-phenothiazin (**6j**) mittels Kumada-Sonogashira-Sequenz.

Für die Anbringung auf oxidbedeckten Eisen- und Zinkoberflächen wurde das entsprechende Phosphonat **6p** mittels palladiumkatalysierter Kupplung mit Triethylphosphit (**19**) dargestellt (Schema 5-24).^[131]

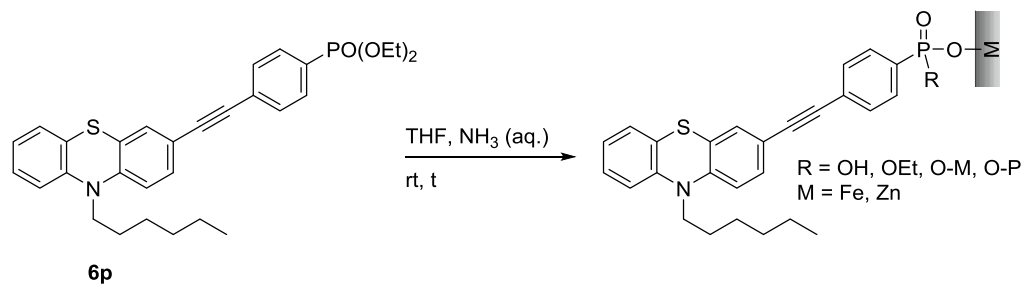


Schema 5-24. Synthese von Diethyl(4-((10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)ethynyl)phenyl)phosphonat (**6p**).

Das gewünschte Produkt konnte unter diesen Bedingungen in 88 % Ausbeute isoliert werden.

5.10.2 Ergebnisse

Die Anbringung an Metalloberflächen und Charakterisierung mittels IR- und XPS-Spektroskopie, Massenspektrometrie, Kontaktwinkelmessung sowie Ellipsometrie wurden von Julian Rechmann am MPI für Eisenforschung im Arbeitskreis von Andreas Erbe durchgeführt. Zunächst wurde dabei Diethyl(4-((10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)ethynyl)phenyl)phosphonat (**6p**) an oxidbedeckte Eisen- und Zinkoberflächen angebracht (Schema 5-25). Dabei übernimmt das redoxaktive Phenothiazin die Funktion des natürlichen Oxids und bildet somit eine Schutzschicht, um das weitere Vordringen der Oxidation in das Innere des Metalls zu verhindern, was von Interesse für eine Anwendung als Korrosionsschutz ist.



Schema 5-25. Anbringung von **6p** an Metalloberflächen.

Die Charakterisierung ergab, dass **6p** sowohl im Fall von Eisen- als auch von Zinkoberflächen stabile Monoschichten bildet. An Eisenoberflächen erfolgt die Adsorption dabei über eine verbrückende bidentate Bindung der Phosphonat-Kopfgruppe, an Zinkoberflächen über eine monodentate Bindung. Bei beiden Metallen weisen XPS-Messungen darauf hin, dass vermutlich nicht die native Form des Phenothiazins auf der Oberfläche vorliegt, sondern das entsprechende S-Oxid.^[72]

5.10.3 Fazit und Ausblick

Diethyl(4-((10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)ethynyl)phenyl)phosphonat (**6p**) konnte unter Verwendung der sequentiell palladiumkatalysierten Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung von Diarylalkinen (Kapitel 5.6) und anschließende Phosphonylierung erfolgreich dargestellt werden. Im Rahmen der Masterarbeit von Julian Rechmann wurde die Verbindung anschließend auf oxidbedeckte Eisen- und Zinkoberflächen angebracht, wobei sich stabile Monoschichten bildeten. Dies macht **6p** zu einem vielversprechenden Kandidaten für den Einsatz im Korrosionsschutz.

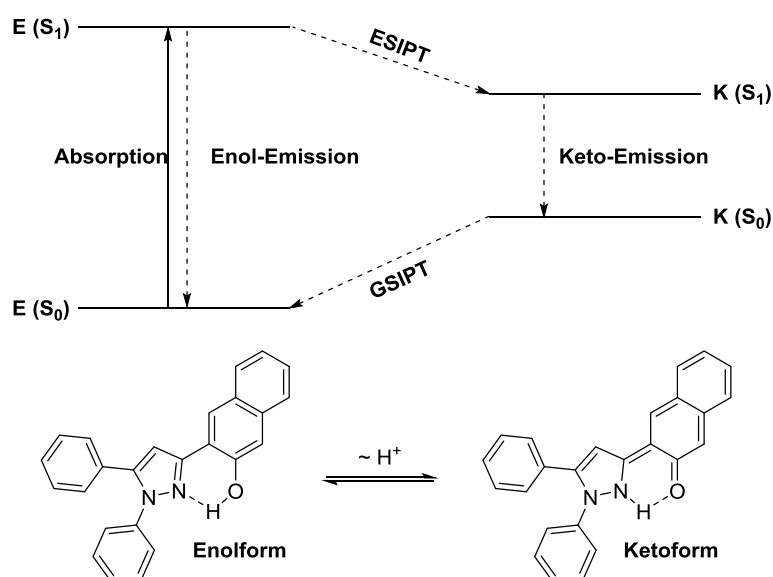
Des Weiteren wurden die Thiacetat-substituierten Derivate **6k** und **o** synthetisiert. Im Fall der *N*-Hexyl-substituierten Verbindung **6k** kam dabei ebenfalls die Kumada-Sonogashira-Sequenz zum Einsatz, während *N*-Ethyl-Derivat **6o** aufgrund der schlechten Löslichkeit stufenweise hergestellt wurde. Die Anbringung und Charakterisierung von **6k** und **o** an Goldoberflächen wird derzeit von Julian Rechmann untersucht.

6. Anhang

6.1 Synthese von 3-(1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol als potentieller ESIPT-Chromophor

Bei einem Protonentransfer im angeregten Zustand (ESIPT) handelt es sich um einen photochemischen Prozess, bei dem ein Chromophor eine Tautomerisierung durchläuft, wodurch es zu einer Änderung der elektronischen Struktur kommt. Zuerst beschrieben wurde ESIPT im Jahr 1955 von Albert Weller am Beispiel der Salicylsäure.^[132]

Im Rahmen dieser Arbeit sollte 3-(1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**) als potentieller ESIPT-Farbstoff dargestellt und photophysikalisch charakterisiert werden. Schema 6-1 zeigt den möglichen ESIPT von **10u**.^[133]



Schema 6-1. Möglicher ESIPT von 3-(1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**).

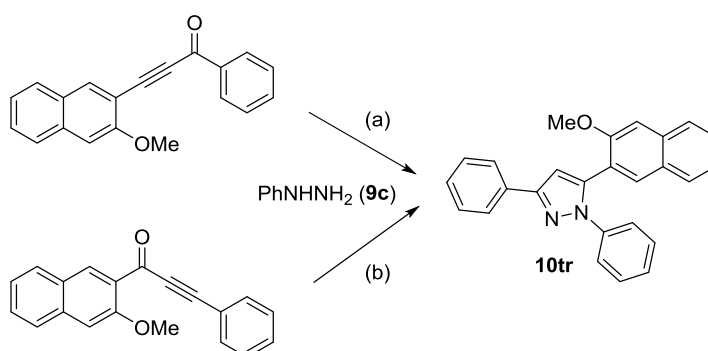
Im Grundzustand liegt der Chromophor in der Enol-Form vor, wobei aufgrund der räumlichen Nähe eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxyfunktionalität und dem unsubstituierten Pyrazol-Stickstoffatom besteht. Nach photonischer Anregung kann es dadurch leicht zu einer Tautomerisierung zur entsprechenden Keto-Form kommen, wodurch Energie verloren geht, so dass der angeregte Zustand der Keto-Form energetisch tiefer liegt. Die Emission kann sowohl aus der Keto- als auch aus der Enolform erfolgen. Dies führt einerseits zu großen Stokes-Verschiebungen und bietet andererseits die Möglichkeit einer dualen Fluoreszenz. Die Enolform wird anschließend durch einen Protonentransfer im

Grundzustand (GSIPT) wiederhergestellt.

ESIPT-Chromophore werden aufgrund ihrer interessanten photophysikalischen Eigenschaften seit ihrer Entdeckung in der Mitte des vorigen Jahrhunderts ausführlich untersucht.^[134] Im letzten Jahrzehnt boten sich vielerlei neue Anwendungen, wie beispielsweise die Erzeugung von Weißlicht durch duale Fluoreszenz eines einzelnen Fluorophors oder die geschickte Verknüpfung mehrerer Fluorophore^[135] oder der Einsatz von ESIPT-Verbindungen als Festkörperemitter.^[133] Dadurch eröffnen sich vielfältige Einsatzmöglichkeiten als molekulare Sonden, lumineszente Materialien oder molekulare Schalter.^[135] Der Einsatz von *ortho*-arylsubstituierten Pyrazolen für ESIPT wurde bereits zu Beginn der 1990er Jahre erstmalig publiziert.^[78]

6.1.1 Retrosynthetische Analyse

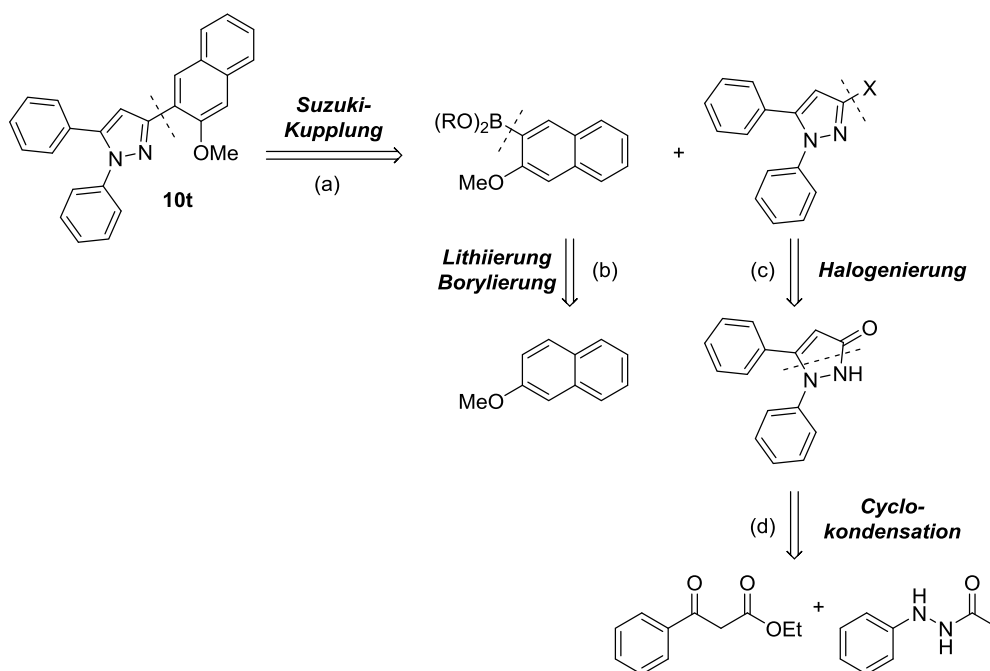
Zunächst wurde bereits im Rahmen der Arbeiten von Rahime Cinar die Synthese von 3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazol (**10t**) aus dem entsprechenden Alkinonderivat und Phenylhydrazin (**9c**) untersucht. Dabei wurde jedoch unabhängig vom eingesetzten regioisomeren Alkinonderivat stets das nicht erwünschte Regioisomer 5-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol (**10tr**) im großen Überschuss erhalten (Schema 6-2). Diese Regiokonvergenz lässt sich durch den sterischen Anspruch des *ortho*-Methoxysubstituenten am Alkinon erklären. Der erste Angriff des im Fall von Arylhydrazinen nukleophileren endständigen Stickstoffatoms kann sowohl an der Dreifachbindung des Michael-Systems wie auch an der Carbonylgruppe erfolgen. Bei sterisch nicht anspruchsvollen Substraten ist der Angriff an der Dreifachbindung bevorzugt (siehe Kapitel 5.7).



Schema 6-2. Regiokonvergenz bei der Synthese von 5-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol (**10tr**).

Durch den sterischen Anspruch des *ortho*-Methoxysubstituenten am Naphthalin wird jedoch dieser Effekt in Fall (a) aufgehoben und der erste Angriff des endständigen Stickstoffatoms von **9c** erfolgt überwiegend an der Carbonylfunktionalität des Alkinons. In Fall (b) hingegen ist der Angriff an der Dreifachbindung nicht gehindert, so dass in beiden Fällen **10tr** als Hauptprodukt entsteht.

Um diesen Effekt zu umgehen, wurde eine alternative Syntheseroute entwickelt. Um die Regioselektivitätsprobleme zu umgehen, wurde dabei ein retrosynthetischer Schnitt zwischen dem Pyrazolkörper und dem 2-Methoxynaphthalinsubstituenten gewählt.

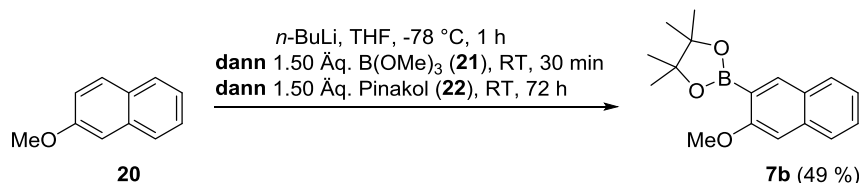


Schema 6-3. Retrosynthetische Analyse von von 3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1H-pyrazol (**10t**).

Mit einer Suzuki-Kupplung als gewünschter Verknüpfungsmethode (Schema 6-3a) ergeben sich als Synthons die entsprechende (3-Methoxynaphthalin-2-yl)boronsäure oder ein entsprechender Ester sowie ein 1,5-Diphenyl-1H-pyrazol, welches in Position 3 ein Halogenid oder Analogon trägt. Die bzw. der (3-Methoxynaphthalin-2-yl)boronsäure(ester) kann mittels direkter Lithiierung und Abfangen mit einem Bor-Elektrophil regioselektiv aus 2-Methoxynaphthalin gewonnen werden (Schema 6-3b). Das in Position 3 halogenierte 1,5-Diphenyl-1H-pyrazol kann auf das entsprechende Pyrazolon zurückgeführt werden (Schema 6-3c), welches wiederum über eine Cyclokondensation von Benzoylessigsäureethylester mit *N*-Acetyl-*N'*-phenylhydrazin zugänglich ist (Schema 6-3d).

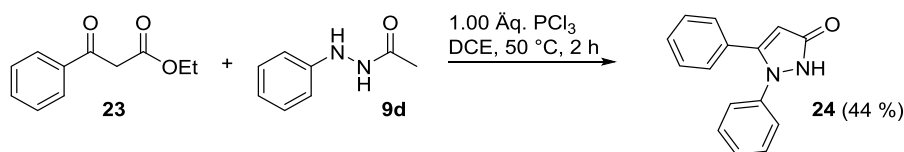
6.1.2 Durchgeführte Synthesen

2-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**7b**) wurde durch direkte Lithiierung von 2-Methoxynaphthalin (**20**), Abfangen mit Trimethylborat (**21**) und nukleophile Substitution mit Pinakol (**22**) in 49 % Ausbeute gewonnen (Schema 6-4).



Schema 6-4. Synthese von 2-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**7b**).

Für die Synthese des Pyrazolkörpers wurde zunächst Benzoylessigsäureethylester (**23**) in einer Cyclokondensationsreaktion mit *N*-Acetylphenylhydrazin (**9c**) umgesetzt (Schema 6-5). Das gewünschte 1,5-Diphenyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on (**24**) konnte in 44 % Ausbeute isoliert werden.^[136]



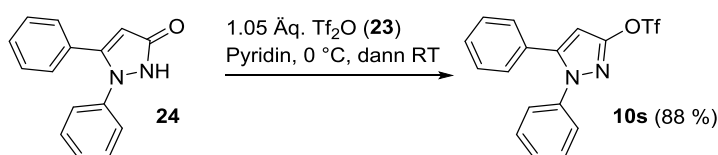
Schema 6-5. Synthese von 1,5-Diphenyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on (**24**).

Zunächst wurden mehrere Versuche unternommen, Verbindung **24** zu chlorieren (Tabelle 6-1). Das gewünschte 3-Chlor-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazol (**22**) konnte jedoch unter keinen der gewählten Bedingungen detektiert werden.

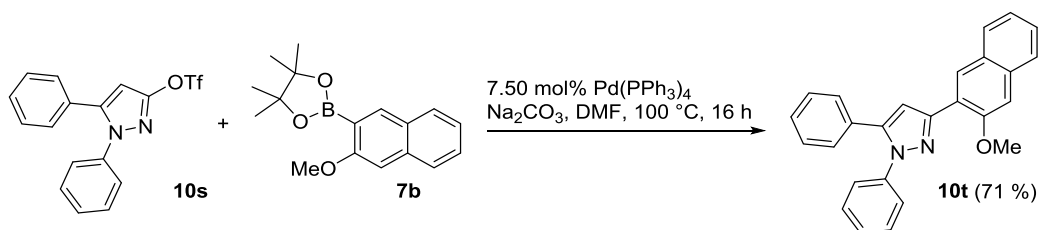
Tabelle 6-1. Versuchte Chlorierung von 1,5-Diphenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (**22**)

Bedingungen	Ergebnis
POCl ₃ , 140 °C, 6 h	Edukt reisoliert
PCl ₅ in Benzol, Rückfluss, 6 h	Edukt reisoliert
PCl ₅ in POCl ₃ , Rückfluss, 2 h, RT, 16 h	Edukt reisoliert
SOCl ₂ , DMF in CHCl ₃ , 0 °C, 3 min, Rückfluss, 3 h	Zersetzung
Chlorsulfonylisocyanat in CHCl ₃ , Rückfluss, 3h	Addition von Sulfonylisocyanat
LDA (Herstellung des Li-Enolats), -78 °C, 2 h, dann Oxalylchlorid, RT, 16 h	Edukt reisoliert
POCl ₃ , DIPEA in Toluol	komplexes Gemisch, kein Produkt detektierbar

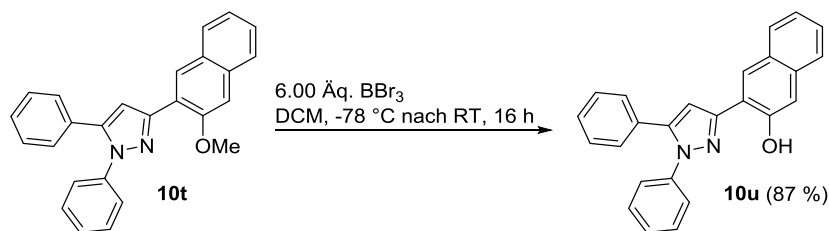
Als Alternative wurde eine Umsetzung von 1,5-Diphenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (**24**) zum entsprechenden 1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yltrifluoromethansulfonat (**10s**) gewählt (Schema 6-6).^[137] Das gewünschte Produkt konnte durch Reaktion mit Trifluoressigsäureanhydrid (**25**) in Pyridin als Lösungsmittel in 88 % Ausbeute isoliert werden.

**Schema 6-6.** Triflierung von 1,5-Diphenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (**22**).

Triflat **10s** wurde nun in einer Suzuki-Kupplung mit 2-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**7b**) umgesetzt (Schema 6-7).^[137]

**Schema 6-7.** Darstellung von 3-(3-Methoxynaphthalen-2-yl)-1,5-diphenyl-1H-pyrazol (**10t**) mittels Suzuki-Kupplung.

Das gewünschte Zielprodukt 3-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**) wurde durch Lewis-Säure-vermittelte Entschützung mit Bortribromid in 87 % Ausbeute gewonnen.



Schema 6-8. Entschützung von 3-(3-Methoxynaphthalen-2-yl)-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazol (**10t**) mit Bortribromid.

Weitere Untersuchungen zur Synthese Pyrazol-basierter ESIPT-Chromophore wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von Daniel Drießen durchgeführt.^[138]

6.1.3 Strukturaufklärung

3-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**) sowie alle synthetisierten Zwischenstufen wurden mittels ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse bzw. hochaufgelöster Massenspektrometrie eindeutig charakterisiert. Das ¹H-NMR-Spektrum wird beispielhaft für das Zielmolekül **10u** erläutert (Abb. 6-1).

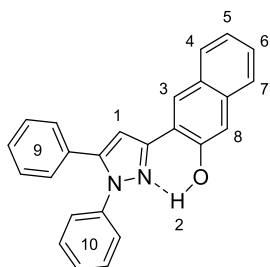


Abb. 6-1. ¹H-NMR-Lokantensatz von 3-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**).

Das Signal des Wasserstoffkerns H¹ am Pyrazolkörper findet sich erwartungsgemäß bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.07 (Abb. 6-2). Ein tieffeldverschobenes Singulett bei δ 8.17 lässt sich dem Naphthylproton H⁸ zuordnen. Das Signal ist aufgrund der Nähe zum elektronegativen Sauerstoffsubstituenten tieffeldverschoben im Vergleich zu dem von Proton H³. Dieses ergibt gemeinsam mit den Naphthylprotonen H⁵ und H⁶ und den Protonen der Phenylringe H⁹ und H¹⁰ ein Multiplett bei δ 7.29–7.46.

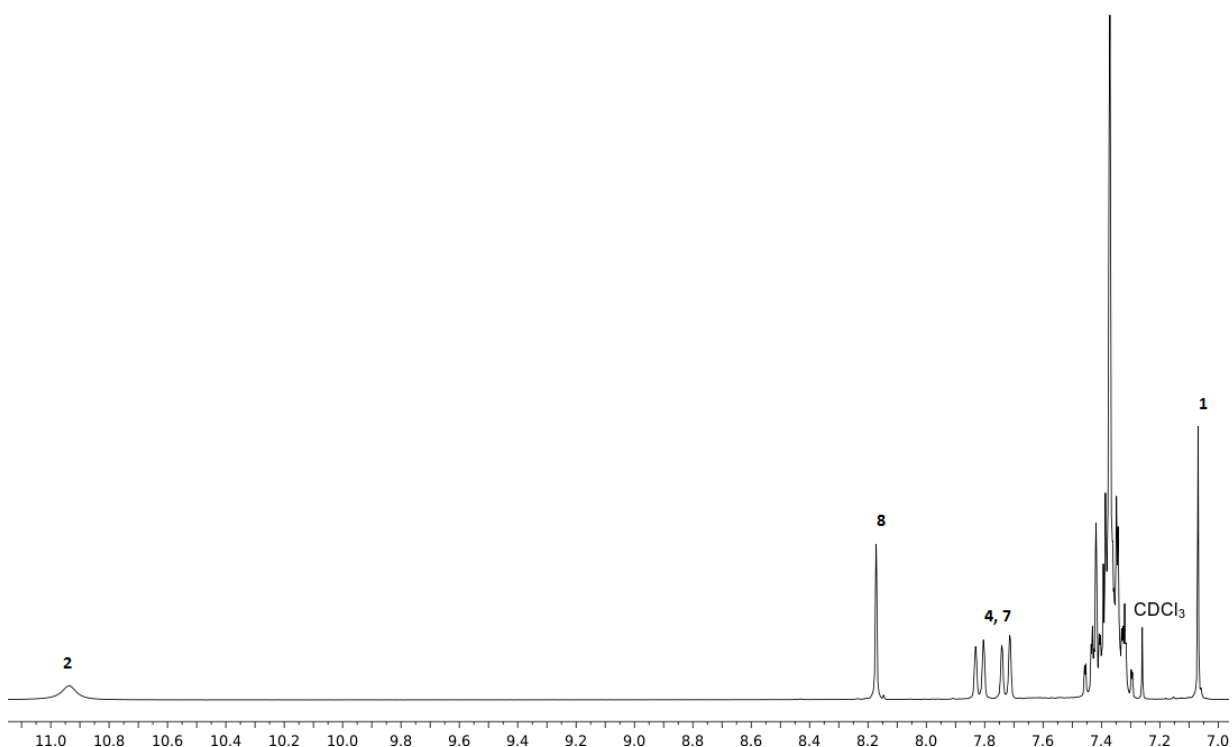


Abb. 6-2. Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**) (aufgenommen in Chloroform-*d* bei 300 MHz, 298 K).

Die Naphthylprotonen H^4 und H^7 ergeben durch Kopplung mit dem Signal von H^5 und H^6 jeweils ein Dublett eines Dubletts mit vicinalen Kopplungskonstanten $^3J_{\text{H}} = 8.2$ bzw. 8.3 Hz und $^4J_{\text{H}}$ -Kopplungskonstanten von jeweils 1.2 Hz. Das Proton H^1 ergibt ein breites Singulett bei einer für eine Hydroxygruppe ungewöhnlich großen chemischen Verschiebung von δ 10.94, was vermutlich durch eine Wasserstoffbrückenbindung zum Stickstoffatom in Position 2 des Pyrazolgerüsts erklärbar ist.

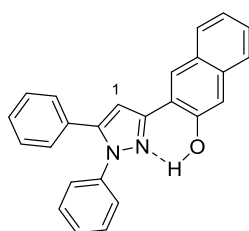


Abb. 6-3. $^{13}\text{C-NMR}$ -Lokantensatz von 3-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**).

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 3-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**) (Abb. 6-3) lässt sich lediglich das Signal für Kohlenstoffkern C^1 am Pyrazolring eindeutig zuordnen. Dieses findet sich bei einer chemischen Verschiebung von δ 105.3. Außerdem sind anhand des 135-DEPT-Spektrums erwartungsgemäß acht Signale von quartären Kohlenstoffkernen sowie zwölf Signale der restlichen tertiären Kohlenstoffkerne identifizierbar (Abb. 6-4).

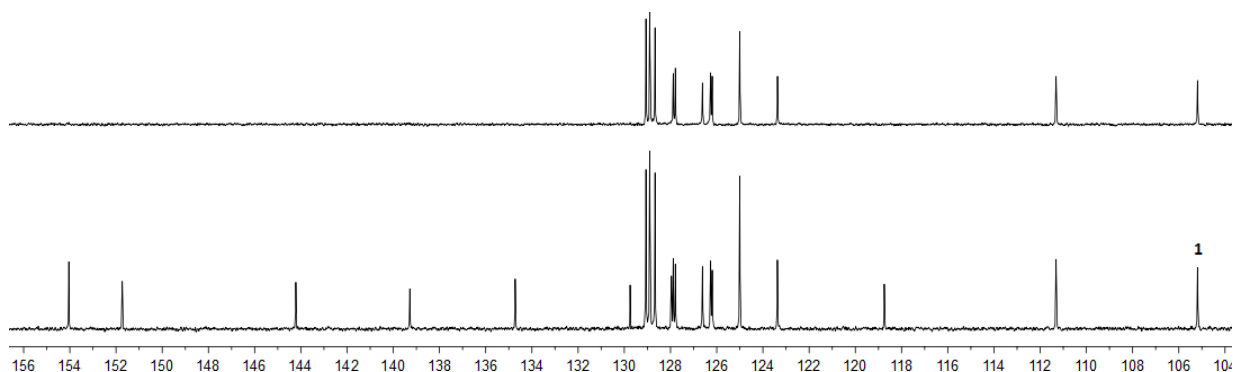


Abb. 6-4. Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum (unten) sowie 135-DEPT-Spektrum (oben) von 3-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**) (aufgenommen in Chloroform-*d* bei 75 MHz, 298 K).

Zur eindeutigen Bestimmung der Regioselektivität wurden außerdem Kristallstrukturen von 3-(3-Methoxynaphthalen-2-yl)-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazol (**10t**) sowie 3-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**) aufgenommen.

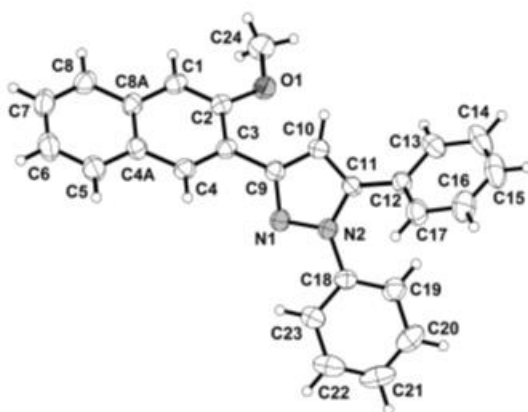


Abb. 6-5. ORTEP-Darstellung von 3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazol (**10t**).

Die Kristallstruktur der Methoxy-geschützten Verbindung zeigt deutlich, dass das gewünschte Regioisomer mit dem *ortho*-Methoxynaphthylsubstituenten in Position 3 des Pyrazolrings erhalten wurde (Abb. 6-5). Der Naphthylring liegt mit einem Winkel von 43.6° verdrillt zum Pyrazolkörper vor, der *ortho*-Methoxysubstituent zeigt dabei weg vom *N*-Phenylsubstituenten, welcher um 35.4° verdrillt vorliegt. Der Phenylsubstituent in Position 5 ist mit 47.2° am stärksten aus der Ebene des Pyrazolkörpers herausgedreht.

In der Kristallstruktur der *ortho*-Hydroxynaphthylverbindung **10u** lässt sich erkennen, dass es durch die Ausprägung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Stickstoff in Position 2 des Pyrazolkerns und der Hydroxygruppe zu einer Planarisierung des Naphthylsubstituenten kommt (Abb. 6-6).

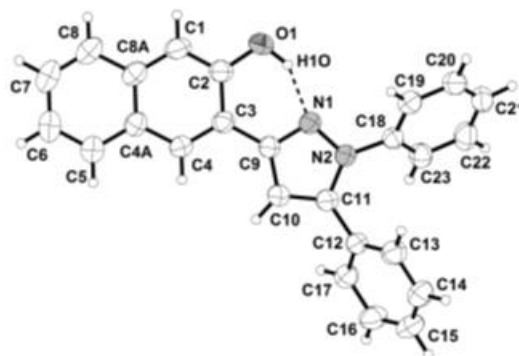


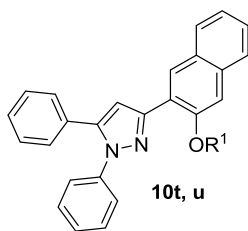
Abb. 6-6. ORTEP-Darstellung von 3-(1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**).

Der Winkel zwischen Pyrazolkörper und Naphthylrest beträgt bei dieser Struktur lediglich 4.1°. Dafür verstärkt sich die Verdrillung des *N*-Phenylrings, der Winkel vergrößert sich verglichen mit **10t** von 35.4 auf 48.5°. Der Winkel zwischen Pyrazolkörper und dem Phenylring in Position 5 bleibt hingegen mit 45.2° fast unverändert.

Insgesamt konnte durch die Kristallstrukturanalyse eindeutig gezeigt werden, dass **10t** und **10u** als das gewünschte Regioisomer dargestellt wurden. Des Weiteren wurde die erwartete Wasserstoffbrückenbindung zwischen der *ortho*-Hydroxygruppe des Naphthylrings und dem Stickstoff in Position 2 des Pyrazolkörpers nachgewiesen.

6.1.4 Photophysikalische Eigenschaften

Die Absorptions- und Emissionseigenschaften von 3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1H-pyrazol (**10t**) sowie 3-(1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**) sind in Tabelle 5-25 zusammengefasst.

Tabelle 6-2. Ausgewählte UV/Vis-Absorptions- und Emissionsdaten der Pyrazole **10t** und **u**.

Verbindun g	R ¹	$\lambda_{\max, \text{Abs}}^{\text{a}}$ [nm] (ϵ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$])	$\lambda_{\max, \text{Em}}^{\text{b}}$ [nm] (Φ_{F}) ^c	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]
10t	Me	257 (53000)	362, 373 (0.75)	11400
10u	H	235 (39600), 263 (59200), 297 (24900), 309 (23500), 342 (3800), 357 (4000)	/	/

^aAufgenommen in DCM, $T = 293$ K, $c(\mathbf{10t}, \mathbf{u}) = 10^{-5}$ M. ^bAufgenommen in DCM, $T = 293$ K, $c(\mathbf{10t}, \mathbf{u}) = 10^{-7}$ M. ^cFluoreszenzquantenausbeuten relativ zu Diphenyloxazol in Cyclohexan ($\Phi_{\text{F}} = 0.94$ ^[86, 139]).

Die Methoxy-geschützte Verbindung **10t** zeigt eine für Pyrazolderivate typische Absorption im UV-Bereich mit einem Absorptionsmaximum bei 257 nm und einem Absorptionskoeffizienten von $53000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Im Kurvenverlauf sind des Weiteren mehrere Schultern im Bereich von 230, 300, sowie 350 nm erkennbar (Abb. 6-7).

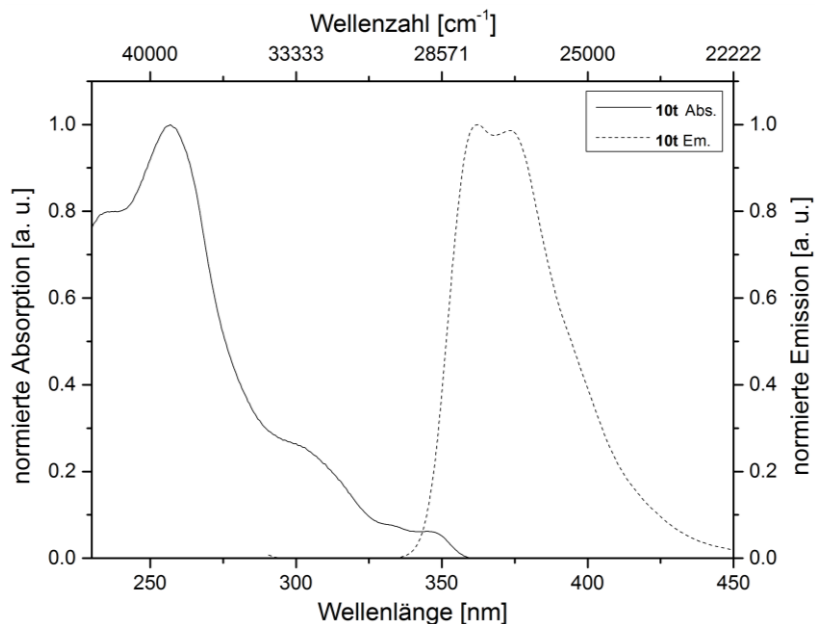


Abb. 6-7. UV/Vis-Absorptions- (durchgezogene Linie) und Emissionsspektrum (gestrichelte Linien) von 3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1H-pyrazol (**10t**). Aufgenommen in DCM, $T = 293$ K.

Das Emissionsspektrum von **10t** in DCM zeigt zwei Maxima bei 363 und 372 nm, welche vermutlich einerseits auf das Pyrazolmotiv und andererseits auf den Naphthylsubstituenten zurückzuführen sind. Die Stokes-Verschiebung ist wie bei vielen Pyrazolderivaten mit

11400 cm^{-1} außergewöhnlich groß (vgl. Kapitel 5.7.4).

Das Absorptionsspektrum der *ortho*-Hydroxynaphthyl-Verbindung **10u** zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf mit dem intensivsten Absorptionsmaximum bei 263 nm und einem Absorptionskoeffizienten von $59200 \text{ m}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Allerdings ist das Spektrum deutlich besser aufgelöst als bei der Methoxy-geschützten Verbindung **10t**, was möglicherweise auf die Rigidisierung der Struktur durch die Ausprägung einer Wasserstoffbrückenbindung zurückzuführen ist (Abb. 6-8).

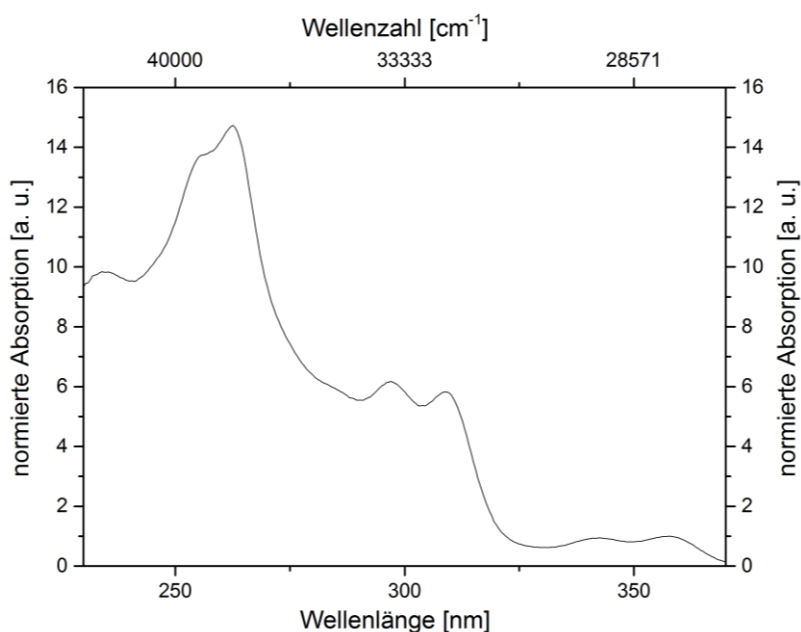


Abb. 6-8. UV/Vis-Absorptionsspektrum von 3-(1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**). Aufgenommen in DCM, $T = 293 \text{ K}$.

Während bei **10t** in den entsprechenden Wellenlängenbereichen lediglich Schultern im Spektrum sichtbar sind, zeigt das Absorptionsspektrum von **10u** insgesamt sechs klar aufgelöste Maxima bei 235, 263, 297, 309, 342 und 357 nm, wobei die beiden längstwelligen nur geringe Absorptionskoeffizienten von ca. 4000 cm^{-1} aufweisen.

Interessanterweise zeigt 3-(1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**) keinerlei detektierbare Emission in Lösung. Vermutlich kommt es aufgrund des ES IPT-Effekts zu einer strahlungslosen Deaktivierung des angeregten Zustands und damit Löschung der Fluoreszenz. Es ist bekannt, dass ES IPT-Verbindungen häufig geringe Fluoreszenzquantenausbeuten von unter 1 % aufweisen.^[135] In Verbindung mit der ausgeprägten Absorption im UV-Bereich macht dies Pyrazol-basierte ES IPT-Chromophore zu interessanten Kandidaten für den Einsatz als UV-Stabilisatoren.^[78]

Durch Zugabe von Bortribromid- oder Bortrifluoridetheratlösung kann bei 3-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**) augenscheinliche Fluoreszenz erzeugt werden (Abb. 6-9).



Abb. 6-9. Fluoreszenz von **10u** nach Zugabe einiger Tropfen 1 M BBr₃-Lösung in DCM (aufgenommen in DCM, T = 293 K, $\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$).

Dies ist vermutlich auf die Bildung eines entsprechenden Borkomplexes zurückzuführen. Versuche, einen solchen Borkomplex präparativ darzustellen und zu isolieren, waren bislang jedoch nicht erfolgreich.

6.1.5 Fazit und Ausblick

Der potentielle Pyrazol-basierte ESIPT-Chromophor 3-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**) wurde über eine vierstufige Syntheseroute mittels Darstellung des entsprechenden 1,5-Diphenylpyrazolons **24**, Triflierung, Suzuki-Kupplung mit *ortho*-Hydroxynaphthylboronsäureester **8b** und Entschützung der Hydroxyfunktionalität mit Bortribromid dargestellt. Die Regioselektivität der Reaktion wurde eindeutig mithilfe von Kristallstrukturanalysen von 3-(3-Methoxynaphthalen-2-yl)-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazol (**10t**) und Hydroxyderivat **10u** bewiesen. Des Weiteren konnte für **10u** die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der *ortho*-Hydroxynaphthylfunktionalität und dem Stickstoff in Position 2 des Pyrazolrings nachgewiesen werden, was für die Möglichkeit eines Protonentransfers im angeregten Zustand spricht.

Die photophysikalischen Eigenschaften von **10t** und **10u** wurden mittels UV/Vis- und Fluoreszenzspektroskopie untersucht. Beide Verbindungen zeigen eine intensive Absorption im UV-Bereich. Das Emissionsspektrum des geschützten Derivats **10u** zeigt zwei Emissionsmaxima bei 362 und 372 nm mit einer Fluoreszenzquantenausbeute von 75 % und einer für Pyrazole typischen sehr großen Stokes-Verschiebung von 11400 cm^{-1} .

Im Gegensatz dazu ist für 3-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (**10u**) keinerlei Fluoreszenz in Lösung detektierbar, was darauf schließen lässt, dass es durch den Protonentransfer im angeregten Zustand hier zu einer Löschung der Fluoreszenz kommt. Durch Zugabe von Bortrihalogeniden kann eine Fluoreszenz in Lösung induziert werden. Vermutlich wird diese von einer *in-situ*-Bildung des entsprechenden Borkomplexes verursacht. Eine präparative Darstellung und Isolierung dieser Komplexe war bislang nicht möglich. Sie wäre jedoch von großem Interesse für die photophysikalische Charakterisierung dieser interessanten Systeme.

7. Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Versuchsbedingungen und analytische Methoden

7.1.1 Allgemeine Arbeitstechnik

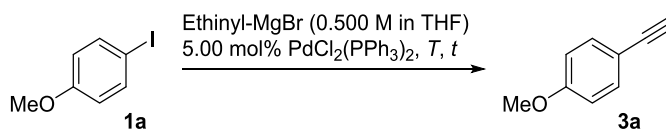
Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen mittels Schlenk-Technik unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Wasserfreies THF und DCM wurden einer Lösungsmittel-trocknungsanlage *MBraun MB-SPS-800* entnommen. DME wurde unter Stickstoffatmosphäre mit CaH_2 einige Stunden lang zum Rückfluss erhitzt, destilliert und unter Stickstoffatmosphäre gelagert. Alle anderen Lösungsmittel wurden in analytischer Qualität ohne weitere Trocknung verwendet. Ethynylmagnesiumbromidlösung wurde von der Firma *Acros Organics* oder *Sigma Aldrich* erworben, Ethylpropiolat von *Sigma Aldrich*. Zusätzlich wurden Chemikalien der Firmen *Alfa Aesar*, *Merck KGaA*, *ABCR*, *Fluka* und *Fluorochem* verwendet. Alle kommerziell erhältlichen Edukte wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt, wobei die vom Hersteller angegebenen Reinheiten bei der Berechnung der Ansatzgrößen einbezogen wurden. Die Reaktionskontrolle erfolgte dünnschicht-chromatographisch mit aluminiumbeschichteten Aluminiumfertigfolien F_{254} (*Merck KGaA*) und Detektion unter UV-Licht der Wellenlängen 254 und 365 nm. Säulenchromatographie erfolgte entweder mithilfe eines Chromatographieautomaten *SP4* der Firma *Biotage* oder mittels Flashtechnik mit einem Überdruck von ca. 2 bar an Kieselgel 60 (Korngröße 0.040–0.063 mm, *Fluka* oder *Macherey Nagel*). Für die Vorbereitung der Rohprodukte wurden *Celite® 545* (Korngröße 0.02–0.10 mm, *Merck KGaA*) sowie Seesand reinst (*AppliChem*) verwendet.

7.1.2 Analytische Methoden

^1H , ^{13}C und DEPT-135-NMR-Spektren wurden auf den Geräten *Bruker Avance III – 300*, *Bruker Avance DRX – 500* sowie *Bruker Avance III – 600* aufgenommen. Die chemische Verschiebung ist in ppm angegeben, als Referenz diente das entsprechende Restprotonensignal des verwendeten Lösungsmittels: CDCl_3 (^1H δ 7.26, ^{13}C δ 77.2), DMSO-d_6 (^1H δ 2.50, ^{13}C δ 39.5) oder Aceton-d_6 (^1H δ 2.05, ^{13}C δ 29.8). Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplet; q: Quartett; dd; Dublett eines Dubletts; td: Triplet eines Dubletts; ddd: Dublett eines Dubletts eines Dubletts; m: Multiplett; brs: breites Singulett. Die

Zuordnung der primären (CH₃), sekundären (CH₂), tertiären (CH) und quartären (C_{quart}) Kohlenstoffkerne erfolgte mittels DEPT-135-Spektroskopie. Massenspektren wurden auf den folgenden Geräten aufgenommen: *Finnigan MAT 8200* (EI + MS) sowie *Bruker Daltronics UHR-QTOF maXis 4G* (ESI-HRMS). IR-Spektren wurden mittels ATR-Technik auf einem *Shimadzu IRAffinity-1* gemessen. Die Intensitäten der Banden wurden als stark (strong, s), mittel (medium, m), und schwach (weak, w) charakterisiert und abgekürzt. Absorptionsspektren wurden an einem *Perkin Elmer UV/VIS/NIR Lambda 19* Spektrometer, Emissionsspektren an einem *Hitachi F7000 Spektrometer* unter Verwendung von Lösungsmitteln der Reinheiten „für die Spektroskopie“, „für die HPLC“ oder p. a. aufgenommen. Cyclovoltammogramme wurden in einer kleinvolumigen Zelle (3.0 mL) aufgenommen. Dabei kam eine Dreielektroden-anordnung, bestehend aus einem glasummantelten Platindraht als Arbeitselektrode, einer festen Ag/AgCl-Referenzelektrode sowie einer Platindrahtspirale als Gegenelektrode, zum Einsatz. Als Elektrolyt wurde eine 0.1 M Lösung von im Hochvakuum getrocknetem [NBu₄][PF₆] in trockenem DCM verwendet. Sämtliche Messungen erfolgten bei RT unter Argonatmosphäre. Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mittels eines *Büchi Melting Point B-540* bestimmt. Elementaranalysen wurden am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit einem *Perkin Elmer Series II Analyser 2400* durchgeführt.

7.2 GC-Optimierungsstudie zur Darstellung von 4-Ethynylanisol (**3a**)



Schema 7-1. Durchgeführte GC-Optierungsstudie zur *in-situ*-Generierung von 3-Ethynylanisol (**3a**)

7.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem sekurierten und ausgeheizten 10 mL Schlenk-Rohr wurde Bis(triphenylphosphan)-palladium(II)dichlorid (35.1 mg, 50.0 μ mol, 5.00 mol%) sowie 4-Iodanisol (**1a**) (237 mg, 1.00 mmol) vorgelegt und das Gefäß wurde weitere zwei Male sekuriert. Ethynylmagnesiumbromidlösung in THF wurde zugegeben und die Lösung wurde einige Minuten lang entgast. Die entstandene gelbe Lösung wurde für die angegebene Zeit bei der angegebenen Temperatur gerührt, gegen Ende der Reaktion trat dabei eine Trübung des Reaktionsgemisches ein. Es wurde auf RT abgekühlt und 100 μ L Dodecan als interner Standard zugegeben. Nach gründlicher Durchmischung durch mehrfaches Invertieren wurde ein Tropfen des Reaktionsgemischs in einer Glaspipette über Kieselgel filtriert, mit wasserfreiem THF eluiert, auf 1.5 mL aufgefüllt und der Umsatz durch Dreifachmessung über Gaschromatographie bestimmt, wobei das Integralverhältnis der Signale von Produkt **3a** und Dodecan bestimmt und die Stoffmenge an Produkt mittels einer Kalibriergeraden von definierten Mengen **3a** mit jeweils 100 μ L Dodecan errechnet wurde.

7.3 Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung der Alkinone 5

7.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV1)

In einem sekurierten und ausgeheizten 10 mL Schlenk-Rohr wurde Bis(triphenylphosphan)-palladium(II)dichlorid (35.1 mg, 50.0 μmol , 5.00 mol%) sowie, sofern fest, das entsprechende Aryliodid **1** (1.00 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und das Gefäß wurde weitere zwei Male sekuriert. Ethynylmagnesiumbromid (**2**) in THF (2.40 mL, 0.500 M, 1.20 mmol, 1.20 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung wurde einige Minuten lang entgast. Im Falle eines flüssigen (Hetero)aryliodids wurde dieses nun zugegeben. Die entstandene gelbe Lösung wurde bis zur Vollständigkeit der Reaktion bei 45 °C gerührt (ca. 30 min, DC-Kontrolle), gegen Ende der Reaktion trat dabei eine Trübung des Reaktionsgemisches ein. Es wurde auf RT abgekühlt, Triethylaminhydrochlorid (41.3 mg, 0.300 mmol, 0.300 Äq.) wurde zugegeben und es wurde wieder einige Minuten lang entgast. Triethylamin (106 mg, 1.05 mmol, 1.05 Äq.), Säurechlorid **4** (1.40 mmol, 1.40 Äq.) sowie Kupfer(I)iodid (9.50 mg, 50.0 μmol , 5.00 mol%) wurden zugegeben und das braune Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei 45 °C gerührt (DC-Kontrolle). Es wurde ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (5 \times 10 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ gewaschen, mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte an Kieselgel mit einem Chromatographieautomaten SP4 der Firma Biotage oder mittels Flashtechnik. Als Eluenten wurden Gemische aus *n*-Hexan (H) und EtOAc (EE) oder Aceton verwendet.

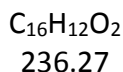
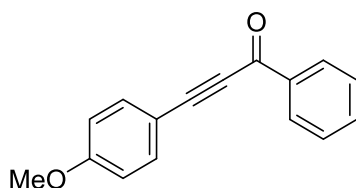
Tabelle 7-1. Experimentelle Details zur Synthese der Alkinone 5.

$\text{Ar}^1\text{-I}$ **1** $\xrightarrow[\text{THF, 45 }^\circ\text{C, 30 min}]{\text{1.20 \u00c4q. Ethinyl-MgBr (2), 5.00 mol\% PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2}$ $\xrightarrow[\text{5.00 mol\% CuI, 45 }^\circ\text{C, 1 h}]{\text{dann 0.300 \u00c4q. NEt}_3\cdot\text{HCl, 1.30 \u00c4q. Ar}^2\text{COCl 4, 1.05 \u00c4q. NEt}_3}$ $\text{Ar}^1\text{-C}\equiv\text{C-C(=O)-Ar}^2$ **5**

Alkinon	Ar ¹ Aryliodid	Ar ² S\u00e4urechlorid	Ausbeute	Reinigung Eluent
5a	4-MeOC ₆ H ₄ 4-Iodanisol (1a)	Ph Benzoylchlorid (4a)	183 mg (0.775 mmol, 77 %)	<i>Biotage</i> H/EE 19:1 → 4:1
5b	4-MeOC ₆ H ₄ 1a	4-Tol <i>p</i> -Toluoylchlorid (4b)	199 mg (0.795 mmol, 80 %)	<i>Biotage</i> H/EE 19:1 → 4:1
5c	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ 5-Iod-1,2,3-trimethoxybenzol (1b)	Ph 4a	201 mg (0.678 mmol, 68 %)	<i>Biotage</i> H/EE 5:1 → 1:1
5d	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ 1b	2-Thienyl Thiophen-2-carbonylchlorid (4c)	230 mg (0.760 mmol, 76 %)	Flashtechnik H/Aceton 10:1 → 5:1 → 1:1
5e	Ph Iodbenzol (1c)	Ph 4a	177 mg (0.858 mmol, 86 %)	<i>Biotage</i> H/EE 19:1 → 4:1
5f	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ 4-Iod- <i>N,N</i> -dimethylanilin (1d)	Ph 4a	197 mg (0.790 mmol, 79 %)	Flashtechnik H/EE 10:1
5g	2-Naphthyl 2-Iodnaphthalin (1e)	Ph 4a	211 mg (0.823 mmol, 82 %)	Flashtechnik H/EE 80:1 → 50:1
5h	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ 1d	4-F ₃ CC ₆ H ₄ 3-Trifluormethylbenzoylchlorid (4d)	233 mg (0.734 mmol, 73 %)	Flashtechnik H/EE 10:1
5i	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ 1d	4-NCC ₆ H ₄ 3-Cyanobenzoylchlorid (4e)	207 mg (0.755 mmol, 76 %)	<i>Biotage</i> H/EE 9:1 (2 ×)
5j	Ph 1c	4-MeOC ₆ H ₄ 4-Methoxybenzoylchlorid (4f)	139 mg (0.588 mmol, 59 %)	<i>Biotage</i> H/EE 19:1 → 4:1

7.3.2 Spektroskopische Daten

3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-on (5a)



Nach **AAV1** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**) und Benzoylchlorid (**4a**) 183 mg (0.775 mmol, 77 %) eines gelblichen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 4:1).

Smp.: 79 °C (Lit.: 79–80 °C^[140]).

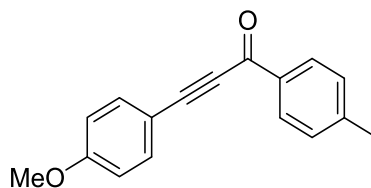
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 6.91–6.96 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.49–7.54 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.59–7.67 (m, 3 H, CH_{Ar}), 8.20–8.24 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 55.6 (OCH₃), 87.0 (C_{quart}), 94.5 (C_{quart}), 112.1 (C_{quart}), 114.6 (CH), 128.7 (CH), 129.6 (CH), 134.0 (CH), 135.3 (CH), 137.2 (C_{quart}), 161.9 (C_{quart}), 178.2 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 236 (87) [M⁺], 208 (39), 193 (50), 165 (37), 160 (11), 159 (100) [C₁₀H₇O₂⁺], 144 (16) [C₉H₄O₂⁺], 116 (12) [C₈H₄O⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 606 (m), 644 (m), 673 (s), 696 (s), 764 (w), 795 (m), 826 (m), 835 (s), 947 (w), 964 (w), 997 (s), 1030 (s), 1070 (w), 1094 (w), 1115 (w), 1155 (m), 1166 (s), 1188 (m), 1209 (s), 1252 (s), 1292 (m), 1315 (m), 1441 (m), 1460 (m), 1491 (w), 1508 (s), 1597 (s), 1624 (m), 2019 (w), 2085 (w), 2183 (s), 2423 (w), 2554 (w), 2594 (w), 2768 (w), 2843 (w), 2941 (w), 2978 (w), 3200 (w).

EA: C₁₆H₁₂O₂ (236.1): Ber.: C 81.34, H 5.12; gef.: C 81.33, H 5.18.

3-(4-Methoxyphenyl)-1-(*p*-tolyl)prop-2-in-1-on (5b)

$C_{17}H_{14}O_2$
250.30

Nach **AAV1** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**) und *p*-Toluoylchlorid (**4b**) 199 mg (0.795 mmol, 80 %) eines gelblichen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 4:1).

Smp.: 99 °C (Lit.: 93 – 94 °C^[141]).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.45 (s, 3 H, CH₃), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 6.91–6.96 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.29–7.32 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.62–7.66 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.10–8.12 (m, 2 H, CH_{Ar}).

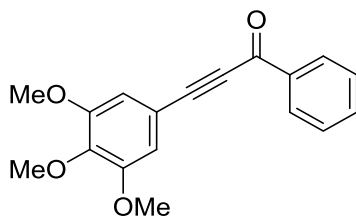
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 22.0 (CH₃), 55.6 (OCH₃), 87.1 (C_{quart}), 93.9 (C_{quart}), 112.1 (C_{quart}), 114.5 (CH), 129.4 (CH), 129.8 (CH), 134.9 (C_{quart}), 135.2 (CH), 145.1 (C_{quart}), 161.8 (C_{quart}), 177.9 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 250 (100) [M⁺], 222 (59) [C₁₅H₁₀O₂⁺], 207 (65) [C₁₅H₁₁O⁺], 179 (27), 159 (69) [C₁₀H₇O₂⁺], 144 (13) [C₉H₄O₂⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 739 (s), 799 (m), 831 (s), 947 (w), 1005 (m), 1208 (s), 1076 (w), 1113 (w), 1167 (s), 1188 (m), 1209 (m), 1254 (s), 1292 (m), 1312 (w), 1406 (w), 1441 (m), 1460 (w), 1512 (m), 1558 (w), 1568 (w), 1597 (s), 1622 (m), 1911 (w), 2843 (w), 2901 (w), 2970 (w), 2986 (w).

EA: C₁₇H₁₄O₂ (250.3): Ber.: C 81.58, H 5.64; gef.: C 81.37, H 5.46.

1-Phenyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-in-1-on (5c)



$C_{18}H_{16}O_4$
296.32

Nach **AAV1** erhielt man ausgehend von 5-Iod-1,2,3-trimethoxybenzol (**1b**) und Benzoylchlorid (**4a**) 201 mg (0.678 mmol, 68 %) eines farblosen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/EtOAc 5:1 → 1:1).

Smp.: 161 °C.

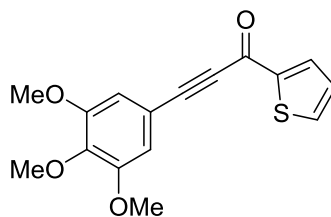
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.90 (s, 6 H, OCH₃), 3.91 (s, 3 H, OCH₃), 6.92 (s, 2 H, CH_{Ar}), 7.50–7.56 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.61–7.67 (m, 1 H, CH_{Ar}), 8.20–8.24 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 56.5 (OCH₃), 61.2 (OCH₃), 86.5 (C_{quart}), 93.7 (C_{quart}), 110.6 (CH), 114.9 (C_{quart}), 128.8 (CH), 129.7 (CH), 134.2 (CH), 137.0 (C_{quart}), 141.2 (C_{quart}), 153.4 (C_{quart}), 178.1 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 296 (100) [M⁺], 281 (48) [C₁₇H₁₃O₄⁺], 253 (17), 225 (19), 210 (12), 139 (11), 105 (13 [C₇H₅O⁺], 77 (11) [C₆H₅⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 631 (m), 696 (s), 783 (w), 824 (m), 833 (m), 918 (w), 939 (w), 997 (m), 1022 (m), 1053 (m), 1125 (s), 1157 (w), 1177 (w), 1234 (m), 1248 (m), 1261 (m), 1312 (m), 1354 (w), 1408 (m), 1431 (m), 1464 (w), 1499 (m), 1574 (m), 1597 (w), 1636 (m), 2189 (m), 2833 (w), 2943 (w), 2980 (w), 3003 (w).

EA: C₁₈H₁₆O₄ (296.3): Ber.: C 72.96, H 5.44; gef. C 72.79, H 5.34.

1-(Thiophen-2-yl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-in-1-on (5d)

C₁₆H₁₄O₄S
302.34

Nach **AAV1** erhielt man ausgehend von 5-Iod-1,2,3-trimethoxybenzol (**1b**) und Thiophen-2-carbonylchlorid (**4c**) 230 mg (0.760 mmol, 76 %) eines gelben Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flaschentechnik (*n*-Hexan/Aceton 10:1 → 5:1 → 1:1).

Smp.: 166 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 3.89 (s, 6 H, OCH₃), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 6.89 (s, 2 H, CH_{Ar}), 7.19 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 4.91, 3.80 Hz), 7.73 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 4.91 Hz, ⁴J_H = 1.24 Hz), 8.00 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 3.80 Hz, ⁴J_H = 1.25 Hz).

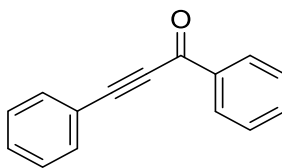
¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 56.4 (OCH₃), 61.2 (OCH₃), 86.1 (C_{quart}), 92.3 (C_{quart}), 110.5 (CH), 114.7 (C_{quart}), 128.5 (CH), 135.1 (CH), 135.3 (CH), 141.3 (C_{quart}), 145.0 (C_{quart}), 153.4 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 302 (3) [M⁺], 262 (100) [C₁₃H₁₀O₄S⁺], 183 (58), 108 (24).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 675 (w), 704 (m), 721 (s), 745 (s), 779 (w), 804 (w), 821 (m), 833 (s), 856 (w), 901 (m), 997 (s), 1011 (s), 1057 (s), 1094 (m), 1125 (s), 1161 (w), 1180 (w), 1231 (s), 1277 (s), 1290 (w), 1354 (w), 1408 (s), 1433 (m), 1445 (w), 1468 (w), 1501 (s), 1574 (m), 1609 (m), 1734 (w), 2189 (m), 2833 (w), 2945 (w), 2982 (w), 3075 (w).

HRMS (ESI): m/z (C₁₆H₁₅O₄S⁺): Ber.: 303.0686; gef.: 303.0684.

1,3-Diphenylprop-2-in-1-on (5e)



C₁₅H₁₀O
206.24

Nach **AAV1** erhielt man ausgehend von Iodbenzol (**1c**) und Benzoylchlorid (**4c**) 177 mg (0.858 mmol, 86 %) eines gelblichen Öls. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 4:1).

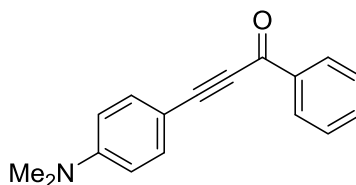
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.39–7.55 (m, 5 H, CH_{Ar}), 7.60–7.71 (m, 3 H, CH_{Ar}), 8.22–8.25 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 87.0 (C_{quart}), 93.2 (C_{quart}), 120.2 (C_{quart}), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.7 (CH), 130.9 (CH), 133.2 (CH), 134.2 (CH), 137.0 (C_{quart}), 178.1 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 206 (71) [M⁺], 178 (100), 129 (80) [C₉H₅O⁺], 105 (23) [C₇H₉O⁺], 77 (17) [C₆H₅⁺], 51 (12).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 619 (m), 687 (s), 756 (w), 814 (w), 845 (w), 920 (w), 995 (s), 1011 (s), 1032 (m), 1070 (w), 1098 (w), 1113 (w), 1159 (w), 1171 (m), 1207 (s), 1240 (w), 1285 (s), 1315 (m), 1391 (w), 1445 (w), 1489 (m), 1551 (w), 1581 (w), 1597 (m), 1636 (s), 1719 (w), 1904 (w), 2102 (w), 2162 (w), 2195 (m), 2320 (w), 2474 (w), 2805 (w), 3034 (w), 3059 (w).

HRMS (ESI): m/z (C₁₅H₁₁O⁺): Ber.: 207.0804; gef.: 207.0804.

3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-phenylprop-2-in-1-on (5f)

C₁₇H₁₅NO
249.31

Nach **AAV1** erhielt man ausgehend von 4-Iod-*N,N*-dimethylanilin (**1d**) und Benzoylchlorid (**4a**) 197 mg (0.790 mmol, 79 %) eines gelben Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flaschentechnik (*n*-Hexan/EtOAc 10:1).

Smp.: 127 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.04 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 6.63–6.68 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.74–7.53 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.55–7.61 (m, 3 H, CH_{Ar}), 8.21–8.25 (m, 2 H, CH_{Ar}).

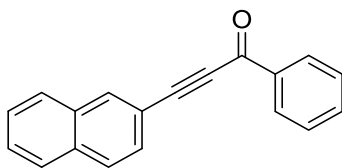
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 40.1 (N(CH₃)₂), 88.0 (C_{quart}), 97.7 (C_{quart}), 105.7 (C_{quart}), 111.7 (CH), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 133.6 (CH), 135.3 (CH), 137.5 (C_{quart}), 151.9 (C_{quart}), 178.1 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 249 (100) [M⁺], 220 (23) [C₁₅H₁₀NO⁺], 172 (45) [C₁₀H₁₁NO⁺], 110 (17).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 629 (m), 664 (m), 681 (s), 752 (m), 806 (m), 820 (m), 839 (m), 924 (w), 995 (m), 1011 (m), 1030 (s), 1069 (w), 1111 (m), 1159 (m), 1188 (m), 1213 (m), 1260 (m), 1288 (m), 1306 (m), 1368 (w), 1422 (m), 1441 (w), 1489 (m), 1508 (m), 1558 (m), 1570 (m), 1593 (m), 1628 (m), 2195 (m).

EA: C₁₇H₁₅NO (249.3): Ber.: C 81.90, H 6.06, N 5.62; gef. C 81.90, H 6.44, N 5.61.

3-(Naphthalin-2-yl)-1-phenylprop-2-in-1-on (5g)



C₁₉H₁₂O
256.30

Nach **AAV1** erhielt man ausgehend von 2-Iodnaphthalin (**1e**) und Benzoylchlorid (**4a**) 211 mg (0.823 mmol, 82 %) eines beigen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan/EtOAc 80:1 → 50:1).

Smp.: 97 °C.

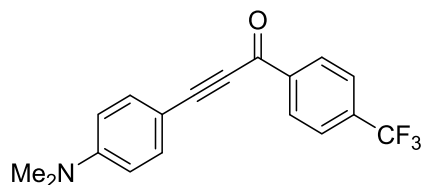
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.54–7.59 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.64–7.69 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.86–7.88 (m, 3 H, CH_{Ar}), 8.26–8.29 (m, 3 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 87.3 (C_{quart}), 93.8 (C_{quart}), 117.4 (C_{quart}), 127.2 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.7 (CH), 132.8 (C_{quart}), 134.1 (C_{quart}), 134.3 (CH), 134.5 (CH), 137.1 (C_{quart}), 178.1 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 256 (100) [M⁺], 228 (89), 179 (76) [C₁₃H₇O⁺], 150 (22), 114 (17).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 629 (w), 646 (w), 667 (s), 754 (m), 792 (m), 820 (m), 864 (w), 885 (m), 908 (w), 935 (w), 953 (w), 1011 (s), 1030 (m), 1128 (w), 1169 (m), 1213 (w), 1240 (m), 1271 (w), 1288 (m), 1313 (m), 1346 (w), 1449 (w), 1501 (w), 1578 (w), 1595 (w), 1630 (s), 2191 (m), 2301 (w), 2428 (w), 3026 (w), 3055 (w).

HRMS (ESI): m/z (C₁₉H₁₂O⁺): Ber.: 257.0961; gef.: 257.0963.

3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-(4-(trifluormethyl)phenyl)prop-2-in-1-on (5h)

C₁₈H₁₄F₃NO
317.31

Nach **AAV1** erhielt man ausgehend von 4-Iod-*N,N*-dimethylanilin (**1d**) und 4-Trifluormethylbenzoylchlorid (**4d**) 233 mg (0.734 mmol, 73 %) eines rotbraunen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flaschentechnik (*n*-Hexan/EtOAc 10:1).

Smp.: 124 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.05 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 6.64–6.69 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.55–7.60 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.75–7.78 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.30–8.33 (m, 2 H, CH_{Ar}).

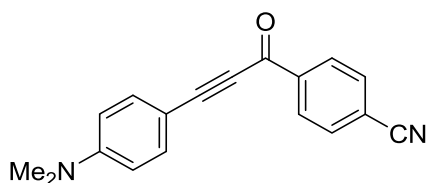
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 40.1 (N(CH₃)₂), 88.2 (C_{quart}), 99.5 (C_{quart}), 105.1 (C_{quart}), 111.7 (CH), 125.6 (q, CH, ³J_F = 3.8 Hz), 129.7 (CH), 134.7 (q, C_{quart}, ²J_F = 32.6 Hz), 135.5 (CH), 140.1 (C_{quart}), 152.1 (C_{quart}), 176.6 (C_{quart}). CF₃-Gruppe vermutlich aufgrund von Signalüberlagerung nicht sichtbar.

EI + MS (m/z (%)): 317 (100) [M⁺], 288 (16) [C₁₆H₉F₃NO⁺], 172 (41) [C₈H₃F₃O⁺], 144 (23) [C₇H₃F₃⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 635 (w), 683 (s), 729 (m), 762 (s), 775 (m), 806 (m), 814 (s), 853 (m), 943 (m), 999 (m), 1011 (s), 1026 (m), 1065 (s), 1105 (s), 1119 (s), 1167 (s), 1221 (m), 1317 (s), 1371 (m), 1410 (w), 1443 (w), 1526 (m), 1574 (m), 1597 (s), 1628 (m), 1674 (w), 2174 (m), 2623 (w), 2857 (w).

EA: C₁₈H₁₄F₃NO (317.3): Ber.: C 68.13, H 4.45, N 4.41; gef. C 67.88, H 4.71, N 4.23.

4-(3-(4-(Dimethylamino)phenyl)propioloyl)benzonnitril (5i)



$C_{18}H_{14}N_2O$
274.32

Nach **AAV1** erhielt man ausgehend von 4-Iod-*N,N*-dimethylanilin (**1d**) und 4-Cyanobenzoylchlorid (**4e**) 207 mg (0.755 mmol, 76 %) eines orangebraunen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte durch zweimalige Chromatographie mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/Aceton 9:1). Eine analytische Probe wurde zusätzlich durch Umkristallisation aus Ethylacetat gereinigt.

Smp.: 187 °C.

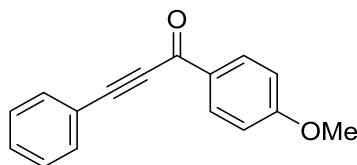
1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.06 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 6.63–6.68 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.54–7.59 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.77–7.81 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.26–8.30 (m, 2 H, CH_{Ar}).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 40.1 (N(CH₃)₂), 88.3 (C_{quart}), 100.4 (C_{quart}), 104.8 (C_{quart}), 111.7 (CH), 116.5 (C_{quart}), 118.2 (C_{quart}), 129.7 (CH), 132.4 (CH), 135.6 (CH), 140.5 (C_{quart}), 152.2 (C_{quart}), 175.9 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 274 (100) [M⁺], 245 (17) [C₁₆H₉N₂O⁺], 172 (47) [C₁₁H₁₀NO⁺], 144 (17) [C₁₀H₁₀N⁺], 123 (17), 102 (10) [C₇H₄N⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 646 (w), 673 (s), 712 (m), 752 (s), 795 (w), 814 (s), 853 (m), 977 (m), 958 (m), 997 (s), 1013 (s), 1028 (s), 1067 (m), 1125 (w), 1167 (s), 1184 (s), 1217 (m), 1294 (m), 1321 (s), 1371 (m), 1447 (m), 1489 (w), 1526 (s), 1560 (s), 1593 (s), 1618 (s), 2145 (m), 2168 (s), 2330 (w), 2394 (m), 2361 (w), 2826 (w), 2907 (w), 3084 (w), 3177 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₁₈H₁₅N₂O⁺): Ber.: 275.1179; gef.: 275.1180.

1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-in-1-on (5j)

C₁₆H₁₂O₂
236.27

Nach **AAV1** erhielt man ausgehend von Iodbenzol (**1c**) und 4-Methoxybenzoylchlorid (**4f**) 139 mg (0.588 mmol, 59 %) eines farblosen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 4:1).

Smp.: 100 °C (Lit.: 97–99 °C^[140]).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 6.96–7.01 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.38–7.50 (m, 3 H, CH_{Ar}), 7.66–7.69 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.17–8.22 (m, 2 H, CH_{Ar}).

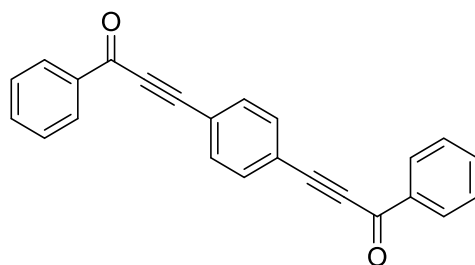
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 55.7 (OCH₃), 87.1 (C_{quart}), 92.4 (C_{quart}), 114.0 (CH), 120.5 (C_{quart}), 128.8 (CH), 130.5 (C_{quart}), 130.7 (CH), 132.1 (CH), 133.1 (CH), 164.6 (C_{quart}), 176.8 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 236 (100) [M⁺], 208 (87), 193 (62), 165 (33), 135 (18) [C₈H₇O₂⁺], 129 (41) [C₉H₅O⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 669 (m), 681 (s), 752 (s), 777 (w), 822 (m), 839 (s), 922 (w), 995 (m), 1011 (m), 1069 (w), 1111 (m), 1157 (m), 1172 (m), 1188 (w), 1213 (m), 1258 (m), 1288 (m), 1306 (m), 1333 (w), 1422 (m), 1441 (w), 1456 (w), 1489 (m), 1508 (m), 1570 (m), 1593 (s), 1628 (s), 1892 (w), 1989 (w), 2195 (m), 2847 (w), 2901 (w), 2959 (w), 3011 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₁₆H₁₃O₂⁺): Ber.: 237.0910; gef.: 237.0912.

7.4 Doppelte Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung von 1,1'-(1,4-Phenylen)bis(3-phenylprop-2-in-1-on) (5k)



C₂₄H₁₄O₂
334.37

Die Synthese wurde analog zu **AAV1** ausgehend von 1.00 mmol 1,4-Diiodbenzol (**1f**) durchgeführt. Alle weiteren Einwaagen wurden verdoppelt. Die Reinigung wurde mittels des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/DCM 9:1 → 2:1) durchgeführt, eine analytische Probe wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert. Als Säurechlorid wurde Benzoylchlorid (**4a**) verwendet. Man erhielt 199 mg (0.595 mmol, 60 %) eines gelben Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/DCM 4:1 → 1:1 → 0:1).

Smp.: 185 °C (Lit.: 184 °C^[142]).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.51–7.57 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.63–7.69 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.73 (s, 4 H, CH_{Ar}), 8.20–8.24 (m, 4 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 89.0 (C_{quart}), 91.3 (C_{quart}), 122.6 (C_{quart}), 128.9 (CH), 129.8 (CH), 133.2 (CH), 134.6 (CH), 136.8 (C_{quart}), 177.8 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 334 (100) [M⁺], 306 (28), 278 (52), 176 (11), 257 (51) [C₁₈H₉O₂⁺], 229 (46) [C₁₇H₉O⁺], 200 (26), 139 (16), 105 (16) [C₇H₅O⁺], 77 (17) [C₆H₅⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 662 (s), 694 (s), 787 (m), 839 (m), 937 (w), 999 (m), 1011 (s), 1032 (m), 1171 (m), 1209 (m), 1231 (w), 1277 (m), 1288 (s), 1314 (m), 1449 (m), 1497 (w), 1580 (m), 1599 (w), 1630 (s), 2195 (m), 3028 (w).

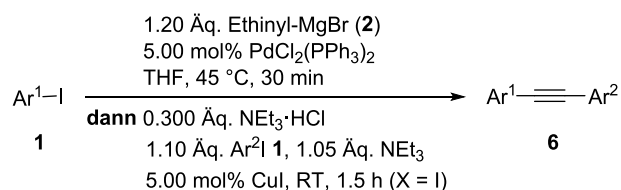
HRMS (ESI): m/z (C₂₄H₁₅O₂⁺): Ber.: 335.1067; gef.: 335.1065.

7.5 Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung der Diarylalkine **6**

7.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV2)

In einem sekurierten und ausgeheizten 10 mL Schlenk-Rohr wurde Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (35.1 mg, 50.0 μmol , 5.00 mol%) sowie, sofern fest, das erste Aryliodid **1** (1.00 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und das Gefäß wurde weitere zwei Male sekuriert. Ethynylmagnesiumbromid (**2**) in THF (2.40 mL, 0.500 M, 1.20 mmol, 1.20 Äq.) sowie Aryliodid **1** (**1**), sofern flüssig, wurden zugegeben. Die entstandene gelbe Lösung wurde bis zur Vollständigkeit der Reaktion bei 45 °C gerührt (ca. 30 min, DC-Kontrolle), gegen Ende der Reaktion trat dabei eine Trübung des Reaktionsgemisches ein. Es wurde auf RT abgekühlt, Triethylaminhydrochlorid (41.3 mg, 0.300 mmol, 0.300 Äq.) wurde zugegeben und es wurde erneut einige Minuten lang entgast. Triethylamin (106 mg, 1.05 mmol, 1.05 Äq.), Aryliodid **2** (**1**) (1.10 mmol, 1.10 Äq.) sowie Kupfer(I)iodid (9.50 mg, 50.0 μmol , 5.00 mol%) wurden zugegeben und das braune Reaktionsgemisch wurde ca. 1.5 h lang bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Es wurde ges. NaCl_(aq) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (5 × 25 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl_(aq) gewaschen, mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Die Reinigung erfolgte mit einem Chromatographieautomaten SP4 der Firma Biotage oder mittels manueller Flashtechnik über Kieselgel mit Gradienten aus *n*-Hexan (H) und EtOAc (EE) oder Aceton.

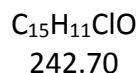
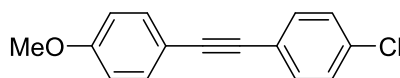
Tabelle 7-2. Experimentelle Details zur Synthese der Diarylalkine **6**.


Diaryl- alkin	Ar ¹ Aryliodid 1	Ar ² Aryliodid 2	Ausbeute	Reinigung Eluent
6a	4-MeOC ₆ H ₄ 4-Iodanisol (1a)	4-ClC ₆ H ₄ 1-Chlor-4-iodbenzol (1g)	196 mg (0.808 mmol, 81 %)	<i>Biotage</i> H/EE 19:1 → 9:1
6b	4-MeOC ₆ H ₄ 1a	4-BrC ₆ H ₄ 1-Brom-4-iodbenzol (1h)	226 mg (0.787 mmol, 79 %)	<i>Biotage</i> H/EE 19:1 → 9:1
6c	4-MeOC ₆ H ₄ 1a	Ph Iodbenzol (1c)	163 mg (0.766 mmol, 77 %)	<i>Biotage</i> H/EE 19:1 → 9:1
6d	Ph 1c	4-Pyridyl 4-Iodpyridin (1i)	142 mg (0.798 mmol, 80 %)	<i>Biotage</i> H/EE 19:1 → 2:1
6e	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ 4-Iod- <i>N,N</i> - dimethylanilin (1d)	4-F ₃ CC ₆ H ₄ 4-Iodbenzotrifluorid (1j)	239 mg (0.826 mmol, 83 %)	Flashtechnik H/EE 20:1
6f	4-F ₃ CC ₆ H ₄ 1j	1-Naphthyl 1-Iodnaphthalin (1k)	195 mg (0.658 mmol, 66 %)	Flashtechnik H
6g	4-ClC ₆ H ₄ 1g	Ph 1c	142 mg (0.668 mmol, 67 %)	Flashtechnik H
6h	4-MeOC ₆ H ₄ 1a	4-NCC ₆ H ₄ 4-Brombenzonnitril (7a) ^a	149 mg (0.639 mmol, 64 %)	<i>Biotage</i> H/EE 19:1 → 4:1
6i	10-Hexyl-10 <i>H</i> - phenothiazin-3-yl 3-Iod-10-hexyl-10 <i>H</i> - phenothiazin (1l)	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ 4-Iod-1,2- dimethoxybenzol (1m)	307 mg (0.692 mmol, 69%)	<i>Biotage</i> H
6j	10-Hexyl-10 <i>H</i> - phenothiazin-3-yl 1l	4-BrC ₆ H ₄ 1h	199 mg (0.430 mmol, 49 %)	Flashtechnik H
6k^b	10-Hexyl-10 <i>H</i> - phenothiazin-3-yl 1l	AcSCH ₂ C ₆ H ₄ <i>S</i> -(4-Iodbenzyl)- ethanthioat (1n)	254 mg (0.555 mmol, 56 %)	<i>Biotage</i> H/Aceton 19:1 → 4:1

^aAbweichend von **AAV2** wurde 4-Brombenzonnitril (**7a**) als Arylbromid statt Aryliodid 2 verwendet. Die zweite Stufe der Reaktion wurde 4.5 h lang bei 60 °C gerührt. ^bNach 1.5 h Reaktionszeit der zweiten Stufe wurden zusätzliche 0.873 Äq. Aryliodid zugegeben und weitere 24 h lang bei RT gerührt.

7.5.2 Spektroskopische Daten

1-Chlor-4-((4-methoxyphenyl)ethinyl)benzol (**6a**)



Nach **AAV2** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**, Aryliodid 1) sowie 1-Chlor-4-iodbenzol (**1g**, Aryliodid 2) 196 mg (0.808 mmol, 81 %) eines gelblichen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 9:1).

Smp.: 123 °C (Lit.: 120–121 °C^[143]).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 6.86–6.91 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.29–7.33 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.41–7.49 (m, 4 H, CH_{Ar}).

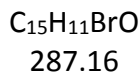
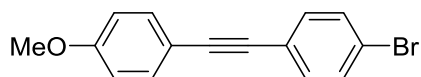
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 55.4 (OCH₃), 87.1 (C_{quart}), 90.5 (C_{quart}), 114.2 (CH), 115.1 (C_{quart}), 122.3 (C_{quart}), 128.8 (CH), 132.8 (CH), 133.2 (CH), 134.0 (C_{quart}), 159.9 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 244 (34) [M⁺, ³⁷Cl], 242 (100) [M⁺, ³⁵Cl], 229 (21) [C₁₄H₈³⁷ClO⁺], 227 (60) [C₁₄H₈³⁵ClO⁺], 201 (11) [C₁₃H₈³⁷Cl⁺], 199 (35) [C₁₃H₈³⁵Cl⁺], 163 (32).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 698 (m), 719 (w), 783 (w), 820 (m), 829 (s), 1013 (m), 1028 (m), 1084 (m), 1099 (m), 1138 (m), 1173 (m), 1248 (m), 1287 (m), 1317 (w), 1396 (w), 1441 (w), 1485 (m), 1506 (m), 1605 (m), 1908 (w), 2216 (w), 2841 (w), 2916 (w), 2938 (w), 2965 (w), 3015 (w).

EA: C₁₅H₁₁ClO (242.7): Ber.: C 74.23, H 4.57; gef.: C 74.01, H 4.60.

1-Brom-4-((4-methoxyphenyl)ethinyl)benzol (6b)



Nach **AAV2** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**, Aryliodid 1) sowie 1-Brom-4-iodbenzol (**1h**, Aryliodid 2) 226 mg (0.787 mmol, 79 %) eines gelblichen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 9:1).

Smp.: 153 °C (Lit.: 153–154 °C^[144]).

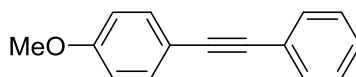
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 6.86–6.90 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.34–7.39 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.44–7.50 (m, 4 H, CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 55.4 (OCH₃), 87.2 (C_{quart}), 90.7 (C_{quart}), 114.2 (CH), 115.1 (C_{quart}), 122.2 (C_{quart}), 122.7 (C_{quart}), 131.7 (CH), 133.0 (CH), 133.2 (CH), 159.9 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 288 (100) [M⁺ (⁸¹Br)], 286 (100) [M⁺ (⁷⁹Br)], 245 (20) [C₁₃H₈⁸¹Br⁺], 243 (22) [C₁₃H₈⁷⁹Br⁺], 164 (45) [C₁₃H₈⁺], 163 (57) [C₁₃H₇⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 681 (m), 781 (w), 824 (s), 1009 (m), 1030 (m), 1069 (m), 1109 (m), 1175 (m), 1250 (s), 1287 (m), 1393 (m), 1441 (m), 1481 (m), 1506 (m), 1605 (m), 2216 (w), 2839 (w), 2901 (w), 2938 (w), 2965 (w), 3011 (w).

EA: C₁₅H₁₁BrO (287.2): Ber.: C 62.47, H 3.86; gef.: C 62.55, H 3.62.

1-Methoxy-4-(phenylethynyl)benzol (6c) $C_{15}H_{12}O$

208.26

Nach **AAV2** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**, Aryliodid 1) sowie Iodbenzol (**1c**, Aryliodid 2) 163 mg (0.766 mmol, 77 %) eines farblosen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 9:1).

Smp.: 60 °C (Lit.: 60–61 °C^[145]).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 6.86–6.91 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.30–7.38 (m, 3 H, CH_{Ar}), 7.44–7.55 (m, 4 H, CH_{Ar}).

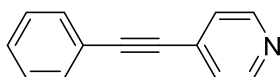
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 55.4 (CH₃), 88.2 (C_{quart}), 89.5 (C_{quart}), 114.1 (CH), 115.5 (C_{quart}), 123.7 (C_{quart}), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 131.6 (CH), 133.2 (CH), 159.7 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 208 (100) [M⁺], 193 (65) [C₁₄H₉O⁺], 165 (53) [C₁₃H₉⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 689 (s), 752 (s), 779 (m), 812 (m), 835 (s), 914 (w), 1026 (s), 1069 (m), 1107 (m), 1138 (m), 1173 (m), 1246 (s), 1287 (m), 1439 (m), 1456 (m), 1489 (m), 1508 (s), 1593 (m), 1605 (m), 2241 (w), 2533 (w), 2839 (w), 2901 (w), 3011 (w), 3051 (w).

EA: C₁₅H₁₂O (208.3): Ber.: C 86.15, H 5.81; gef.: C 86.26, H 5.64.

4-(Phenylethynyl)pyridin (6d)



C₁₃H₉N
179.22

Nach **AAV2** erhielt man ausgehend von Iodbenzol (**1c**, Aryliodid 1) sowie 4-Iodpyridin (**1i**, Aryliodid 2) 142 mg (0.798 mmol, 80 %), eines beigen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 2:1).

Smp.: 93 °C (Lit.: 91–93 °C^[146]).

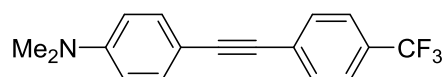
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.33–7.43 (m, 5 H, CH_{Ar}), 7.51–7.59 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.57–8.63 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 86.8 (C_{quart}), 94.1 (C_{quart}), 122.2 (C_{quart}), 125.7 (CH), 128.6 (CH), 129.3 (CH), 131.6 (C_{quart}), 132.0 (CH), 149.9 (CH).

EI + MS (*m/z* (%)): 179 (100) [M⁺], 151 (16).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 667 (m), 691 (s), 758 (s), 827 (s), 854 (m), 910 (w), 922 (m), 972 (w), 987 (m), 1026 (m), 1963 (w), 1105 (w), 1121 (w), 1215 (m), 1260 (w), 1412 (m), 1441 (m), 1537 (m), 1587 (m), 1599 (m), 2222 (m), 2336 (w), 2924 (w), 3022 (w), 3061 (w), 3075 (w), 3836 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₁₃H₁₀N⁺): Ber.: 180.0808; gef.: 180.0809.

***N,N*-Dimethyl-4-((4-(trifluormethyl)phenyl)ethynyl)anilin (6e)**

C₁₇H₁₄F₃N
289.30

Nach **AAV2** erhielt man ausgehend von 4-Iod-*N,N*-dimethylanilin (**1d**, Aryliodid 1) sowie 4-Iodbenzotrifluorid (**1j**, Aryliodid 2) 239 mg (0.826 mmol, 83 %) eines orangefarbenen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan/EtOAc 20:1).

Smp.: 165 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.01 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 6.63–6.71 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.39–7.47 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.55–7.61 (m, 4 H, CH_{Ar}).

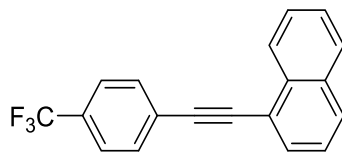
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 40.3 (N(CH₃)₂), 84.6 (C_{quart}), 93.6 (C_{quart}), 109.2 (C_{quart}), 111.9 (CH), 124.2 (q, C_{quart}, ¹J_F = 272 Hz), 125.3 (q, CH, ³J_F = 4 Hz), 128.2 (q, C_{quart}, ⁵J_F = 2 Hz), 129.1 (q, C_{quart}, ²J_F = 33 Hz), 131.5 (CH), 133.1 (CH), 150.6 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 289 (100) [M⁺], 273 (20), 144 (16) [C₁₀H₁₀N⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 660 (m), 735 (m), 818 (s), 945 (m), 1003 (m), 1065 (m), 1099 (s), 1157 (m), 1184 (w), 1200 (w), 1227 (m), 1312 (m), 1362 (w), 1460 (w), 1445 (w), 1481 (w), 1508 (w), 1526 (m), 1597 (m), 1892 (w), 2168 (w), 2208 (w), 2812 (w), 2966 (w), 2901 (w), 2990 (w).

EA: C₁₇H₁₄F₃N (289.3): Ber.: C 70.58, H 4.88; gef.: C 70.33, H 4.71.

1-((4-(Trifluormethyl)phenyl)ethinyl)naphthalin (6f)



$C_{19}H_{11}F_3$
296.29

Nach **AAV2** erhielt man ausgehend von 4-Iodbenzotrifluorid (**1j**, Arylodid 1) sowie 1-Iodnaphthalin (**1k**, Arylodid 2) 195 mg (0.658 mmol, 66 %) eines farblosen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan).

Smp.: 58 °C.

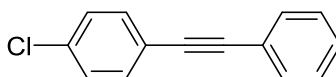
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.46–7.51 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.53–7.67 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.74–7.81 (m, 3 H, CH_{Ar}), 7.88–7.90 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.40–8.43 (m, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 90.1 (C_{quart}), 93.0 (C_{quart}), 120.3 (C_{quart}), 125.4 (CH), 125.5 (q, CH, ³J_F = 3.8 Hz), 126.1 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (q, C_{quart}, ⁵J_F = 1.3 Hz), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 130.2 (q, C_{quart}, ²J_F = 32.6 Hz), 130.9 (CH), 132.0 (CH), 133.4 (C_{quart}). Ein Signal eines quartären aromatischen Kohlenstoffkerns sowie das der CF₃-Gruppe sind aufgrund von Überlagerung nicht sichtbar.

EI + MS (m/z (%)): 296 (100) [M⁺], 226 (31) [C₁₈H₁₀⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 681 (w), 735 (w), 746 (w), 770 (s), 795 (m), 843 (s), 907 (w), 957 (w), 1011 (w), 1065 (m), 1103 (s), 1115 (s), 1155 (m), 1184 (w), 1321 (m), 1406 (w), 1504 (w), 1612 (w), 1684 (w), 1929 (w), 2208 (w), 2928 (w), 3046 (w), 3055 (w).

EA: C₁₉H₁₂F₃ (296.3): Ber.: C 77.02, H 3.74; gef.: C 76.82, H 3.54.

1-Chlor-4-(phenylethynyl)benzol (6g)

C₁₄H₉Cl
212.68

Nach **AAV2** erhielt man ausgehend von 1-Chlor-4-iodbenzol (**1g**, Arylodid 1) sowie Iodbenzol (**1c**, Arylodid 2) 142 mg (0.668 mmol, 67 %) eines farblosen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan).

Smp.: 85 °C (Lit.: 82–84 °C^[147]).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.31–7.32 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.34–7.38 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.44–7.49 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.50–7.56 (m, 2 H, CH_{Ar}).

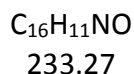
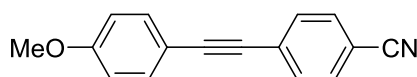
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, 60 °C): δ 88.4 (C_{quart}), 90.5 (C_{quart}), 121.9 (C_{quart}), 123.0 (C_{quart}), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 131.7 (CH), 132.9 (CH), 134.4 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 214 (33) [M⁺ (³⁷Cl)], 212 (100) [M⁺ (³⁵Cl)], 176 (46) [C₁₄H₈⁺], 151 (11).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 685 (s), 731 (m), 750 (s), 797 (w), 824 (s), 910 (w), 1011 (s), 1028 (w), 1090 (s), 1180 (w), 1261 (w), 1398 (w), 1495 (s), 1585 (w), 1911 (w), 3049 (w).

EA: C₁₄H₉Cl (212.7): Ber.: C 79.07, H 4.27; gef.: C 78.91, H 4.27.

4-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)benzonnitril (**6h**)



Nach **AAV2** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**, Arylodid 1) sowie 4-Brombenzonnitril (**7a**, Arylbromid) 149 mg (0.639 mmol, 64 %) eines beigen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 4:1).

Smp.: 120 °C (Lit.: 122 °C^[148]).

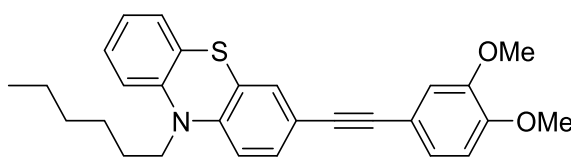
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 6.89–6.91 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.47–7.49 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.56–7.62 (m, 4 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 55.5 (OCH₃), 86.9 (C_{quart}), 94.2 (C_{quart}), 111.1 (C_{quart}), 114.3 (CH), 114.4 (C_{quart}), 118.8 (C_{quart}), 128.8 (C_{quart}), 132.0 (CH), 132.1 (CH), 133.5 (CH), 160.4 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 233 (100) [M⁺], 218 (46) [C₁₅H₈NO⁺], 190 (47) [C₁₄H₈N⁺], 163 (16).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 644 (w), 729 (w), 793 (w), 826 (m), 833 (s), 1026 (m), 1109 (m), 1134 (m), 1173 (w), 1250 (m), 1290 (w), 1445 (w), 1504 (m), 1595 (w), 2210 (w), 2226 (w), 2544 (w), 2847 (w), 2941 (w), 3086 (w).

EA: C₁₆H₁₁NO (233.3): Ber.: C 82.38, H 5.36, N 6.00; gef.: C 82.11, H 4.84, N 5.70.

3-((3,4-Dimethoxyphenyl)ethynyl)-10-hexyl-10H-phenothiazin (6i)C₂₈H₂₉NO₂S

443.61

Nach **AAV2** erhielt man ausgehend von 3-Iod-10-hexyl-10H-phenothiazin (**1l**, Aryliodid 1) sowie 4-Iod-1,2-dimethoxybenzol (**1m**, Aryliodid 2) 307 mg (0.692 mmol, 69 %) eines beigen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan).

Smp.: 77 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.85–0.90 (m, 3 H, CH₃), 1.26–1.34 (m, 4 H, CH₂), 1.38–1.48 (m, 2 H, CH₂), 1.74–1.84 (m, 2 H, CH₂), 3.80–3.87 (m, 2 H, NCH₂), 3.898 (s, 3 H, OCH₃), 3.901 (s, 3 H, OCH₃), 6.77–6.86 (m, 3 H, CH_{Ar}), 6.91 (t, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 7.9 Hz), 7.01 (d, 1 H, ⁴J_H = 1.8 Hz), 7.09–7.17 (m, 3 H, CH_{Ar}), 7.27–7.30 (m, 2 H, CH_{Ar}).

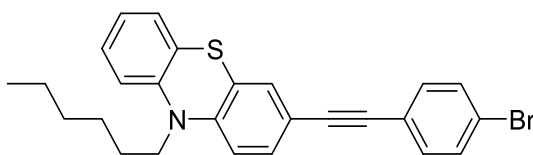
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.0 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 47.6 (NCH₂), 55.9 (2 OCH₃), 87.4 (C_{quart}), 89.2 (C_{quart}), 111.0 (CH), 114.1 (CH), 115.0 (CH), 115.5 (CH), 115.7 (C_{quart}), 117.1 (C_{quart}), 126.6 (CH), 124.2 (C_{quart}), 124.7 (CH), 124.8 (C_{quart}), 127.3 (CH), 127.5 (CH), 130.0 (CH), 130.6 (CH), 144.7 (C_{quart}), 145.1 (C_{quart}), 148.6 (C_{quart}), 149.3 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 443 (72) [M⁺], 358 (100) [C₂₂H₁₈NO₂S⁺], 340 (13), 314 (17), 149 (15).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 617 (w), 638 (w), 683 (w), 716 (w), 735 (m), 743 (s), 762 (w), 800 (s), 818 (m), 872 (m), 949 (w), 1022 (s), 1036 (w), 1053 (w), 1103 (w), 1126 (m), 1180 (m), 1194 (w), 1223 (s), 1256 (m), 1296 (w), 1325 (m), 1337 (m), 1369 (w), 1398 (w), 1442 (w), 1441 (m), 1456 (s), 1495 (w), 1516 (m), 1574 (w), 1599 (w), 2841 (w), 2857 (w), 2868 (w), 2922 (w), 2954 (w), 2968 (w), 2999 (w), 3061 (w).

HRMS (ESI): m/z (C₂₈H₂₉NO₂S⁺): Ber.: 443.1916; gef.: 443.1914.

3-((4-Bromphenyl)ethynyl)-10-hexyl-10H-phenothiazin (6j)



C₂₆H₂₄BrNS
462.45

Abweichend von **AAV2** wurde die Reaktion in einem Maßstab von 0.880 mmol durchgeführt. Man erhielt ausgehend von 3-Iod-10-hexyl-10H-phenothiazin (**1l**, Aryliodid 1) sowie 1-Brom-4-iodbenzol (**1h**, Aryliodid 2) 199 mg (0.430 mmol, 49 %) eines gelben Harzes. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan).

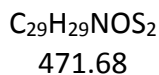
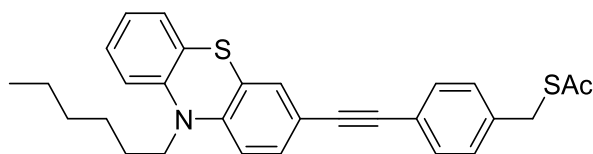
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.86–0.90 (m, 3 H, CH₃), 1.26–1.38 (m, 4 H, CH₂), 1.34–1.38 (m, 2 H, CH₂), 1.75–1.85 (m, 2 H, CH₂), 3.81–3.86 (m, 2 H, NCH₂), 6.79 (d, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.3 Hz), 6.85 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.2 Hz, ⁴J_H = 1.2 Hz), 6.92 (td, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 7.5 Hz, ⁴J_H = 1.2 Hz), 7.10–7.18 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.26–7.31 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.33–7.37 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.44–7.48 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.9 (CH₂), 31.6 (CH₂), 47.7 (NCH₂), 88.3 (C_{quart}), 90.2 (C_{quart}), 115.1 (CH), 115.7 (CH), 116.7 (C_{quart}), 122.3 (C_{quart}), 122.6 (C_{quart}), 122.9 (CH), 124.3 (C_{quart}), 125.0 (C_{quart}), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 130.3 (CH), 130.9 (CH), 131.7 (CH), 133.0 (CH), 144.7 (C_{quart}), 145.7 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 463 (80) [M⁺ (⁸¹Br)], 461 (81) [M⁺ (⁷⁹Br)], 392 (40) [C₂₁H₁₃⁸¹BrNS⁺], 390 (39) [C₂₁H₁₃⁷⁹BrNS⁺], 378 (100) [C₂₀H₁₁⁸¹BrNS⁺], 376 (93) [C₂₀H₁₁⁷⁹BrNS⁺], 358 (15), 339 (10) [C₂₃H₁₇NS⁺], 297 (22) [C₂₀H₁₁NS⁺], 296 (23), 254 (12) [C₁₆H₁₆NS⁺], 248 (10) [C₁₆H₁₀NS⁺], 139 (14), 43 (11) [C₃H₇⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 627 (w), 671 (w), 704 (m), 745 (s), 773 (w), 820 (s), 854 (w), 880 (m), 923 (w), 1009 (s), 1040 (m), 1069 (m), 1103 (m), 1142 (m), 1153 (m), 1194 (m), 1236 (m), 1250 (m), 1267 (m), 1285 (m), 1333 (m), 1362 (m), 1393 (m), 1443 (s), 1456 (s), 1483 (m), 1497 (s), 1545 (w), 1574 (w), 1599 (w), 2201 (w), 2855 (w), 2924 (m), 2953 (w), 3061 (w).

EA: C₂₆H₂₄BrNS (462.4): Ber.: C 67.53, H 5.23, N 3.03, S 6.93; gef.: H 67.52, H 5.23, N 2.69, S 6.67.

S-(4-((10-Hexyl-10H-phenothiazin-3-yl)ethynyl)benzyl)ethanthioat (6k)

Die Synthese wurde nach **AAV2** ausgehend von 3-Iod-10-hexyl-10H-phenothiazin (**1l**, Aryliodid 1) sowie S-(4-Iodbenzyl)ethanthioat (**1n**, Aryliodid 2) durchgeführt. Nach 1.5 h Reaktionszeit der zweiten Stufe wurden weitere 255 mg (0.873 mmol) Aryliodid 2 gelöst in 1 mL trockenem THF mittels einer Spritzenpumpe im Verlauf von 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung wurde nach **AAV1** durchgeführt, die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/Aceton 19:1 → 4:1). Man erhielt 254 mg (0.555 mmol, 56 %) eines braunen Harzes.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.85–0.90 (m, 3 H, CH₃), 1.27–1.34 (m, 4 H, CH₂), 1.38–1.48 (m, 2 H, CH₂), 1.75–1.84 (m, 2 H, CH₂), 2.36 (s, 3 H, Ac-CH₃), 3.81–3.86 (m, 2 H, NCH₂), 4.11 (s, 2 H, CH₂), 6.78 (d, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.3 Hz), 6.85 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.1 Hz, ⁵J_H = 0.8 Hz), 6.92 (td, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 7.5 Hz, ⁴J_H = 1.2 Hz), 7.10–7.18 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.18–7.24 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.40–7.44 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.9 (CH₂), 30.5 (Ac-CH₃), 31.6 (CH₂), 33.4 (CH₂), 47.1 (NCH₂), 89.0 (C_{quart}), 89.3 (C_{quart}), 115.1 (CH), 115.6 (CH), 117.0 (C_{quart}), 122.6 (C_{quart}), 122.8 (CH), 124.3 (C_{quart}), 124.9 (C_{quart}), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 129.0 (CH), 130.3 (CH), 130.9 (CH), 131.8 (CH), 137.7 (C_{quart}), 144.8 (C_{quart}), 145.5 (C_{quart}), 195.1 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 471 (100) [M⁺], 400 (26) [C₂₅H₂₂NS₂⁺], 396 (17) [C₂₇H₂₆NS⁺], 386 (58) [C₂₃H₁₆NOS₂⁺], 343 (12) [C₂₁H₁₃NS₂⁺], 325 (11) [C₂₂H₁₅NS⁺], 311 (63) [C₂₁H₁₃NS⁺], 298 (12), 293 (11), 279 (17), 277 (12) [C₁₈H₁₅NS⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 625 (w), 679 (w), 691 (w), 706 (w), 727 (m), 745 (s), 816 (m), 841 (m), 957 (m), 1018 (w), 1040 (w), 1053 (w), 1101 (m), 1130 (s), 1153 (w), 1196 (w), 1227 (m), 1238 (m), 1250 (m), 1265 (m), 1285 (w), 1924 (w), 1333 (m), 1398 (m), 1443 (m), 1456 (s), 1491 (w), 1512 (m), 1545 (w), 1574 (w), 1597 (w), 1688 (s), 2201 (w), 2854 (w), 2926 (w), 2953 (w), 3030 (w), 3057 (w).

HRMS (ESI): m/z (C₂₉H₂₉NOS₂⁺): Ber.: 471.1685; gef.: 471.1689.

7.6 Doppelte Kumada-Sonogashira-Sequenz zur Darstellung der Bis(arylethynyl)benzole **6l** und **m**

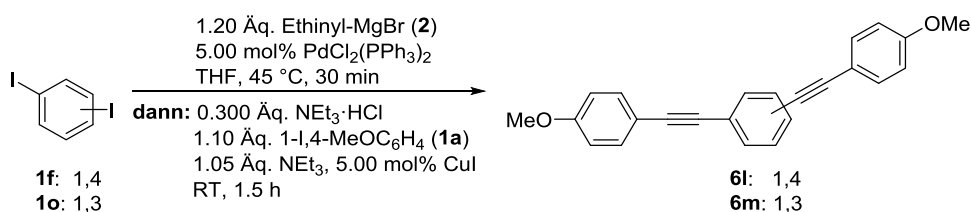
7.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV3)

Die Synthese wurde analog zu **AAV2**, jedoch ausgehend von 0.500 mmol Diiodbenzol **1f** bzw. **1o** (Aryliodid 1) und 1.00 mmol 4-Iodanisol (**1a**, Aryliodid 2) durchgeführt. Alle weiteren Einwaagen erfolgten nach **AAV2**. Die Reinigung wurde mittels des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/DCM 9:1 → 2:1) durchgeführt, eine analytische Probe wurde aus *n*-Hexan oder *n*-Hexan/EtOAc umkristallisiert.

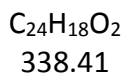
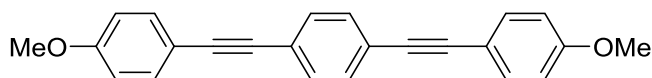
Tabelle 7-3. Experimentelle Details zur Synthese der Bis(arylethynyl)benzole **6l** und **m**.

Produkt	Verknüpfung Aryliodid 1	Ausbeute	Lösungsmittel Umkristallisation
6l	1,4 1,4-Diiodbenzol (1f)	115 mg (0.680 mmol, 68 %)	<i>n</i> -Hexan/EtOAc
6m	1,3 1,3-Diiodbenzol (1o)	149 mg (0.441 mmol, 88 %)	<i>n</i> -Hexan



7.6.2 Spektroskopische Daten

1,4-Bis((4-methoxyphenyl)ethinyl)benzol (**6l**)



Nach **AAV3** erhielt man ausgehend von 1,4-Diiodbenzol (**1f**, Aryliodid 1) sowie 4-Iodanisol (**1a**, Aryliodid 2) 115 mg (0.680 mmol, 68 %) eines hellgelben Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/DCM 9:1 → 2:1), eine analytische Probe wurde aus *n*-Hexan/EtOAc umkristallisiert.

Smp.: >210 °C (therm. Zers.).

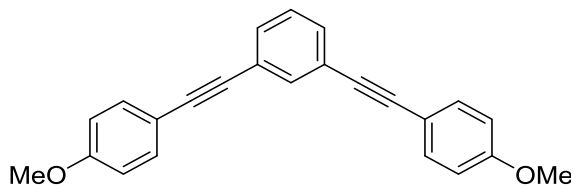
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz, 60 °C): δ 3.81 (s, 6 H, OCH₃), 6.99 (d, 4 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.1 Hz), 7.50 (d, 4 H, CH_{Ar}, ³J_H = 7.9 Hz), 7.53 (s, 4 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz, 60 °C): δ 55.1 (OCH₃), 87.5 (C_{quart}), 91.3 (C_{quart}), 113.9 (C_{quart}), 114.3 (CH), 122.4 (C_{quart}), 131.1 (CH), 132.8 (CH), 159.6 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 338 (100) [M⁺], 323 (42) [C₂₃H₁₅O₂⁺], 280 (10) [C₂₁H₁₂O⁺], 252 (11) [C₂₀H₁₂⁺], 169 (14), 126 (13).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 760 (m), 818 (m), 835 (s), 1028 (m), 1074 (m), 1107 (m), 1134 (w), 1148 (m), 1175 (m), 1242 (s), 1287 (m), 1406 (w), 1441 (m), 1491 (m), 1518 (s), 1568 (w), 1603 (m), 2210 (w), 2841 (w), 2901 (w), 2967 (w).

EA: C₂₄H₁₈O₂ (338.4): Ber.: C 85.18, H 5.36; gef.: C 84.90, H 5.43.

1,3-Bis((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzol (6m)

$C_{24}H_{18}O_2$
338.41

Nach **AAV3** erhielt man ausgehend von 1,3-Diodbenzol (**1o**, Aryliodid 1) und 4-Iodanisol (**1a**, Aryliodid 2) 149 mg (0.441 mmol, 88 %) eines gelblichen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mithilfe des Chromatographieautomaten (*n*-Hexan/DCM 9:1 → 2:1), eine analytische Probe wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert.

Smp.: 125–136 °C.

1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.83 (s, 6 H, OCH₃), 6.86–6.91 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.28–7.34 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.43–7.50 (m, 6 H, CH_{Ar}), 7.67–7.71 (m, 1 H, CH_{Ar}).

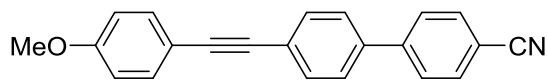
^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 55.5 (OCH₃), 87.5 (C_{quart}), 90.1 (C_{quart}), 114.2 (CH), 115.3 (C_{quart}), 124.0 (C_{quart}), 128.5 (CH), 130.9 (CH), 133.3 (CH), 134.4 (CH), 159.9 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 338 (100) [M⁺], 323 (26) [C₂₃H₁₅O₂⁺], 238 (16), 223 (11), 169 (12) [C₁₂H₉O⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 640 (w), 685 (s), 762 (w), 797 (s), 820 (s), 835 (s), 897 (m), 930 (w), 1028 (s), 1088 (w), 1105 (m), 1155 (w), 1173 (s), 1244 (s), 1279 (m), 1288 (m), 1434 (w), 1441 (m), 1456 (m), 1508 (s), 1557 (m), 1589 (m), 1605 (m), 1896 (w), 2210 (w), 2536 (w), 2839 (w), 2934 (w), 2965 (m), 3003 (w), 3661 (w).

EA: C₂₄H₁₈O₂ (338.4): Ber.: C 85.18, H 5.36; gef.: C 85.43, H 5.38.

7.7 Kumada-Sonogashira-Suzuki-Sequenz zur Darstellung von 4'-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (**6n**)



C₂₂H₁₅NO
309.37

In einem 10 mL Mikrowellengefäß wurden 4-Iodanisol (**1a**) (Aryliodid 1) sowie 1-Brom-4-iodbenzol (**1h**) (Aryliodid 2) gemäß **AAV2** zur Reaktion gebracht. Anstelle der wässrigen Aufarbeitung wurden nach Vollendung der zweiten Stufe (DC-Kontrolle) Cäsiumcarbonat (978 mg, 3.00 mmol, gelöst in 1.00 mL dest. Wasser), 4-Cyanophenylboronsäurepinacolester (**8a**) (354 mg, 1.50 mmol) sowie Triphenylphosphan (52.5 mg, 0.200 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang im Mikrowellenreaktor auf 120 °C erhitzt. Es wurde ges. NaCl_(aq) zugegeben und die wässrige Phase mit dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NH₄Cl_(aq) sowie ges. NaCl_(aq) gewaschen, mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flaschentechnik (*n*-Hexan/DCM 2:1 → 1:1). Man erhielt 143 mg (0.462 mmol, 46 %) eines beigen Feststoffs.

Smp.: 198 °C (Lit.: 202 °C^[149]).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 6.87–6.92 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.74–7.52 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.55–7.63 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.67–7.75 (m, 4 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 55.5 (OCH₃), 87.7 (C_{quart}), 91.3 (C_{quart}), 111.2 (C_{quart}), 114.2 (CH), 115.2 (C_{quart}), 119.0 (C_{quart}), 124.3 (C_{quart}), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 132.2 (CH), 132.8 (CH), 133.3 (CH), 138.5 (C_{quart}), 144.9 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 309 (100) [M⁺], 294 (32) [C₂₁H₁₂NO⁺], 266 (16), 264 (17), 155 (13).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 638 (w), 691 (m), 716 (w), 739 (w), 793 (m), 808 (s), 822 (s), 856 (w), 953 (w), 1003 (m), 1022 (s), 1107 (m), 1138 (m), 1173 (s), 1248 (s), 1288 (m), 1395 (w), 1445 (m), 1506 (s), 1568 (w), 1597 (m), 1867 (w), 1917 (w), 2212 (w), 2226 (m), 2538 (w), 2839 (w), 2916 (w), 2957 (w), 3036 (w), 3065 (w).

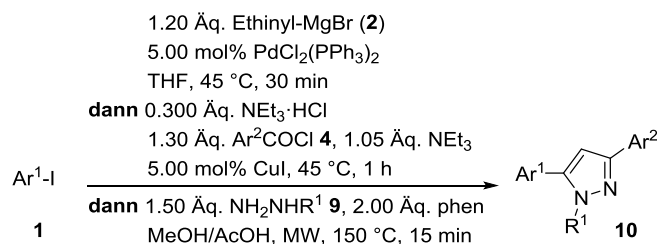
HRMS (ESI): m/z (C₂₂H₁₅NO⁺): Ber.: 310.1126; gef.: 310.1129.

7.8 Kumada-Sonogashira-Cyclokondensationssequenz zur Darstellung der Pyrazole 10

7.8.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details

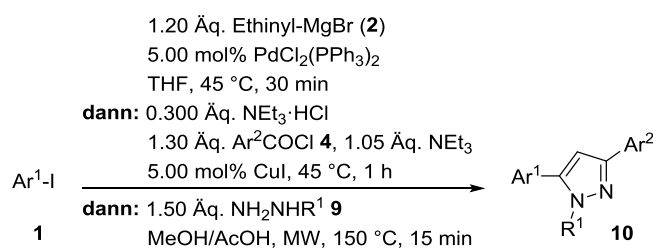
Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV4)

In einem sekurierten und ausgeheizten 10 mL Mikrowellengefäß wurde Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (35.1 mg, 50.0 μmol , 5.00 mol%) sowie, sofern fest, Aryliodid **1** (1.00 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und das Gefäß weitere zwei Male sekuriert. Ethynylmagnesiumbromidlösung in THF (**2**) (2.40 mL, 0.500 M, 1.20 mmol, 1.20 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung einige Minuten lang entgast. Im Falle eines flüssigen Aryliodids **1** wurde dieses nun zugegeben. Die entstandene gelbe Lösung wurde bis zur Vollständigkeit der Reaktion bei 45 °C gerührt (ca. 30 min, DC-Kontrolle), gegen Ende der Reaktion trat dabei eine Trübung des Reaktionsgemisches ein. Es wurde auf RT abgekühlt, Triethylaminhydrochlorid (41.3 mg, 0.300 mmol, 0.300 Äq.) zugegeben und wieder einige Minuten lang entgast. Triethylamin (106 mg, 1.05 mmol, 1.05 Äq.), Säurechlorid **4** (1.40 mmol, 1.40 Äq.) sowie Kupfer(I)iodid (9.50 mg, 50.0 μmol , 5.00 mol%) wurden zugegeben und das braune Reaktionsgemisch ca. 1 h lang bei 45 °C gerührt (DC-Kontrolle), wobei es sich dunkelbraun färbte. Nach Zugabe von Methanol (0.40 mL), Eisessig (0.40 mL), Phenanthrolin (360 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) sowie des entsprechenden Hydrazinderivats **9** (1.50 mmol, 1.50 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch 15 min lang im Mikrowellenreaktor auf 150 °C erhitzt. Es wurde ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ zugegeben und die wässrige Phase fünfmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. $\text{NaCl}(\text{aq})$ gewaschen, mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Die Aufreinigung erfolgte an Kieselgel mit einem Chromatographieautomaten SP4 der Firma Biotage. Als Eluenten wurden Gradienten aus *n*-Hexan (H) und EtOAc (EE) oder Aceton verwendet.

Tabelle 7-4: Experimentelle Details zur Synthese der Pyrazole **10**.


Pyrazol	Ar ¹ Aryliodid	Ar ² Säurechlorid	R ¹ Hydrazinderivat	Ausbeute	Eluent
10a	4-MeOC ₆ H ₄ 4-Iodanisol (1a)	Ph Benzoylchlorid (4a)	Me Methylhydrazin (9a)	209 mg (0.775 mmol, 77 %) ^a	H/EE 19:1 → 2:1
10b	4-MeOC ₆ H ₄ 1a	Ph 4a	H Hydrazinhydrat (9b)	169 mg (675 mmol, 68 %)	H/Aceton 9:1 → 2:1
10c	4-MeOC ₆ H ₄ 1a	Ph 4a	Ph Phenylhydrazin (9c)	153 mg (0.469 mmol, 47 %) ^b	H/EE 19:1 → 2:1
10d	4-ClC ₆ H ₄ 1-Chlor-4- iodbenzol (1g)	Ph 4a	Me 9a	183 mg (0.680 mmol, 68 %)	H/EE 19:1 → 2:1
10e	4-ClC ₆ H ₄ 1g	4-Tol 4-Toluoylchlorid (4b)	Me 9a	167 mg (0.590 mmol, 59 %)	H/EE 19:1 → 2:1
10f	4-ClC ₆ H ₄ 1g	Ph 4a	H 9b	163 mg (0.640 mmol, 64 %)	H/EE 19:1 → 2:1
10g	Ph Iodbenzol (1c)	4-Tol 4b	Me 9a	196 mg (0.789 mmol, 79 %)	H/EE 19:1 → 2:1
10h	2-Naphthyl 2-Iodnaphthalin (1e)	Ph 4a	Me 9a	176 mg (0.619 mmol, 70 %) ^a	H/EE 19:1 → 4:1
10i	4-F ₃ COC ₆ H ₄ 1-Iod-4-trifluor- methoxybenzol (1p)	Ph 4a	Me 9a	186 mg (0.584 mmol, 58 %)	H/EE 19:1 → 2:1
10j	Ph 1c	Ph 4a	Me 9a	169 mg (0.717 mmol, 72 %)	H/EE 19:1 → 4:1

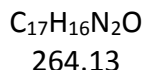
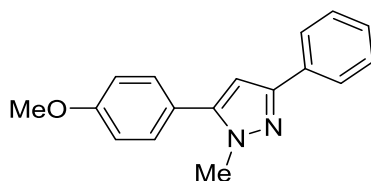
^aRegioisomerenverhältnis von 10:1. ^bRegioisomerenverhältnis von 1:2. Die Reaktionszeit der Cyclisierung wurde auf 45 min verlängert.

Fortsetzung von **Tabelle 7-4**. Experimentelle Details zur Synthese der Pyrazole **10**.

Pyrazol	Ar ¹ Aryliodid	Ar ² Säurechlorid	R ¹ Hydrazinderivat	Ausbeute	Eluent
10k	Ph 1c	4-F ₃ CC ₆ H ₄ 4-(Trifluormethyl)- benzoylchlorid (4d)	Me 9a	133 mg (0.440 mmol, 44 %)	H/EE 5:1 → 2:1 19:1 → 9:1 40:1 (manuell)
10l	Ph 1c	4-NCC ₆ H ₄ 4-Cyanobenzoyl- chlorid (4e)	Me 9a	91 mg (0.350 mmol, 35 %)	H/EE 19:1 → 2:1
10m	4-MeOC ₆ H ₄ 1a	4-F ₃ CC ₆ H ₄ 4d	Me 9a	192 mg (0.577 mmol, 58 %)	H/EE 19:1 → 2:1
10n	4-MeOC ₆ H ₄ 1a	4-NCC ₆ H ₄ 4e	Me 9a	125 mg (0.432 mmol, 43 %)	H/EE 19:1 → 2:1
10o	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ 4-Iod- <i>N,N</i> - dimethylanilin (1d)	Ph 4a	Me 9a	170 mg (0.613 mmol, 61 %)	H/EE 4:1 → 1:1
10p	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ 1d	4-F ₃ CC ₆ H ₄ 4d	Me 9a	190 mg (0.576 mmol, 59 %)	H/Aceton 19:1 → 2:1
10q	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ 1d	4-NCC ₆ H ₄ 4e	Me 9a	190 mg (0.595 mmol, 60 %)	H/Aceton 19:1 → 2:1

7.8.2 Spektroskopische Daten

5-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol (10a)



Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**), Benzoylchlorid (**4a**) und Methylhydrazin (**9a**) 209 mg (0.775 mmol, 77 %) eines gelben Feststoffs mit einem Regioisomerenverhältnis von 10:1. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 2:1.

Smp.: 102 °C (Lit.: 109–110 °C^[150]).

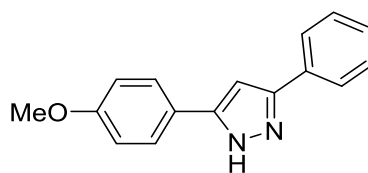
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.87 (s, 3 H, NCH₃), 3.91 (s, 3 H, OCH₃), 6.56 (s, 1 H, CH_{Ar}), 6.98–7.03 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.27–7.33 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.37–7.44 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.81–7.85 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.6 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 103.0 (CH), 114.3 (CH), 123.2 (C_{quart}), 125.6 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (CH), 130.2 (CH), 133.7 (C_{quart}), 145.0 (C_{quart}), 150.5 (C_{quart}), 159.9 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 264 (100) [M⁺], 249 (38) [C₁₆H₁₃N₂O⁺], 176 (11), 158 (11) [C₁₀H₈NO⁺], 105 (17) [C₇H₅O⁺], 77 (10) [C₆H₅⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 606 (m), 631 (w), 667 (m), 677 (m), 692 (s), 723 (w), 745 (m), 764 (s), 799 (m), 835 (s), 916 (w), 957 (m), 997 (m), 1016 (m), 1028 (m), 1036 (m), 1069 (w), 1096 (w), 1109 (w), 1155 (w), 1177 (m), 1248 (s), 1279 (w), 1290 (m), 1362 (w), 1402 (w), 1443 (m), 1460 (m), 1491 (s), 1520 (w), 1574 (w), 1612 (m), 1894 (w), 2542 (w), 2835 (w), 2911 (w), 2938 (w), 3001 (w), 3057 (w).

EA: C₁₇H₁₆N₂O (264.1): Ber.: C 77.25, H 6.10, N 10.60; gef.: C 77.03, H 6.38, N 10.41.

5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol (10b)

C₁₆H₁₄N₂O
250.30

Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**), Benzoylchlorid (**4a**) und Hydrazinhydrat (**9b**) 169 mg (0.675 mmol, 68 %) eines gelben Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/Aceton 9:1 → 1:1.

Smp.: 159 °C (Lit.: 160–161 °C^[151]).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 6.63 (s, 1 H, CH_{Ar}), 6.76–6.78 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.21–7.27 (m, 3 H, CH_{Ar}), 7.53–7.55 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.61–7.63 (m, 2 H, CH_{Ar}), 11.39 (brs, 1 H, NH).

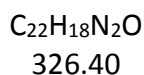
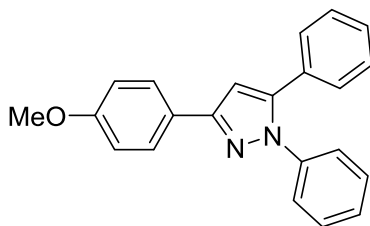
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 55.4 (OCH₃), 99.4 (CH), 114.3 (CH), 12.40 (C_{quart}), 125.7 (CH), 127.0 (CH), 128.1 (CH), 128.8 (CH), 131.7 (C_{quart}), 148.2 (C_{quart}), 149.2 (C_{quart}), 159.6 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 250 (100) [M⁺], 235 (40) [C₁₅H₁₁N₂O⁺], 207 (17) [C₁₄H₁₁N₂⁺], 178 (13), 123 (18), 105 (31) [C₇H₅O⁺], 77 (15) [C₆H₅⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 611 (m), 667 (w), 689 (s), 760 (s), 797 (m), 831 (s), 868 (w), 916 (w), 968 (m), 1028 (m), 1055 (w), 1074 (w), 1117 (w), 1155 (w), 1175 (m), 1252 (s), 1273 (m), 1300 (m), 1418 (w), 1439 (m), 1456 (m), 1508 (m), 1533 (w), 1574 (w), 1574 (w), 1614 (m), 2560 (w), 2762 (w), 2779 (w), 2833 (m), 2860 (w), 2899 (w), 2934 (w), 3003 (w), 3042 (w), 3061 (w), 3111 (w).

EA: C₁₆H₁₄N₂O (250.3): Ber.: C 76.78, H 5.64, N 11.19; gef.: C 76.57, H 5.72, N 10.90.

3-(4-Methoxyphenyl)-1,5-diphenyl-1H-pyrazol (10c)



Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**), Benzoylchlorid (**4a**) und Phenylhydrazin (**9c**) 153 mg (0.469 mmol, 47 %) eines gelben Harzes mit einem Regioisomerenverhältnis von 1:2. Die Reaktionszeit der Cyclisierung wurde auf 45 min verlängert. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 2:1, eine analytische Probe wurde durch Präzipitation im Ultraschallbad aus einer Lösung in *n*-Hexan als einzelnes Regioisomer gewonnen.

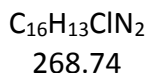
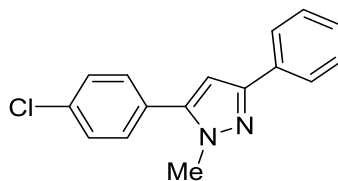
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 6.76 (s, 1 H, CH_{Ar}), 6.96–6.99 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.28–7.38 (m, 10 H, CH_{Ar}), 7.85–7.87 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 55.5 (OCH₃), 105.0 (CH), 114.3 (CH), 125.5 (CH), 126.1 (C_{quart}), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 131.0 (C_{quart}), 140.4 (C_{quart}), 144.5 (C_{quart}), 152.0 (C_{quart}), 159.8 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 326 (100) [M⁺], 311 (20) [C₂₁H₁₅N₂O⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 613 (w), 635 (w), 677 (m), 692 (s), 723 (w), 760 (s), 804 (m), 840 (m), 912 (w), 955 (m), 972 (m), 1028 (m), 1065 (m), 1119 (w), 1252 (m), 1290 (w), 1348 (w), 1431 (m), 1452 (m), 1487 (m), 1501 (m), 1526 (w), 1597 (w), 1610 (w), 2841 (w), 2974 (w), 3007 (w), 3057 (w).

HRMS (ESI): m/z (C₂₂H₁₉N₂O⁺): Ber.: 327.1492; gef.: 327.1498.

5-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol (10d)

Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von 1-Chlor-4-iodbenzol (**1g**), Benzoylchlorid (**4a**) und Methylhydrazin (**9a**) 183 mg (0.680 mmol, 68 %) eines hellbraunen Harzes. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 2:1.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.92 (s, 3 H, NCH₃), 6.60 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.29–7.35 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.38–7.48 (m, 6 H, CH_{Ar}), 7.80–7.84 (m, 2 H, CH_{Ar}).

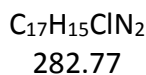
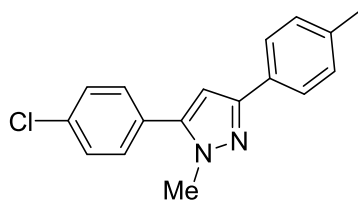
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.6 (NCH₃), 103.6 (CH), 125.7 (CH), 127.9 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 130.1 (CH), 133.3 (C_{quart}), 134.9 (C_{quart}), 144.0 (C_{quart}), 150.7 (C_{quart}), ein C_{quart} ist vermutlich aufgrund von Signalüberlagerung nicht sichtbar.

EI + MS (m/z (%)): 270 (8) [M⁺, ³⁷Cl], 268 (25) [M⁺, ³⁵Cl], 122 (96), 105 (100) [C₆H₅N₂⁺], 77 (57) [C₆H₅⁺], 51 (18).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 654 (w), 667 (m), 692 (s), 712 (m), 764 (s), 799 (m), 833 (s), 914 (w), 957 (m), 1005 (m), 1016 (w), 1069 (w), 1090 (m), 1157 (w), 1175 (w), 1190 (w), 1242 (w), 1265 (w), 1288 (w), 1360 (w), 1393 (w), 1410 (w), 1443 (w), 1460 (m), 1481 (s), 1603 (w), 1705 (w), 1900 (w), 1950 (w), 2930 (w), 2945 (w), 2984 (w), 3057 (w), 3119 (w).

HRMS (ESI): m/z (C₁₆H₁₄ClN₂⁺): Ber.: 269.0840; gef.: 269.0841.

5-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-3-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol (10e)



Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von 1-Chlor-4-iodbenzol (**1g**), 4-Toluoylchlorid (**4b**) und Methylhydrazin (**9a**) 167 mg (0.590 mmol, 59 %) eines gelben Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 2:1.

Smp.: 102 °C.

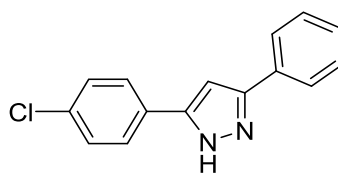
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.38 (s, 3 H, CH₃), 3.91 (s, 3 H, NCH₃), 6.57 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.20–7.23 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.37–7.48 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.69–7.73 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4 (CH₃), 37.7 (NCH₃), 103.3 (CH), 125.6 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (C_{quart}), 129.5 (CH), 130.1 (CH), 130.5 (C_{quart}), 134.8 (C_{quart}), 137.6 (C_{quart}), 143.9 (C_{quart}), 150.8 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 284 (100) [M⁺, ³⁷Cl], 282 (100) [M⁺, ³⁵Cl], 269 (5) [C₁₆H₁₂³⁷ClN₂⁺], 267 (15) [C₁₆H₁₂³⁵ClN₂⁺], 119 (18).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 673 (w), 698 (w), 710 (w), 723 (w), 756 (w), 793 (s), 822 (m), 835 (m), 947 (w), 957 (w), 1001 (m), 1016 (m), 1036 (w), 1088 (m), 1229 (w), 1261 (w), 1288 (w), 1350 (w), 1379 (w), 1406 (w), 1437 (w), 1449 (w), 1483 (m), 1907 (w), 2731 (w), 2855 (w), 2913 (w), 2943 (w), 2963 (w), 3017 (w), 3051 (w).

HRMS (ESI): m/z (C₁₇H₁₆ClN₂⁺): Ber.: 283.0997; gef.: 283.0995.

5-(4-Chlorphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol (10f)

C₁₅H₁₁ClN₂
254.72

Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von 1-Chlor-4-iodbenzol (**1g**), Benzoylchlorid (**4a**) und Hydrazinhydrat (**9b**) 163 mg (0.640 mmol, 64%) eines gelben Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 2:1.

Smp.: 215 °C (Lit.: 216–217 °C^[152]).

¹H NMR (Aceton-d₆, 600 MHz): δ 7.15 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.35–7.38 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.45–7.48 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.86–7.88 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.90–7.92 (m, 2 H, CH_{Ar}). NH aufgrund von schnellem Austausch nicht sichtbar.

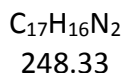
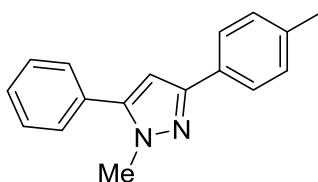
¹³C NMR (Aceton-d₆, 150 MHz): δ 100.6 (CH), 126.2 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 129.65 (CH), 129.73 (CH), 133.7 (C_{quart}). Andere C_{quart} vermutlich aufgrund von Aggregationseffekten nicht sichtbar.

EI + MS (*m/z* (%)): 254 (100) [M⁺], 225 (11) [C₁₅H₁₀Cl⁺], 189 (15), 94 (15).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 662 (m), 677 (s), 696 (w), 739 (m), 756 (s), 793 (m), 824 (s), 843 (w), 907 (w), 959 (w), 974 (m), 1011 (m), 1030 (w), 1061 (m), 1086 (m), 1096 (m), 1109 (w), 1175 (w), 1184 (w), 1229 (w), 1269 (w), 1449 (w), 1456 (m), 1477 (m), 1490 (w), 2367 (w), 2729 (w), 2762 (w), 2797 (w), 2841 (w), 2857 (w), 2868 (w), 2920 (w), 2980 (w), 3005 (w), 3065 (w), 3100 (w), 3144 (w), 3194 (w), 3746 (w).

EA: C₁₅H₁₁ClN₂ (254.7): Ber.: 70.73, H 4.35, N 11.00; gef.: C 71.02, H 4.37, N 10.73.

1-Methyl-5-phenyl-3-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol (10g)



Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von Iodbenzol (**1c**), 4-Toluoylchlorid (**4b**) und Methylhydrazin (**9a**) 196 mg (0.789 mmol, 79 %) eines gelben Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 2:1.

Smp.: 126 °C.

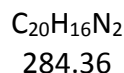
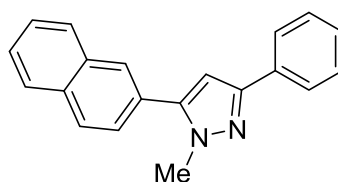
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.38 (s, 3 H, CH₃), 3.93 (s, 3 H, NCH₃), 6.59 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.21–7.24 (s, 2 H, CH_{Ar}), 7.37–7.49 (m, 5 H, CH_{Ar}), 7.71–7.75 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4 (CH₃), 37.7 (CH₃), 103.2 (CH), 125.6 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.5 (CH), 130.8 (C_{quart}), 130.9 (C_{quart}), 137.5 (C_{quart}), 145.1 (C_{quart}), 150.7 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 248 (100) [M⁺], 233 (12) [C₁₆H₁₃N₂⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 669 (m), 696 (s), 739 (w), 768 (s), 799 (s), 829 (s), 918 (w), 957 (w), 1007 (w), 1072 (w), 1119 (w), 1182 (w), 1231 (w), 1275 (w), 1288 (w), 1339 (w), 1350 (w), 1435 (w), 1485 (m), 1603 (w), 2320 (w), 2735 (w), 2832 (w), 2857 (w), 2918 (w), 2945 (w), 2994 (w), 3021 (w), 3119 (w).

EA: C₁₇H₁₆N₂ (248.3): Ber.: C 82.22, H 6.49, N 11.28; gef.: C 81.97, H 6.48, N 11.15.

1-Methyl-5-(naphthalin-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol (10h)

Abweichend von **AAV4** wurde die Reaktion im 0.88 mmol-Maßstab ausgehend von 2-Iodnaphthalin (**1e**), Benzoylchlorid (**4a**) und Methylhydrazin (**9a**) durchgeführt. Man erhielt 176 mg (0.619 mmol, 70 %) eines gelben Harzes mit einem Regioisomerenverhältnis von 10:1. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 4:1.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.01 (s, 3 H, NCH₃), 6.72 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.30–7.36 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.40–7.46 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.55–7.60 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.85–7.97 (m, 6 H, CH_{Ar}).

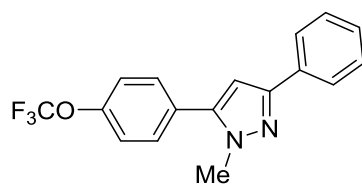
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.9 (NCH₃), 103.7 (CH), 125.7 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (C_{quart}), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 133.1 (C_{quart}), 133.2 (C_{quart}), 133.6 (C_{quart}), 145.2 (C_{quart}), 150.8 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 284 (100) [M⁺], 153 (11) [C₁₁H₇N⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 642 (w), 669 (m), 692 (s), 737 (m), 750 (s), 762 (s), 797 (m), 820 (m), 860 (m), 897 (w), 912 (w), 941 (w), 959 (m), 1013 (w), 1022 (w), 1069 (w), 1130 (w), 1155 (w), 1186 (w), 1215 (w), 1252 (w), 1273 (w), 1288 (w), 1362 (w), 1410 (w), 1433 (w), 1458 (m), 501 (w), 1545 (w), 1603 (w), 2803 (w), 2945 (w), 2984 (w), 3022 (w), 3053 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₂₀H₁₇N₂⁺): Ber.: 285.1386; gef.: 285.1389.

1-Methyl-3-phenyl-5-(4-(trifluormethoxy)phenyl)-1H-pyrazol (10i).



$C_{17}H_{13}F_3N_2O$
318.30

Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von 1-Iod-4-trifluormethoxybenzol (**1p**), Benzoylchlorid (**4a**) und Methylhydrazin (**9a**) 186 mg (0.584 mmol, 58 %) eines beigen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 2:1.

Smp.: 137 °C.

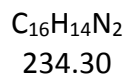
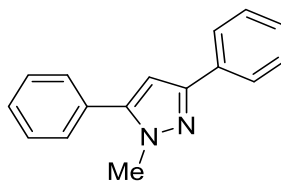
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.93 (s, 3 H, NCH₃), 6.61 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.31–7.34 (m, 3 H, CH_{Ar}), 7.40–7.43 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.49–7.51 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.82–7.84 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.7 (NCH₃), 103.7 (CH), 120.6 (q, C_{quart}, ¹J_H = 259 Hz), 121.3 (CH), 125.7 (CH), 127.9 (CH), 128.8 (CH), 129.5 (C_{quart}), 130.4 (CH), 133.3 (C_{quart}), 143.8 (C_{quart}), 149.5 (C_{quart}), 150.8 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 318 (100) [M⁺], 202 (5) [C₉H₇F₃NO⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 611 (w), 638 (w), 658 (m), 692 (s), 737 (w), 764 (s), 799 (m), 810 (w), 831 (w), 841 (w), 854 (m), 922 (w), 959 (w), 1005 (m), 1020 (w), 1069 (w), 1107 (m), 1161 (s), 1204 (s), 1252 (s), 1362 (w), 1383 (w), 1414 (w), 1445 (w), 1462 (w), 1491 (m), 1510 (w), 1555 (w), 1605 (w), 1908 (w), 2853 (w), 2884 (w), 2924 (w), 2957 (w), 3061 (w).

EA: C₁₇H₁₃F₃N₂O (318.3): Ber.: C 64.15, H 4.12, N 8.80; gef.: C 63.94, H 4.27, N 8.50.

1-Methyl-3,5-diphenyl-1H-pyrazol (10j)

Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von Iodbenzol (**1c**), Benzoylchlorid (**4a**) und Methylhydrazin (**9a**) 168 mg (0.717 mmol, 72 %) eines gelben Harzes. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 4:1.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.94 (s, 3 H, NCH₃), 6.62 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.28–7.34 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.39–7.50 (m, 7 H, CH_{Ar}), 7.82–7.86 (m, 2 H, CH_{Ar}).

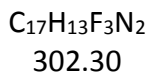
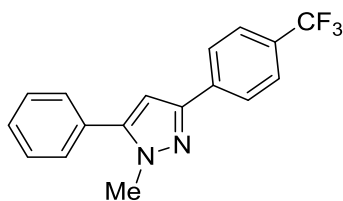
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.7 (CH₃), 103.4 (CH), 125.7 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 130.8 (C_{quart}), 133.6 (C_{quart}), 145.2 (C_{quart}), 150.6 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 234 (100) [M⁺], 77 (10) [C₆H₅⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 615 (w), 671 (m), 691 (s), 746 (s), 762 (s), 802 (w), 845 (w), 916 (w), 957 (w), 997 (w), 1007 (w), 1026 (w), 1070 (w), 1098 (w), 1157 (w), 1179 (w), 1190 (w), 1231 (w), 1275 (w), 1290 (w), 1304 (w), 1329 (w), 1362 (w), 1404 (w), 1423 (w), 1437 (w), 1452 (w), 1460 (w), 1485 (m), 1549 (w), 1605 (w), 1734 (w), 1767 (w), 1884 (w), 1950 (w), 2943 (w), 2986 (w), 3044 (w), 3059 (w), 3119 (w).

EA: C₁₆H₁₄N₂ (234.3): Ber.: C 82.02, H 6.02, N 11.96; gef.: C 82.10, H 5.91, N 11.72.

1-Methyl-3-phenyl-5-(4-(trifluormethyl)phenyl)-1H-pyrazol (10k)



Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von Iodbenzol (**1c**), 4-(Trifluormethyl)benzoylchlorid (**4d**) und Methylhydrazin (**9a**) 133 mg (0.440 mmol, 44 %) eines gelblichen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte zweimal mithilfe des Biotage *SP4* mit Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 5:1 → 2:1 und 19:1 → 9:1, gefolgt von manueller Säulenchromatographie (*n*-Hexan/EtOAc 40:1).

Smp.: 77 °C.

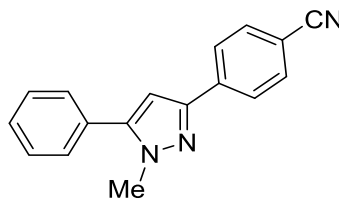
1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.95 (s, 3 H, NCH₃), 6.66 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.44–7.50 (m, 5 H, CH_{Ar}), 7.64–7.67 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.92–7.96 (m, 2 H, CH_{Ar}).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.9 (NCH₃), 103.8 (CH), 124.4 (q, C_{quart}, $^1J_F = 273$ Hz), 125.7 (CH), 125.7 (q, CH, $^3J_F = 4$ Hz), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 129.5 (q, C_{quart}, $^2J_F = 32$ Hz), 130.5 (C_{quart}), 137.0 (q, C_{quart}, $^5J_F = 1$ Hz), 145.6 (C_{quart}), 149.1 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 302 (28) [M⁺], 173 (100) [C₈H₆F₃N₂⁺], 145 (31) [C₇H₄F₃⁺], 114 (12) [C₈H₄N⁺], 71 (17), 54 (46) [C₃H₄N⁺], 43 (47) [CH₃N₂⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 635 (w), 671 (m), 692 (m), 741 (w), 768 (s), 800 (m), 839 (m), 853 (m), 918 (w), 959 (m), 988 (w), 1007 (m), 1043 (m), 1063 (s), 1107 (s), 1159 (m), 1182 (m), 1238 (m), 1275 (m), 1323 (s), 1368 (w), 1412 (w), 1435 (w), 1460 (w), 1472 (w), 1491 (w), 1616 (w), 1724 (w), 2859 (w), 2938 (w), 2955 (w), 2988 (w), 3082 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₁₇H₁₄F₃N₂⁺): Ber.: 303.1104; gef.: 303.1109.

4-(1-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonnitril (10l)

C₁₇H₁₃N₃
259.31

Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von Iodbenzol (**1c**), 4-Cyanobenzoylchlorid (**4e**) und Methylhydrazin (**9a**) 91 mg (0.350 mmol, 35 %) eines farblosen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 2:1, eine analytische Probe für die photophysikalische Charakterisierung wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert.

Smp.: 143 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.94 (s, 3 H, NCH₃), 6.66 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.42–7.53 (m, 5 H, CH_{Ar}), 7.66–7.70 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.91–7.95 (m, 2 H, CH_{Ar}).

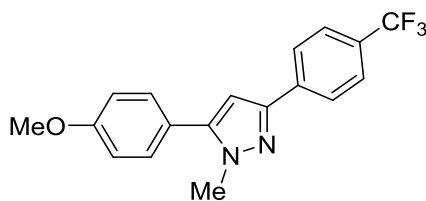
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 38.0 (NCH₃), 104.0 (CH), 110.9 (C_{quart}), 119.3 (C_{quart}), 125.9 (CH), 128.9 (CH), 128.97 (CH), 129.02 (CH), 130.3 (C_{quart}), 132.7 (CH), 138.0 (C_{quart}), 145.7 (C_{quart}), 148.6 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 259 (32) [M⁺], 130 (100) [C₁₀H₁₀⁺], 114 (11) [C₈H₄N⁺], 102 (29) [C₇H₄N⁺], 71 (23), 54 (60) [C₃H₄N⁺], 43 (65) [CH₃N₂⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 644 (w), 667 (w), 691 (m), 702 (m), 733 (w), 766 (s), 770 (m), 847 (m), 864 (w), 897 (w), 957 (m), 1007 (m), 1022 (m), 1032 (w), 1059 (m), 1109 (m), 1128 (m), 1179 (m), 1248 (m), 1260 (m), 1283 (m), 1354 (w), 1368 (w), 1398 (w), 1433 (w), 1456 (w), 1483 (m), 1605 (w), 1612 (w), 1721 (m), 2222 (m), 2355 (w), 2882 (w), 2909 (w), 2949 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₁₇H₁₄N₃⁺): Ber.: 260.1182; gef.: 260.1181.

5-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-3-(4-trifluormethyl)phenyl)-1H-pyrazol (10m)



$C_{18}H_{15}F_3N_2O$

332.33

Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**), 4-(Trifluormethyl)benzoylchlorid (**4d**) und Methylhydrazin (**9a**) 192 mg (0.577 mmol, 58 %) eines gelblichen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 2:1, eine analytische Probe für die photophysikalische Charakterisierung wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert.

Smp.: 112 °C.

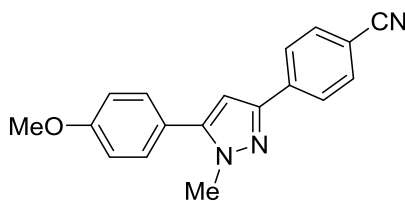
1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.87 (s, 3 H, OCH₃), 3.92 (s, 3 H, NCH₃), 6.60 (s, 1 H, CH_{Ar}), 6.99–7.03 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.37–7.40 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.63–7.67 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.91–7.95 (m, 2 H, CH_{Ar}).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.8 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 103.5 (C_{quart}), 114.4 (CH), 124.5 (q, C_{quart}, $^1J_F = 272$ Hz), 122.8 (CH), 125.67 (CH), 125.70 (q, CH, $^3J_F = 4$ Hz), 129.4 (q, C_{quart}, $^2J_F = 32$ Hz), 130.2 (CH), 137.1 (q, C_{quart}, $^5J_F = 1$ Hz), 145.4 (C_{quart}), 149.1 (C_{quart}), 160.1 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 332 (100) [M⁺], 317 (32) [C₁₇H₁₂F₃N₂O⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 608 (m), 633 (m), 675 (m), 698 (w), 737 (w), 770 (m), 791 (s), 833 (s), 849 (s), 910 (w), 937 (w), 959 (m), 976 (w), 999 (m), 1015 (m), 1038 (m), 1065 (s), 1090 (m), 1111 (s), 1161 (s), 1177 (m), 1252 (s), 1292 (m), 1321 (s), 1356 (w), 1425 (m), 1447 (m), 1462 (m), 1495 (m), 1533 (w), 1574 (w), 1614 (m), 2841 (w), 2886 (w), 2909 (w), 2936 (w), 2967 (w), 3076 (w).

EA: C₁₈H₁₅F₃N₂O (332.3): Ber.: C 65.06, H 4.55, N 8.43; gef.: C 65.33, H 4.72, N 8.19.

4-(5-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzotrifluorid (10n) $C_{18}H_{15}N_3O$

289.34

Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**), 4-Cyanobenzoylchlorid (**4e**) und Methylhydrazin (**9a**) 125 mg (0.432 mmol, 43 %) eines gelblichen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 2:1, eine analytische Probe für die photophysikalische Charakterisierung wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert.

Smp.: 125 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 3.91 (s, 3 H, NCH_3), 6.60 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.01 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.37 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.67 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.91 (m, 2 H, CH_{Ar}).

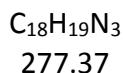
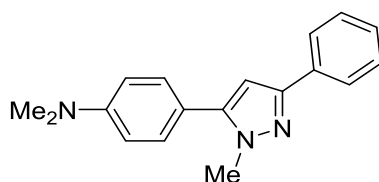
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 37.8 (NCH_3), 55.5 (OCH_3), 103.6 (CH), 110.7 (C_{quart}), 114.4 (CH), 119.3 (C_{quart}), 122.6 (C_{quart}), 125.9 (CH), 130.2 (CH), 132.6 (CH), 138.1 (C_{quart}), 145.5 (C_{quart}), 148.5 (C_{quart}), 160.2 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 289 (100) [M^+], 274 (29) [$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}^+$].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 613 (m), 677 (m), 712 (m), 768 (s), 802 (w), 812 (m), 827 (s), 841 (m), 932 (w), 959 (w), 1001 (m), 1013 (m), 1030 (m), 1111 (m), 1155 (w), 1177 (s), 1254 (s), 1279 (w), 1296 (m), 1358 (w), 1423 (m), 1445 (m), 1468 (m), 1491 (s), 1530 (w), 1555 (w), 1560 (w), 1611 (m), 2226 (m), 2847 (w), 2911 (w), 2953 (w), 2982 (w), 3044 (w).

HRMS (ESI): m/z ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}^+$): Ber.: 290.1288; gef.: 290.1290.

***N,N*-Dimethyl-4-(1-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)anilin (10o)**



Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von 4-Iod-*N,N*-dimethylanilin (**1d**), Benzoylchlorid (**4a**) und Methylhydrazin (**9a**) 170 mg (0.613 mmol, 61 %) eines hellbraunen Harzes. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 4:1 → 1:1.

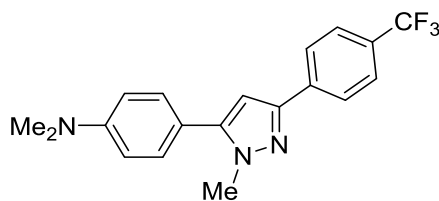
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.02 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.93 (s, 3 H, NCH₃), 6.54 (s, 1 H), 6.77–6.82 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.27–7.44 (m, 5 H, CH_{Ar}), 7.82–7.85 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.6 (NCH₃), 40.5 (N(CH₃)₂), 102.6 (CH), 112.2 (CH), 118.3 (CH), 125.6 (CH), 127.5 (C_{quart}), 128.7 (CH), 129.7 (CH), 133.8 (C_{quart}), 145.7 (C_{quart}), 150.4 (C_{quart}), 150.5 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 277 (23) [M⁺], 158 (100) [C₁₀H₁₀N₂⁺], 130 (19), 205 (30), 103 (10), 77 (22) [C₆H₅⁺], 43 (22) [CH₃N₂⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 667 (m), 675 (m), 692 (s), 723 (w), 737 (w), 762 (s), 797 (m), 820 (m), 914 (8w), 945 (m), 957 (m), 993 (w), 1020 (w), 1067 (w), 1096 (w), 1126 (w), 1167 (m), 1188 (m), 1227 (m), 1277 (w), 1287 (w), 1360 (s), 1406 (w), 1445 (m), 1460 (m), 1495 (s), 1522 (m), 1551 (w), 1612 (m), 1890 (w), 2725 (w), 2805 (w), 2855 (w), 2887 (w), 2980 (w), 3034 (w), 3055 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₁₈H₂₀N₃⁺): Ber.: 278.1652; gef.: 278.1652.

***N,N*-Dimethyl-4-(1-methyl-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)anilin (10p)**C₁₉H₁₈F₃N₃

345.37

Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von 4-Iod-*N,N*-dimethylanilin (**1d**), 4-(Trifluormethyl)benzoylchlorid (**4d**) und Methylhydrazin (**9a**) 180 mg (0.576 mmol, 58 %) eines gelblichen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/Aceton 19:1 → 2:1, eine analytische Probe für die photophysikalische Charakterisierung wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert.

Smp.: 152 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.03 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.93 (s, 3 H, NCH₃), 6.57 (s, 1 H, CH_{Ar}), 6.77–6.82 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.31–7.36 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.63–7.66 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.92–7.95 (m, 2 H, CH_{Ar}).

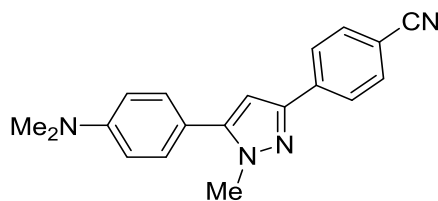
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.8 (NCH₃), 40.5 (N(CH₃)₂), 103.0 (CH), 112.2 (CH), 117.9 (C_{quart}), 124.5 (q, C_{quart}, ¹J_F = 272 Hz), 125.66 (CH), 125.69 (q, CH, ³J_F = 4 Hz), 129.3 (q, C_{quart}, ²J_F = 32.2 Hz), 129.7 (CH), 137.3 (C_{quart}), 146.1 (C_{quart}), 149.0 (C_{quart}), 150.6 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 345 (100) [M⁺], 172 (25) [C₈H₅F₃N⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 667 (w), 677 (w), 694 (w), 719 (w), 739 (w), 779 (m), 816 (w), 841 (m), 851 (m), 945 (m), 959 (m), 993 (w), 1013 (m), 1063 (m), 1092 (m), 1109 (s), 1155 (m), 1184 (w), 1200 (w), 1231 (w), 1279 (w), 1292 (m), 1323 (m), 1356 (w), 1427 (w), 1439 (w), 1481 (w), 1497 (m), 1533 (w), 1553 (w), 1609 (m), 2523 (w), 2583 (w), 2625 (w), 2714 (w), 2810 (w), 2862 (w), 2901 (w), 2928 (w), 2999 (w), 3030 (w).

EA: C₁₉H₁₈F₃N₃ (345.4): Ber.: C 66.08, H 5.25, N 12.17; gef.: C 66.18, H 4.99, N 12.08.

4-(5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (10q)



C₁₉H₁₈N₄
302.38

Nach **AAV4** erhielt man ausgehend von 4-Iod-*N,N*-dimethylanilin (**1d**), 4-Cyanobenzoylchlorid (**4e**) und Methylhydrazin (**9a**) 180 mg (0.595 mmol, 60 %) eines farblosen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/Aceton 19:1 → 9:1, eine analytische Probe für die photophysikalische Charakterisierung wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert.

Smp.: 188 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.30 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.93 (s, 3 H, NCH₃), 6.57 (s, 1 H, CH_{Ar}), 6.78–6.81 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.29–7.34 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.65–7.69 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.90–7.94 (m, 2 H, CH_{Ar}).

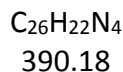
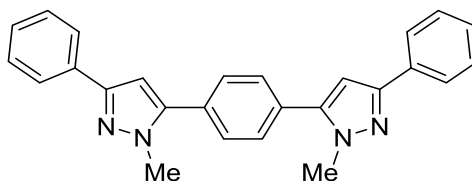
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.9 (NCH₃), 40.5 (N(CH₃)₂), 103.2 (CH), 110.7 (C_{quart}), 112.2 (CH), 117.6 (C_{quart}), 119.4 (C_{quart}), 125.9 (CH), 129.7 (CH), 132.6 (CH), 138.3 (C_{quart}), 146.3 (C_{quart}), 148.4 (C_{quart}), 150.7 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 302 (100) [M⁺], 151 (20).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 673 (m), 692 (w), 716 (m), 729 (m), 764 (m), 777 (s), 822 (s), 845 (s), 947 (m), 995 (w), 1016 (m), 1038 (m), 1072 (m), 1090 (m), 1117 (m), 1125 (m), 1175 (m), 1233 (m), 1263 (w), 1277 (m), 1300 (m), 1325 (m), 1358 (m), 1396 (w), 1422 (m), 1445 (m), 1470 (m), 1470 (m), 1526 (m), 1549 (w), 1607 (m), 1894 (w), 2220 (m), 2531 (w), 2648 (w), 2722 (w), 2812 (w), 2866 (w), 2899 (w), 2992 (w), 3030 (w), 3048 (w), 3073 (w), 3215 (w).

EA: C₁₉H₁₈N₄ (302.4): Ber.: C 75.47, H 6.00, N 18.53; gef.: C 75.28, H 5.98, N 18.23.

7.9 Doppelte Kumada-Sonogashira-Cyclokondensationssequenz zur Darstellung von 1,4-Bis(1-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzol (**10r**)



Die Synthese wurde analog zu **AAV1** ausgehend von 1.00 mmol 1,4-Diodbenzol (**1f**) durchgeführt. Abweichend wurden 1.00 Äq. **1f** eingesetzt und die restlichen Einwaagen verdoppelt. Mit Benzoylchlorid (**4a**) und Methylhydrazin (**9a**) erhielt man 223 mg (0.571 mmol, 57 %) eines gelben Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mit einem Gradienten von *n*-Hexan/EtOAc 19:1 → 2:1.

Smp.: 229 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.00 (s, 6 H, NCH₃), 6.68 (s, 2 H, CH_{Ar}), 7.30–7.36 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.41–7.46 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.59 (s, 4 H, CH_{Ar}), 7.84–7.87 (m, 4 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.9 (CH₃), 103.7 (CH), 125.7 (CH), 127.9 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 130.9 (C_{quart}), 133.4 (C_{quart}), 144.4 (C_{quart}), 150.8 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 390 (100) [M⁺], 195 (16).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 667 (m), 692 (s), 739 (w), 766 (s), 804 (m), 851 (m), 916 (w), 959 (w), 1005 (m), 1022 (w), 1069 (w), 1096 (w), 1177 (w), 1192 (w), 1234 (w), 1263 (w), 1325 (w), 1362 (w), 1404 (w), 1414 (w), 1433 (w), 1460 (m), 1485 (w), 1603 (w), 1734 (w), 2313 (w), 2803 (w), 2926 (w), 2951 (w), 3032 (w), 3063 (w), 3130 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₂₆H₂₃N₄⁺): Ber.: 391.1917; gef.: 391.1920.

7.10 Kumada-Sonogashira-Cyclokondensationssequenz zur Darstellung der Pyrimidine 12

7.10.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5)

In einem sekurierten und ausgeheizten 10 mL Mikrowellengefäß wurde Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (35.1 mg, 50.0 μmol , 5.00 mol%) sowie, sofern fest, Aryliodid **1** (1.00 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und das Gefäß weitere zwei Male sekuriert. Ethynylmagnesiumbromid (**2**) in THF (2.40 mL, 0.500 M, 1.20 mmol, 1.20 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung einige Minuten lang entgast. Im Falle eines flüssigen Aryliodids **1** wurde dieses nun zugegeben. Die entstandene gelbe Lösung wurde bis zur Vollständigkeit der Reaktion bei 45 °C gerührt (ca. 30 min, DC-Kontrolle), gegen Ende der Reaktion trat dabei eine Trübung des Reaktionsgemisches ein. Es wurde auf RT abgekühlt, Triethylaminhydrochlorid (41.3 mg, 0.300 mmol, 0.300 Äq.) zugegeben und wieder einige Minuten lang entgast. Triethylamin (106 mg, 1.05 mmol, 1.05 Äq.), Säurechlorid **4** (1.40 mmol, 1.40 Äq.) sowie Kupfer(I)iodid (9.50 mg, 50.0 μmol , 5.00 mol%) wurden zugegeben und das braune Reaktionsgemisch ca. 1 h lang bei 45 °C gerührt (DC-Kontrolle), wobei es sich dunkelbraun färbte. Nach Abkühlen auf RT wurden THF (2.60 mL), 2-Methoxyethanol (2.0 mL) und eine Lösung von Benzamidin-HCl (**11**) (392 mg, 2.50 mmol, 2.50 Äq.) und K_2CO_3 (346 mg, 2.50 mmol, 2.50 Äq.) in H_2O (1.50 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h lang im vorgeheizten Ölbad auf 90 °C erhitzt. Ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ wurde zugegeben und die wässrige Phase fünfmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ gewaschen, mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Rohprodukt an Celite[®] adsorbiert. Die Aufreinigung erfolgte an Kieselgel mit einem Chromatographieautomaten SP4 der Firma Biotage (*n*-Hexan/Aceton 19:1). Falls notwendig, wurde anschließend aus *n*-Hexan umkristallisiert.

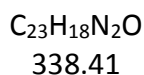
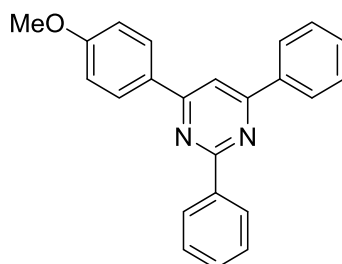
Tabelle 7-5. Experimentelle Details zur Synthese der Pyrimidine **12**.

Pyrimidin	Ar ¹ Aryliodid	Ar ² Säurechlorid	Ausbeute
12a	4-MeOC ₆ H ₄ 4-Iodanisol (1a)	Ph Benzoylchlorid (4a)	171 mg (0.505 mmol, 51 %)
12b	4-Tol 4-Iodtoluol (1q)	Ph 4a	138 mg (0.428 mmol, 43 %) ^a
12c	2-Naphthyl 2-Iodnaphthalin (1e)	4-Tol 4-Toluoylchlorid (4b)	170 mg (0.456 mmol, 46 %) ^a
12d	4-F ₃ CC ₆ H ₄ 4-Iodbenzotrifluorid (1j)	Ph 4a	157 mg (0.417 mmol, 42 %) ^a
12e	4-ClC ₆ H ₄ 1-Chlor-4-iodbenzol (1g)	Ph 4a	147 mg (0.429 mmol, 43 %) ^a
12f	4-BrC ₆ H ₄ 1-Brom-4-iodbenzol (1h)	3-ClC ₆ H ₄ 3-Chlorbenzoylchlorid (4g)	207 mg (0.491 mmol, 49 %) ^a

^aNach Umkristallisation aus *n*-Hexan.

7.10.2 Spektroskopische Daten

4-(4-Methoxyphenyl)-2,6-diphenylpyrimidin (12a)



Nach **AAV5** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**) und Benzoylchlorid (**4a**) 171 mg (0.505 mmol, 51 %) eines farblosen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte säulen-chromatographisch, eine analytische Probe wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert.

Smp.: 142 °C (Lit.: 138–140 °C^[153]).

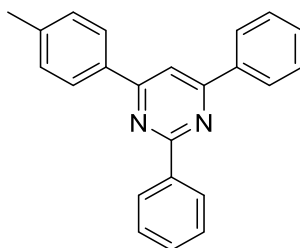
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 7.06–7.08 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.51–7.58 (m, 6 H, CH_{Ar}), 7.94 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.27–8.39 (m, 4 H, CH_{Ar}), 8.73–8.74 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 55.6 (OCH₃), 109.5 (CH), 114.4 (CH), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 130.1 (C_{quart}), 130.7 (CH), 130.8 (CH), 137.8 (C_{quart}), 138.4 (C_{quart}), 162.0 (C_{quart}), 164.3 (C_{quart}), 164.5 (C_{quart}), 164.6 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 338 (100) [M⁺], 235 (21) [C₁₆H₁₃NO⁺], 220 (32) [C₁₈H₁₂NO⁺], 132 (11), 102 (10) [C₇H₅N₂⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 630 (w), 689 (s), 731 (m), 752 (s), 773 (m), 806 (w), 829 (s), 864 (w), 926 (w), 986 (w), 1026 (m), 1074 (w), 1103 (w), 1115 (w), 1148 (w), 1171 (s), 1236 (m), 1256 (m), 1294 (w), 1366 (s), 1395 (w), 1420 (w), 1445 (w), 1456 (w), 1495 (m), 1512 (s), 1526 (s), 1566 (s), 1587 (m), 1609 (m), 2841 (w), 2951 (w), 3005 (w), 3034 (w).

EA: C₂₃H₁₈N₂O (338.4): Ber.: C 81.63, H 5.36, N 8.28; gef.: C 81.60, H 5.60, N 8.02.

2,4-Diphenyl-6-(*p*-tolyl)pyrimidin (12b)

C₂₃H₁₈N₂
322.41

Nach **AAV5** erhielt man ausgehend von 4-Iodtoluol (**1q**) und Benzoylchlorid (**4a**) 138 mg (0.428 mmol, 43 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch, gefolgt von Umkristallisation aus *n*-Hexan (15 mL).

Smp.: 150 °C (Lit.: 148–150 °C^[154]).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.47 (s, 3 H, CH₃), 7.35–7.39 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.50–7.61 (m, 6 H, CH_{Ar}), 7.99 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.19–8.23 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.27–8.32 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.72–8.77 (m, 2 H, CH_{Ar}).

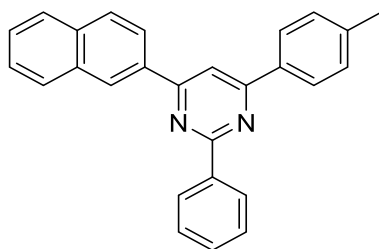
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.6 (CH₃), 110.1 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.55 (CH), 128.60 (CH), 129.0 (CH), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 130.8 (CH), 134.9 (C_{quart}), 137.8 (C_{quart}), 138.4 (C_{quart}), 141.3 (C_{quart}), 164.6 (C_{quart}), 164.7 (C_{quart}), 164.8 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 322 (100) [M⁺], 219 (79) [C₁₅H₁₁N₂⁺], 204 (48) [C₁₆H₁₂⁺], 115 (32) [C₈H₅N⁺], 102 (31) [C₇H₄N⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 631 (s), 642 (m), 664 (s), 685 (s), 718 (m), 746 (s), 773 (m), 824 (m), 866 (w), 924 (w), 1016 (m), 1070 (m), 1171 (m), 1184 (w), 1236 (m), 1306 (w), 1360 (s), 1377 (w), 1410 (w), 1497 (m), 1510 (s), 1522 (s), 1566 (s), 1589 (m), 2365 (w), 2918 (w), 2990 (w), 3030 (w), 3057 (w).

EA: C₂₃H₁₈N₂ (322.4): Ber.: C 85.68, H 5.63, N 8.69; gef.: C 85.83, H 5.33, N 8.49.

4-(Naphthalin-2-yl)-2-phenyl-6-(*p*-tolyl)pyrimidin (12c)



$C_{27}H_{20}N_2$
372.47

Nach **AAV5** erhielt man ausgehend von 2-Iodnaphthalin (**1e**) und 4-Toluoylchlorid (**4b**) 170 mg (0.456 mmol, 46 %) eines hellgelben, kristallinen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch, gefolgt von Umkristallisation aus *n*-Hexan (15 mL).

Smp.: 155 °C.

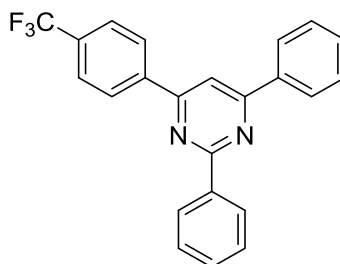
1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.48 (s, 3 H, CH₃), 7.37–7.40 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.50–7.61 (m, 5 H, CH_{Ar}), 7.90–7.95 (m, 1 H, CH_{Ar}), 8.00–8.06 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.12–8.13 (m, 1 H, CH_{Ar}), 8.23–8.26 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.38–8.42 (m, 1 H, CH_{Ar}), 8.76–8.80 (m, 3 H, CH_{Ar}).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.7 (CH₃), 110.3 (CH), 124.4 (CH), 126.7 (CH), 127.36 (CH), 127.39 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 133.5 (C_{quart}), 134.7 (C_{quart}), 134.9 (C_{quart}), 135.1 (C_{quart}), 138.4 (C_{quart}), 141.3 (C_{quart}), 164.6 (C_{quart}), 164.8 (C_{quart}). Ein C_{quart} ist vermutlich aufgrund von Signalüberlagerung des Signals bei δ 164.6 nicht sichtbar.

EI + MS (m/z (%)): 372 (100) [M⁺], 269 (45) [C₂₀H₁₅N⁺], 254 (34) [C₂₀H₁₄⁺], 167 (11) [C₁₂H₉N⁺], 152 (27), 149 (42), 115 (19), 97 (11), 85 (11), 83 (11), 71 (21), 57 (37).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 613 (m), 660 (m), 692 (s), 746 (s), 756 (s), 791 (w), 816 (s), 853 (m), 885 (m), 928 (w), 949 (w), 1016 (m), 1042 (w), 1072 (w), 1115 (m), 1130 (w), 1148 (w), 1175 (w), 1229 (w), 1271 (w), 1306 (w), 1339 (m), 1371 (m), 1435 (m), 1506 (m), 1531 (s), 1568 (m), 1589 (m), 2918 (w), 2972 (w), 3022 (w).

EA: C₂₇H₂₀N₂ (372.5): Ber.: C 87.07, H 5.41, N 7.52; gef.: C 87.04, H 5.16, N 7.53.

2,4-Diphenyl-6-(4-(trifluormethyl)phenyl)pyrimidin (12d)C₂₃H₁₅F₃N₂

376.38

Nach **AAV5** erhielt man ausgehend von 4-Iodbenzotrifluorid (**1j**) und Benzoylchlorid (**4a**) 157 mg (0.417 mmol, 42 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch, gefolgt von Umkristallisation aus *n*-Hexan (9.0 mL).

Smp.: 149 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.53–7.60 (m, 6 H, CH_{Ar}), 7.81–7.82 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.00 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.28–8.31 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.37–8.38 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.70–8.74 (m, 2 H, CH_{Ar}).

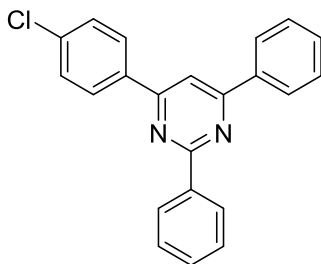
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 110.7 (CH), 124.1 (q, C_{quart}, ¹J_F = 272 Hz), 126.0 (q, CH, ³J_F = 4 Hz), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 131.0 (CH), 131.2 (CH), 132.5 (q, C_{quart}, ²J_F = 33 Hz), 137.3 (C_{quart}), 137.9 (C_{quart}), 141.0 (C_{quart}), 163.4 (C_{quart}), 164.8 (C_{quart}), 165.3 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 376 (100) [M⁺], 273 (64) [C₁₆H₁₀F₃N⁺], 204 (47), 170 (24) [C₉H₅F₃⁺], 102 (33) [C₇H₄N⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 631 (m), 650 (m), 681 (s), 737 (s), 752 (m), 775 (w), 826 (m), 841 (m), 872 (w), 920 (w), 957 (w), 1001 (m), 1016 (m), 1067 (s), 1109 (s), 1157 (m), 1194 (w), 1240 (w), 1321 (s), 1362 (m), 1447 (w), 1497 (m), 1518 (m), 1530 (m), 1568 (m), 1589 (m), 3040 (w), 3065 (w).

EA: C₂₃H₁₅F₃N₂ (367.4): Ber.: C 73.40, H 4.02, N 7.44; gef.: C 73.23, H 3.45, N 7.37.

4-(4-Chlorphenyl)-2,6-diphenylpyrimidin (12e)



C₂₂H₁₅ClN₂
342.83

Nach **AAV5** erhielt man ausgehend von 1-Chlor-4-iodbenzol (**1g**) und Benzoylchlorid (**4a**) 147 mg (0.429 mmol, 43 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch, gefolgt von Umkristallisation aus *n*-Hexan (25 mL).

Smp.: 164 °C (Lit.: 160–161 °C^[155]).

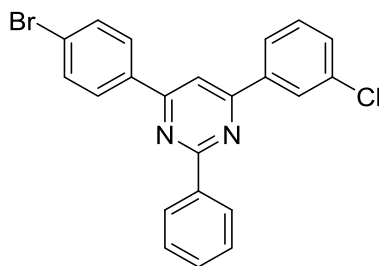
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.50–7.61 (m, 8 H, CH_{Ar}), 7.95 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.20–8.31 (m, 4 H, CH_{Ar}), 8.68–8.74 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 110.1 (CH), 127.4 (CH), 128.59 (CH), 128.60 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 130.9 (CH), 131.0 (CH), 136.0 (C_{quart}), 137.1 (C_{quart}), 137.5 (C_{quart}), 138.1 (C_{quart}), 163.6 (C_{quart}), 164.7 (C_{quart}), 165.0 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 344 (30) [M⁺, ³⁷Cl], 342 (90) [M⁺, ³⁵Cl], 241 (9) [C₁₅H₁₀³⁷ClN⁺], 239 (26) [C₁₅H₁₀³⁵ClN⁺], 204 (100) [C₁₅H₁₀N⁺], 138 (10) [C₈H₅³⁷Cl⁺], 136 (28) [C₈H₅³⁵Cl⁺], 102 (35) [C₇H₄N⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 658 (m), 687 (s), 750 (s), 775 (m), 820 (m), 932 (w), 1074 (w), 1092 (m), 1111 (w), 1171 (w), 1238 (w), 1296 (w), 1360 (s), 1393 (w), 1447 (w), 1491 (m), 1526 (s), 1568 (s), 1589 (m), 3030 (w), 3055 (w), 3092 (w).

EA: C₂₂H₁₅ClN₂ (342.8): Ber.: C 77.08, H 4.41, N 8.17; gef.: C 76.82, H 4.22, N 7.98.

4-(4-Bromphenyl)-6-(3-chlorphenyl)-2-phenylpyrimidin (12f)

$$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2$$

$$421.72$$

Nach **AAV5** erhielt man ausgehend von 1-Brom-4-iodbenzol (**1h**) und 3-Chlorbenzoylchlorid (**4g**) 207 mg (0.491 mmol, 49 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch, gefolgt von Umkristallisation aus *n*-Hexan (23 mL).

Smp.: 129 °C (Lit.: 130–132 °C^[156]).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.47–7.56 (m, 5 H, CH_{Ar}), 7.67–7.69 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.89 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.11–8.15 (m, 3 H, CH_{Ar}), 8.246 – 8.254 (m, 1 H, CH_{Ar}), 8.66–8.68 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 110.0 (CH), 125.5 (CH), 125.8 (C_{quart}), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 130.3 (CH), 131.0 (CH), 131.1 (CH), 132.3 (CH), 135.3 (C_{quart}), 136.2 (C_{quart}), 137.8 (C_{quart}), 139.3 (C_{quart}), 163.6 (C_{quart}), 164.0 (C_{quart}), 164.8 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 424 (7) [M⁺, ⁸¹Br, ³⁷Cl], 422 (26) [M⁺, ⁸¹Br, ³⁵Cl], 420 (21) [M⁺, ⁷⁹Br, ³⁵Cl], 362 (50) [C₁₇H₁₂⁸¹Br³⁷ClN₂⁺], 360 (100) [C₁₇H₁₂⁸¹Br³⁵ClN₂⁺], 358 (52) [C₁₇H₁₂⁷⁹Br³⁵ClN₂⁺], 284 (11) [C₁₅H₉⁸¹BrN⁺], 282 (13) [C₁₅H₉⁷⁹BrN⁺], 238 (22), 200 (53), 180 (18), 174 (13), 139 (17), 136 (12), 100 (21), 75 (10).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 617 (w), 637 (m), 654 (m), 683 (s), 725 (s), 748 (s), 789 (m), 824 (m), 835 (m), 866 (w), 932 (w), 1003 (w), 1026 (w), 1047 (w), 1074 (m), 1114 (w), 1145 (w), 1175 (w), 1236 (w), 1271 (w), 1296 (w), 1360 (s), 1402 (w), 1477 (m), 1487 (m), 1526 (s), 1564 (s), 1587 (m), 3038 (w), 3063 (w).

EA: C₂₂H₁₄BrClN₂ (421.7): Ber.: C 62.66, H 3.35, N 6.64; gef.: C 62.50, H 3.10, N 6.43.

7.11 Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden **1** mit Ethylpropiolat (**13**) zur Darstellung von Arylpropioisäureethylestern **14**

7.11.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV6)

In einem sekurierten und ausgeheizten 10 mL Schlenk-Rohr wurden Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (14.6 mg, 20.0 μmol , 2.00 mol%) sowie Kupfer(I)iodid (7.62 mg, 40.0 μmol , 4.00 mol%) vorgelegt und das Gefäß weitere zwei Male sekuriert. Es wurde in trockenem DME (3.00 mL) gelöst und einige Minuten lang bei RT gerührt, wobei sich die Lösung orange färbte. Nach Zugabe von Kaliumcarbonat (276 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) und des entsprechenden Aryliodids **1** (1.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch im vorgeheizten Ölbad auf 40 °C erhitzt und Ethylpropiolat (**13**) (198 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) gelöst in DME (1.00 mL) wurde mithilfe einer Spritzenpumpe über 21 h zugegeben (1.0 mL Spritze, 0.050 mm/min Vorschubgeschwindigkeit). Nach Abschluss der Zugabe wurde noch 1 h lang weiter bei 40 °C gerührt, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert wurde. Die Reinigung erfolgte mittels Flaschentechnik oder mithilfe des Biotage SP4 Flash Purification Systems an Silicagel mit Gradienten aus *n*-Hexan (H) und EtOAc (EE) oder Aceton.

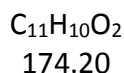
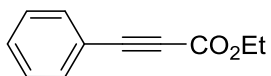
Tabelle 7-6. Experimentelle Details zur Synthese der Arylpropioisäureethylester **14**.

$\text{Ar}^1\text{-I} \xrightarrow[2.00 \text{ \AA}q. \text{ K}_2\text{CO}_3, \text{ DME}, 40^\circ \text{C}, 21 \text{ h}]{2.00 \text{ \AA}q. \text{ Ethylpropiolat (13) (Spritzenpumpe)} \\ 2.00 \text{ mol\% PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2, 4.00 \text{ mol\% CuI}} \text{Ar}^1\text{-C}\equiv\text{C-COOEt}$ $\mathbf{1} \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \mathbf{14}$			
Arylpropioisäure-ethylester	Ar ¹ Aryliodid	Ausbeute	Eluent Säulenchromatographie
14a	Ph Iodbenzol (1c)	124 mg (0.712 mmol, 71 %)	Flashtechnik H/EE 100:1
14b	4-Tol 4-Iodtoluol (1q)	181 mg (0.961 mmol, 96 %) 1.76 g (9.35 mmol, 94 %) ^a	Flashtechnik H/EE 20:1
14c	4-MeC(O)C ₆ H ₄ 4-Iodacetophenon (1r)	191 mg (0.883 mmol, 88 %)	Flashtechnik H/EE 20:1 → 6:1
14d	4-MeOC ₆ H ₄ 4-Iodanisol (1a)	198 mg (0.969 mmol, 97 %)	Flashtechnik H/EE 10:1
14e	4-F ₃ CC ₆ H ₄ 4-Iodbenzotrifluorid (1j)	202 mg (0.834 mmol, 83 %)	Flashtechnik H/EE 50:1
14f	2-MeOC ₆ H ₄ 2-Iodanisol (1s)	170 mg (0.832 mmol, 83 %)	Flashtechnik H/EE 30:1
14g	4-Pyridyl 4-Iodpyridin (1i)	88 mg (0.502 mmol, 50 %)	Biotage H/EE 19:1 → 4:1
14h	9-Phenanthryl 9-Iodphenanthren (1t)	252 mg (0.919 mmol, 92 %)	Flashtechnik H/EE 30:1
14i	2-Naphthyl 2-Iodnaphthalin (1e)	215 mg (0.959 mmol, 96 %)	Flashtechnik H/EE 30:1
14j	3-ClC ₆ H ₄ 1-Chlor-3-iodbenzol (1u)	194 mg (0.930 mmol, 93 %)	Flashtechnik H/EE 49:1
14k	10-Hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazin-3-yl 10-Hexyl-3-iod-10 <i>H</i> -phenothiazin (1l)	313 mg (0.825 mmol, 82 %)	Flashtechnik H/Aceton 10:1 dann Biotage, H
14l	7-Brom-10-hexyl-10 <i>H</i> - phenothiazin-3-yl (1v)	1.24 g (0.271 mmol, 68 %) ^b	Flashtechnik H → H/Aceton 50:1 → 25:1 → 10:1

^aDurchgeführt im 10.0 mmol-Maßstab. ^bDurchgeführt im 4.00 mmol-Maßstab.

7.11.2 Spektroskopische Daten

Ethyl-3-phenylpropiolat (14a)



Nach **AAV6** erhielt man ausgehend von Iodphenol (**1c**) 150 mg (0.861 mmol, 86 %) eines gelblichen Öls. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan/EtOAc 50:1).

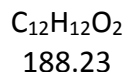
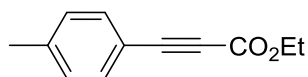
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.36 (t, 3 H, CH₃, ³J_H = 7.1 Hz), 4.30 (q, 2 H, CH₂, ³J_H = 7.1 Hz), 7.34–7.40 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.42–7.48 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.57–7.61 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 62.2 (CH₂), 80.8 (C_{quart}), 86.2 (C_{quart}), 119.8 (C_{quart}), 128.7 (CH), 130.7 (CH), 133.1 (CH), 154.3 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 174 (12) [M⁺], 129 (100) [C₉H₅O⁺], 102 (66) [C₈H₆⁺], 75 (14).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 606 (w), 756 (w), 860 (w), 922 (w), 947 (w), 1020 (m), 1070 (w), 1096 (w), 1115 (w), 1175 (s), 1188 (s), 1242 (w), 1285 (s), 1368 (w), 1391 (w), 1445 (w), 1491 (w), 1705 (s), 2210 (w), 2236 (w), 2904 (w), 2940 (w), 2984 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₁₁H₁₁O₂⁺): Ber.: 175.0754; gef.: 175.0753.

Ethyl-3-(*p*-tolyl)propiolat (14b)

Nach **AAV6** erhielt man ausgehend von 4-Iodtoluol (**1q**) 181 mg (0.961 mmol, 96 %) eines gelblichen Öls. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan/EtOAc 20:1). Zusätzlich wurde ein Ansatz im 10.0 mmol-Maßstab in einem 70 mL Schlenk-Rohr durchgeführt, hierbei erhielt man 1.76 g (9.35 mmol, 94 %) eines gelben Öls.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.35 (t, 3 H, CH₃, ³J_H = 7.1 Hz), 2.37 (s, 3 H, CH₃), 4.29 (q, 2 H, CH₂, ³J_H = 7.1 Hz), 7.15–7.19 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.45–7.49 (m, 2 H, CH_{Ar}).

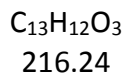
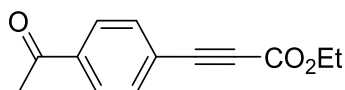
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 21.8 (CH₃), 62.1 (CH₂), 80.5 (C_{quart}), 86.7 (C_{quart}), 116.6 (C_{quart}), 129.5 (CH), 133.1 (CH), 141.4 (C_{quart}), 154.3 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 188 (28) [M⁺], 143 (100) [C₁₀H₇O⁺], 116 (98) [C₉H₈⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 708 (w), 725 (w), 746 (m), 816 (m), 860 (w), 947 (w), 1018 (w), 1094 (w), 1113 (m), 1165 (s), 1190 (s), 1242 (w), 1287 (s), 1366 (m), 1389 (w), 1447 (w), 1464 (w), 1508 (m), 1607 (w), 1701 (s), 2207 (m), 2236 (w), 2872 (w), 2907 (w), 2926 (w), 2938 (w), 2984 (w), 3032 (w).

EA: C₁₂H₁₂O₂ (188.2): Ber.: C 76.57, H 6.43; gef.: C 76.65, H 6.73.

Ethyl-3-(4-acetylphenyl)propiolat (14c)



Nach **AAV6** erhielt man ausgehend von 4-Iodacetophenon (**1r**) 191 mg (0.883 mmol, 88 %) eines farblosen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan/EtOAc 20:1 → 6:1).

Smp.: 84 °C (Lit.: 82–83.5 °C^[109]).

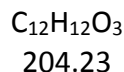
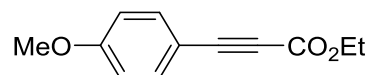
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.36 (t, 3 H, CH₃, ³J_H = 7.1 Hz), 2.61 (s, 3 H, CH₃), 4.31 (q, 2 H, CH₂, ³J_H = 7.1 Hz), 7.64–7.68 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.93–7.96 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 26.8 (CH₃), 62.5 (CH₂), 83.0 (C_{quart}), 84.6 (C_{quart}), 124.4 (C_{quart}), 128.4 (CH), 133.2 (CH), 138.1 (C_{quart}), 153.8 (C_{quart}), 197.2 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 216 (38) [M⁺], 171 (100) [C₁₁H₇O₂⁺], 144 (73) [C₁₀H₇O⁺], 129 (74) [C₉H₅O⁺], 101 (12) [C₈H₅⁺], 100 (12) [C₈H₄⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 689 (s), 746 (s), 816 (m), 837 (s), 849 (m), 866 (m), 949 (m), 959 (m), 1009 (m), 1024 (s), 1078 (m), 1173 (s), 1196 (s), 1256 (s), 1259 (s), 1287 (s), 1266 (m), 1400 (m), 1431 (w), 1445 (w), 1458 (m), 1558 (w), 1599 (m), 1682 (s), 1726 (w), 2210 (m), 2247 (w), 2872 (w), 2901 (w), 2926 (w), 2959 (w), 2995 (w).

EA: C₁₃H₁₂O₃ (216.2): Ber.: C 72.21, H 5.59; gef.: C 72.09, H 5.86.

Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)propiolat (14d)

Nach **AAV6** erhielt man ausgehend von 4-Iodanisol (**1a**) 198 mg (0.969 mmol, 97 %) eines farblosen Öls. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan/EtOAc 10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.35 (t, 3 H, CH₃, ³J_H = 7.1 Hz), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 4.28 (q, 2 H, CH₂, ³J_H = 7.1 Hz), 6.87–6.89 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.52–7.54 (m, 2 H, CH_{Ar}).

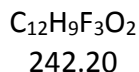
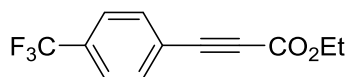
¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 14.3 (CH₃), 55.5 (OCH₃), 62.1 (CH₂), 80.3 (C_{quart}), 87.0 (C_{quart}), 111.6 (C_{quart}), 114.4 (CH), 135.1 (CH), 154.5 (C_{quart}), 161.6 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 204 (30) [M⁺], 159 (61) [C₁₀H₇O₂⁺], 142 (100) [C₉H₈O⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 644 (w), 746 (m), 789 (w), 810 (m), 831 (s), 860 (w), 947 (w), 1022 (s), 1096 (m), 1109 (m), 1159 (s), 1192 (s), 1250 (s), 1285 (s), 1368 (w), 1389 (w), 1443 (w), 1460 (w), 1508 (s), 1603 (m), 1701 (s), 2203 (m), 2236 (w), 2841 (w), 2907 (w), 2938 (w), 2980 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₁₂H₁₃O₃⁺): Ber.: 205.0859; gef.: 205.0865.

Ethyl-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)propiolat (14e)



Nach **AAV6** erhielt man ausgehend von 4-Iodbenzotrifluorid (**1j**) 202 mg (0.834 mmol, 83 %) eines farblosen Öls. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan/EtOAc 50:1).

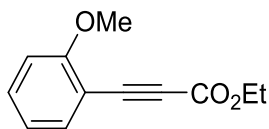
1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.36 (t, 3 H, CH₃, $^3J_H = 7.1$ Hz), 4.29 (q, 2 H, CH₂, $^3J_H = 7.1$ Hz), 7.62–7.65 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.67–7.71 (m, 2 H, CH_{Ar}).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 62.1 (CH₂), 82.4 (C_{quart}), 83.9 (C_{quart}), 123.6 (q, C_{quart}, $^5J_F = 1$ Hz), 123.7 (q, C_{quart}, $^1J_F = 273$ Hz), 125.7 (q, CH, $^3J_F = 4$ Hz), 132.3 (q, C_{quart}, $^2J_F = 33$ Hz), 133.3 (CH), 153.7 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 242 (4) [M⁺], 197 (100) [C₁₀H₄F₃O⁺], 170 (69) [C₉H₅F₃⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 741 (m), 749 (m), 843 (s), 947 (w), 1016 (s), 1065 (s), 1107 (s), 1126 (s), 1167 (s), 1198 (s), 1283 (s), 1321 (s), 1368 (m), 1406 (m), 1449 (w), 1516 (w), 1616 (w), 1709 (s), 2214 (w), 2239 (m), 2878 (w), 2909 (w), 2941 (w), 2988 (w).

EA: C₁₂H₉F₃O₂ (242.2): Ber.: C 59.51, H 3.75; gef.: C 59.46, H 3.97.

Ethyl-3-(2-methoxyphenyl)propiolat (14f) $C_{12}H_{12}O_3$

204.23

Nach **AAV6** erhielt man ausgehend von 2-Iodanisol (**1s**) 170 mg (0.832 mmol, 83 %) eines farblosen Öls. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan/EtOAc 30:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.35 (t, 3 H, CH_3 , $^3J_{\text{H}} = 7.1$ Hz), 3.90 (s, 3 H, OCH_3) 4.30 (q, 2 H, CH_2 , $^3J_{\text{H}} = 7.1$ Hz), 6.88–6.96 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.40 (ddd, 1 H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{H}} = 8.4$ Hz, 7.5 Hz, $^4J_{\text{H}} = 1.8$ Hz), 7.51–7.54 (m, 1 H, CH_{Ar}).

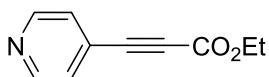
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.2 (CH_3), 55.9 (OCH_3), 62.1 (CH_2), 83.2 (C_{quart}), 84.7 (C_{quart}), 108.9 (C_{quart}), 110.9 (CH), 120.6 (CH), 132.4 (CH), 135.0 (CH), 154.3 (C_{quart}), 161.6 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 204 (42) [M^+], 159 (31) [$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_2^+$], 132 (100) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}^+$], 115 (21) [$\text{C}_8\text{H}_3\text{O}^+$], 103 (11), 77 (16) [C_6H_5^+].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 608 (m), 746 (s), 789 (w), 810 (w), 858 (w), 945 (w), 1018 (s), 1045 (m), 1074 (w), 1094 (w), 1113 (m), 1161 (s), 1184 (s), 1223 (m), 1244 (s), 1277 (s), 1298 (s), 1366 (w), 1466 (w), 1435 (m), 1464 (m), 1491 (m), 1576 (w), 1597 (m), 1701 (s), 2210 (m), 2839 (w), 2872 (w), 2938 (w), 2861 (w), 2980 (w), 3076 (w).

EA: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (204.2): Ber.: C 70.58, H 5.92; gef.: C 70.31, H 6.19.

Ethyl-3-(pyridin-4-yl)propiolat (14g)



$C_{10}H_9NO_2$
175.19

Nach **AAV6** erhielt man ausgehend von 4-Iodpyridin (**1i**) 88 mg (0.502 mmol, 50 %) eines hellbraunen Öls, das sich an der Luft in wenigen Stunden schwarz färbte. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan/EtOAc 9:1 → 4:1).

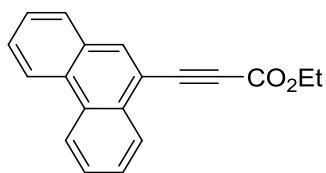
1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.34 (t, 3 H, CH₃, $^3J_H = 7.1$ Hz), 4.30 (q, 2 H, CH₂, $^3J_H = 7.1$ Hz), 7.39–7.41 (m, 2 H, CH_{Ar}), 8.64–8.66 (m, 2 H, CH_{Ar}).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.1 (CH₃), 62.7 (CH₂), 82.2 (C_{quart}), 83.9 (C_{quart}), 126.2 (CH), 128.0 (C_{quart}), 150.2 (CH), 153.3 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 175 (16) [M⁺], 130 (100) [C₈H₄NO⁺], 103 (29) [C₇H₅N⁺], 75 (11).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 669 (w), 748 (m), 818 (m), 858 (w), 953 (w), 989 (w), 1020 (m), 1065 (w), 1096 (w), 1113 (w), 1190 (s), 1217 (m), 1285 (s), 1368 (m), 1406 (m), 1447 (w), 1466 (w), 1474 (w), 1489 (w), 1537 (w), 1589 (m), 1709 (s), 2218 (w), 2245 (w), 2940 (w), 2984 (w), 3042 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₁₀H₁₀NO₂⁺): Ber.: 176.0708; gef.: 176.0706.

Ethyl-3-(phenanthren-9-yl)propiolat (14h)

C₁₉H₁₄O₂
274.32

Nach **AAV6** erhielt man ausgehend von 9-Iodphenanthren (**1t**) 252 mg (0.919 mmol, 92 %) eines gelblichen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan/EtOAc 30:1).

Smp.: 85 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.42 (t, 3 H, CH₃, ³J_H = 7.2 Hz), 4.38 (q, 2 H, CH₂, ³J_H = 7.1 Hz), 7.62 (ddd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.0 Hz, 7.1 Hz, ⁴J_H = 1.2 Hz), 7.68–7.75 (m, 3 H, CH_{Ar}), 7.86–7.89 (m, 1 H, CH_{Ar}), 8.19 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.39–8.45 (m, 1 H, CH_{Ar}), 8.64–8.71 (m, 2 H, CH_{Ar}).

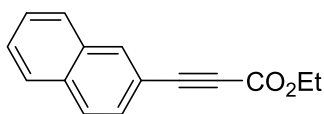
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.3 (CH₃), 62.3 (OCH₂), 84.7 (C_{quart}), 85.0 (C_{quart}), 116.3 (C_{quart}), 122.8 (CH), 123.0 (CH), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 130.1 (C_{quart}), 130.7 (C_{quart}), 130.8 (C_{quart}), 131.3 (C_{quart}), 135.6 (CH), 154.3 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 274 (38) [M⁺], 229 (21) [C₁₇H₁₉O⁺], 202 (100) [C₁₆H₁₀⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 667 (w), 723 (s), 746 (s), 766 (s), 804 (w), 854 (m), 889 (m), 920 (w), 1016 (m), 1074 (m), 1109 (m), 1148 (w), 1192 (s), 1211 (s), 1233 (m), 1260 (s), 1319 (m), 1368 (w), 1379 (w), 1452 (w), 1474 (w), 1692 (s), 2210 (m), 2857 (w), 2905 (w), 2863 (w), 2978 (w), 3366 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₁₉H₁₅O₂⁺): Ber.: 275.1067; gef.: 275.1067.

Ethyl-3-(naphthalin-2-yl)propiolat (14i)



C₁₅H₁₂O₂
224.26

Nach **AAV6** erhielt man ausgehend von 2-Iodnaphthalin (**1e**) 215 mg (0.959 mmol, 96 %) eines farblosen Feststoffs. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan/EtOAc 30:1).

Smp.: 56 °C.

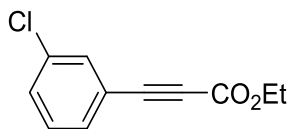
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.38 (t, 3 H, CH₃, ³J_H = 7.1 Hz), 4.33 (q, 2 H, CH₂, ³J_H = 7.1 Hz), 7.50–7.59 (m, 3 H, CH_{Ar}), 7.81–7.85 (m, 3 H, CH_{Ar}), 8.15–8.16 (m, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.3 (CH₃), 62.3 (CH₂), 81.0 (C_{quart}), 86.7 (C_{quart}), 116.9 (C_{quart}), 127.1 (CH), 128.00 (CH), 128.04 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 132.7 (C_{quart}), 134.0 (C_{quart}), 134.4 (CH), 154.2 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 224 (33) [M⁺], 179 (47) [C₁₃H₇O⁺], 152 (100) [C₁₂H₈⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 644 (m), 711 (m), 745 (s), 824 (s), 862 (m), 905 (m), 955 (w), 970 (m), 1028 (s), 1115 (m), 1126 (m), 1167 (s), 1200 (s), 1234 (s), 1252 (m), 1269 (s), 1285 (s), 1346 (w), 1366 (m), 1393 (w), 1497 (w), 1593 (w), 1624 (w), 1692 (s), 1701 (s), 2212 (m), 2266 (w), 2907 (w), 2986 (w), 3059 (w), 3372 (w).

HRMS (ESI): m/z (C₁₅H₁₃O₂⁺): Ber.: 225.0910; gef.: 225.0912.

Ethyl-3-(3-chlorphenyl)propiolat (14j) $C_{11}H_9ClO_2$

208.64

Nach **AAV6** erhielt man ausgehend von 1-Chlor-3-iodbenzol (**1u**) 194 mg (0.930 mmol, 93 %) eines gelblichen Öls. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashtechnik (*n*-Hexan/EtOAc 49:1).

1H -NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.36 (t, 3 H, CH₃, $^3J_H = 7.1$ Hz), 4.30 (q, 2 H, CH₂, $^3J_H = 7.1$ Hz), 7.29–7.34 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.41–7.48 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.56–7.58 (m, 1 H, CH_{Ar}).

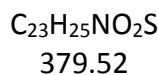
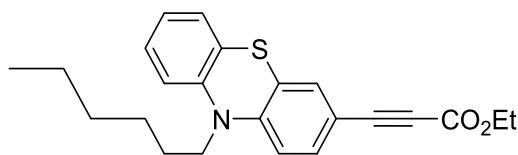
^{13}C -NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 14.1 (CH₃), 62.3 (OCH₂), 81.5 (C_{quart}), 84.1 (C_{quart}), 121.4 (C_{quart}), 129.9 (CH), 130.9 (CH), 131.0 (CH), 132.6 (CH), 134.5 (C_{quart}), 153.7 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 210 (6) [M⁺, ^{37}Cl], 208 (17) [M⁺, ^{35}Cl], 165 (33) [C₉H₄O $^{37}ClO^+$], 163 (100) [C₉H₄O $^{35}ClO^+$], 138 (22) [C₈H₅ $^{37}Cl^+$], 136 (67) [C₈H₅ $^{35}Cl^+$], 99 (15) [C₈H₃ $^+$].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 608 (w), 679 (s), 746 (m), 785 (m), 833 (w), 860 (w), 881 (w), 943 (w), 961 (w), 1022 (m), 1080 (m), 1094 (m), 1113 (w), 1184 (s), 1258 (m), 1368 (m), 1558 (m), 1589 (w), 1705 (s), 2214 (w), 2239 (w), 2907 (w), 2983 (2), 2984 (w), 3069 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₁₁H₁₀ $^{35}ClO_2^+$): Ber.: 209.0364; gef.: 209.0363.

Ethyl-3-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)propiolat (14k)



Nach **AAV6** erhielt man ausgehend von 10-Hexyl-3-iod-10*H*-phenothiazin (**11**) 313 mg (0.825 mmol, 82 %) eines orangefarbenen Harzes. Die Reinigung erfolgte mit *n*-Hexan/Aceton 10:1, gefolgt von einer weiteren säulenchromatographischen Reinigung mithilfe des Biotage *SP4* Flash Purification Systems mit *n*-Hexan als Eluent.

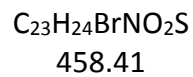
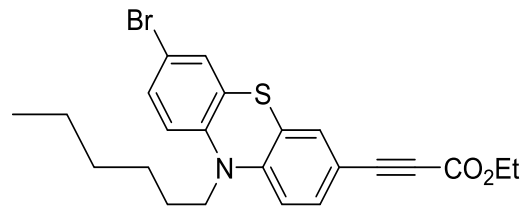
¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 300 MHz): δ 0.82–0.87 (m, 3 H; CH₃), 1.25–1.34 (m, 7 H; CH₂, CH₃), 1.41–1.51 (m, 2 H; CH₂), 1.74–1.84 (m, 2 H; CH₂), 3.96–4.00 (m, 2 H, NCH₂), 4.25 (q, 2 H, OCH₂, ³J_H = 7.1 Hz), 6.96–7.01 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.04–7.08 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.12–7.16 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.22 (ddd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.2 Hz, 7.2 Hz, ⁴J_H = 1.6 Hz), 7.34 (d, 1 H, CH_{Ar}, ⁴J_H = 1.9 Hz, 7.45 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.5 Hz, ⁴J_H = 2.0 Hz).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 14.4 (CH₃), 23.3 (CH₂), 27.0 (CH₂), 27.4 (CH₂), 32.1 (CH₂), 48.1 (NCH₂), 62.4 (OCH₂), 81.8 (C_{quart}), 86.2 (C_{quart}), 113.4 (C_{quart}), 116.6 (CH), 117.2 (CH), 124.2 (CH), 124.3 (C_{quart}), 125.8 (C_{quart}), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 131.8 (CH), 133.6 (CH), 144.9 (C_{quart}), 148.7 (C_{quart}), 154.3 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 379 (100) [M⁺], 334 (8) [C₁₈H₁₄NOS⁺], 308 (60) [C₁₈H₁₄NO₂S⁺], 294 (57) [C₁₇H₁₂NO₂S⁺], 266 (11), 222 (35) [C₁₄H₈NS⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 629 (w), 669 (w), 694 (w), 745 (s), 814 (m), 858 (m), 883 (m), 964 (w), 1026 (m), 1103 (m), 1165 (s), 1238 (s), 1250 (m), 1271 (m),

EA: C₂₃H₂₅NO₂S (379.5): Ber.: C 72.79, H 6.64, N 3.69, S 8.45; gef.: C 72.58, H 6.51, N 3.47, S 8.48.

Ethyl-3-(7-brom-10-hexyl-10H-phenothiazin-3-yl)propiolat (14I)

Abweichend von **AAV6** wurde die Reaktion im 4.00 mmol-Maßstab durchgeführt. Man erhielt ausgehend von 3-Brom-10-hexyl-7-iod-10H-phenothiazin (**1v**) 1.24 g (2.71 mmol, 68 %) eines orangefarbenen Harzes, das langsam auskristallisierte. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flaschentechnik (*n*-Hexan → *n*-Hexan/Aceton 50:1 → 25:1 → 10:1).

Smp.: 60–65°C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 0.81–0.87 (m, 3 H, CH₃), 1.25–1.30 (m, 7 H, CH₂, CH₃), 1.40–1.50 (m, 2 H; CH₂), 1.73–1.83 (m, 2 H, CH₂), 3.95–4.00 (m, 2 H, NCH₂), 4.25 (q, 2 H, OCH₂, ³J_H = 7.1 Hz), 7.01 (d, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.7 Hz), 7.09 (d, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.5 Hz), 7.30 (d, 1 H, CH_{Ar}, ⁴J_H = 2.3 Hz), 7.33–7.37 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.47 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.5 Hz, ⁴J_H = 2.0 Hz).

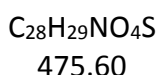
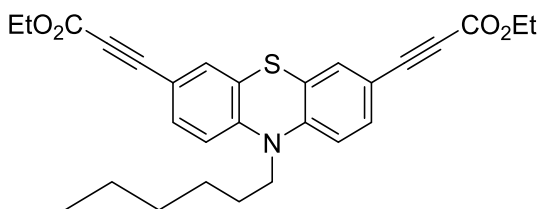
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 14.4 (CH₃), 23.2 (CH₂), 27.0 (CH₂), 27.2 (CH₂), 32.1 (CH₂), 48.1 (NCH₂), 62.5 (OCH₂), 81.9 (C_{quart}), 85.9 (C_{quart}), 113.8 (C_{quart}), 115.7 (C_{quart}), 116.8 (CH), 118.6 (CH), 124.9 (C_{quart}), 126.8 (C_{quart}), 130.1 (CH), 131.2 (CH), 131.9 (CH), 133.8 (CH), 144.3 (C_{quart}), 148.2 (C_{quart}), 154.3 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 459 (100) [M⁺ (⁸¹Br)], 457 (100) [M⁺ (⁷⁹Br)], 414 (9) [C₂₁H₁₉⁸¹BrNOS⁺], 412 (9) [C₂₁H₁₉⁷⁹BrNOS⁺], 388 (59) [C₁₈H₁₃⁸¹BrNO₂S⁺], 386 (62) [C₁₈H₁₃⁷⁹BrNO₂S⁺], 374 (80) [C₁₇H₁₁⁸¹BrNO₂S⁺], 372 (71) [C₁₇H₁₁⁷⁹BrNO₂S⁺], 356 (10), 354 (10), 346 (17), 344 (15), 328 (10), 302 (52) [C₁₄H₇⁸¹BrNS⁺], 300 (52) [C₁₄H₇⁷⁹BrNS⁺], 222 (13), 220 (19), 177 (12), 149 (15), 43 (13) [C₃H₇⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 652 (w), 689 (w), 719 (w), 743 (m), 766 (m), 793 (s), 829 (m), 862 (m), 968 (w), 995 (w), 1030 (m), 1107 (m), 1159 (m), 1180 (s), 1238 (m), 1271 (m), 1304 (w), 1352 (m), 1368 (w), 1393 (m), 1456 (s), 1595 (m), 1703 (m), 2205 (m), 2270 (w), 2853 (w), 2868 (w), 2926 (w).

EA: C₂₃H₂₄BrNO₂S (458.4): Ber.: C 60.26, H 5.28, N 3.06, S 6.99; gef.: C 60.54, H 5.18, N 3.05, S 7.16.

7.12 Doppelte Sonogashira-Kupplung mit Ethylpropiolat (13) zur Darstellung von Diethyl-3,3'-(10-hexyl-10H-phenothiazin-3,7-diyl)dipropiolat (14m)



Abweichend von **AAV6** wurden 1.00 Äq. 10-Hexyl-3,7-diiod-10H-phenothiazin (**1w**) eingesetzt und alle weiteren Einwaagen verdoppelt. Die Reinigung erfolgte durch zweimalige manuelle Flash-Chromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Aceton 10:1, dann 20:1). Man erhielt 385 mg (0.810 mmol, 81 %) eines orangefarbenen Feststoffs, eine analytische Probe für die photophysikalische Charakterisierung wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert.

Smp.: 93 °C.

1H -NMR (Aceton- d_6 , 300 MHz): δ 0.83–0.88 (m, 3 H; CH₃), 1.24–1.36 (m, 10 H, CH₂, CH₃), 1.41–1.53 (m, 2 H; CH₂), 1.76–1.85 (m, 2 H; CH₂), 4.01–4.05 (m, 2 H, NCH₂), 4.25 (q, 4 H, OCH₂, $^3J_H = 7.1$ Hz), 7.13 (d, 2 H, CH_{Ar}, $^3J_H = 8.6$ Hz), 7.37 (d, 2 H, CH_{Ar}, $^4J_H = 1.9$ Hz), 7.48 (d, 2 H, CH_{Ar}, $^3J_H = 8.5$ Hz, $^4J_H = 2.0$ Hz).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 14.3 (CH₃), 23.2 (CH₂), 26.9 (CH₂), 27.2 (CH₂), 32.1 (CH₂), 48.3 (NCH₂), 62.5 (OCH₂), 82.0 (C_{quart}), 85.7 (C_{quart}), 114.5 (C_{quart}), 117.1 (CH), 124.8 (C_{quart}), 131.9 (CH), 133.8 (CH), 147.3 (C_{quart}), 154.2 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 475 (100) [M⁺], 430 (14) [C₂₆H₂₄NO₃S⁺], 404 (51) [C₂₃H₁₈NO₄S⁺], 390 (61) [C₂₂H₁₆NO₄S⁺], 372 (11), 318 (28) [C₁₉H₁₂NO₂S⁺], 290 (17), 246 (23) [C₁₆H₁₈NS⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 692 (m), 704 (m), 745 (s), 789 (w), 822 (s), 856 (m), 874 (m), 910 (w), 949 (m), 966 (m), 1028 (m), 1061 (m), 1105 (s), 1148 (s), 1175 (s), 1242 (m), 1269 (s), 1290 (m), 1300 (m), 1360 (m), 1379 (m), 1396 (m), 1460 (m), 1474 (s), 1572 (m), 1697 (s), 2199 (m), 2266 (w), 2567 (w), 2872 (w), 2922 (w), 2938 (w), 2955 (w), 3375 (w).

EA: C₂₈H₂₉NO₄S (475.6): Ber.: C 70.71, H 6.15, N 2.95, S 6.74; gef.: C 70.65, H 6.20, N 2.80, S 6.79.

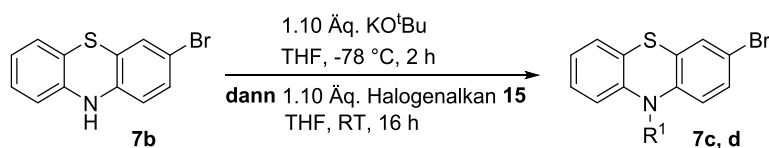
7.13 N-Alkylierung von 3-Brom-10H-phenothiazin (**7b**)^[122a]

7.13.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV7)

In einem sekurierten Dreihalskolben mit Tropftrichter wurde unter Stickstoffatmosphäre Kalium-*tert*-butanolat (1.10 Äq.) in trockenem THF (4.0 mL/mmol Phenothiazin) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. 3-Brom-10H-phenothiazin (**7b**), gelöst in trockenem THF (1.5 mL/mmol) wurde langsam zugegeben. Die dunkelbraune Lösung wurde 2 h lang bei -78 °C gerührt, bevor das entsprechende Halogenalkan **15** (1.10 Äq.) zugegeben, auf RT aufgetaut und weitere 16 h lang gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde über eine kurze Kieselgelfritte filtriert (Elution mit THF) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde entweder ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt oder säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

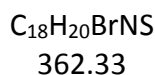
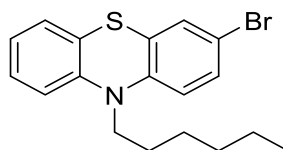
Tabelle 7-7. Experimentelle Details zur Synthese der 3-Brom-10-alkyl-10H-phenothiazine **14c** und **d**.



3-Brom-10-alkyl-10H-phenothiazin	R ¹ Halogenalkan	Ausbeute	Maßstab	Eluent Säulenchromatographie
7c	<i>n</i> -Hex 1-Bromhexan (15a)	10.9 g (30.2 mmol, 84 %)	35.9 mmol	<i>n</i> -Hexan
7d	Et Iodethan (15b)	quantitativ (Rohprodukt)	10.0 mmol	/

7.13.2 Spektroskopische Daten

3-Brom-10-hexyl-10H-phenothiazin (7c)



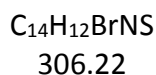
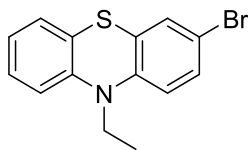
Die Synthese wurde gemäß **AAV7** mit 35.9 mmol 3-Brom-10H-phenothiazin (**7b**) und 40.0 mmol Bromhexan (**15a**) durchgeführt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit *n*-Hexan als Eluent. Man erhielt 10.9 g (30.2 mmol, 84 %) eines gelben Öls.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.88–0.92 (m, 3 H, CH₃), 1.28–1.36 (m, 4 H, CH₂), 1.39–1.49 (m, 2 H, CH₂), 1.74–1.84 (m, 2 H, CH₂), 3.79–3.84 (m, 2 H, NCH₂), 6.69–6.72 (m, 1 H, CH_{Ar}), 6.87 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.1 Hz, ⁴J_H = 1.2 Hz), 6.94 (td, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 7.5 Hz, ⁴J_H = 1.2 Hz), 7.12–7.21 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.23–7.28 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.9 (CH₂), 31.6 (CH₂), 47.6 (NCH₂), 114.5 (C_{quart}), 115.6 (CH), 116.6 (CH), 122.8 (CH), 124.3 (C_{quart}), 127.3 (C_{quart}), 127.55 (CH), 127.62 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 144.6 (C_{quart}), 145.1 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 363 (22) [M⁺ (⁸¹Br)], 361 (22) [M⁺ (⁷⁹Br)], 292 (20) [C₁₃H₉⁸¹BrNS⁺], 290 (20) [C₁₃H₉⁷⁹BrNS⁺], 278 (25) [C₁₂H₇⁸¹BrNS⁺], 276 (26) [C₁₂H₇⁷⁹BrNS⁺], 220 (30), 205 (100) [C₁₂H₁₅NS⁺], 145 (11), 120 (13), 85 (13) [C₆H₁₃⁺], 81 (10), 71 (18) [C₅H₁₁⁺], 69 (14), 57 (62) [C₄H₉⁺], 43 (35) [C₃H₇⁺], 41 (25).

3-Brom-10-ethyl-10*H*-phenothiazin (**7d**)



Die Synthese wurde gemäß **AAV7** mit 10.0 mmol 3-Brom-10*H*-phenothiazin (**7b**) und 11.0 mmol Iodethan (**15b**) durchgeführt. Nach Filtration über Kieselgel wurden 3.24 g (> 100 %) rötlicher Feststoff erhalten, welcher nach Reaktionskontrolle über 1H -NMR direkt weiter zu 10-Ethyl-3-iod-10*H*-phenothiazin (**1x**) umgesetzt wurde. Dabei wurde von einem quantitativen Umsatz ausgegangen.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.36 (t, 3 H, CH_3 , $^3J_H = 6.9$ Hz), 3.97 (q, 2 H, NCH_2 , $^3J_H = 6.9$ Hz), 6.93–6.98 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.01–7.04 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.13 (ddd, 1 H, CH_{Ar} , $^3J_H = 7.7$ Hz, $^4J_H = 1.6$ Hz, $^5J_H = 0.4$ Hz), 7.21 (ddd, 1 H, CH_{Ar} , $^3J_H = 8.6$ Hz, 7.3 Hz, $^4J_H = 1.6$ Hz), 7.26 (d, 1 H, CH_{Ar} , $^4J_H = 2.3$ Hz), 7.32 (dd, 1 H, CH_{Ar} , $^3J_H = 8.7$ Hz).

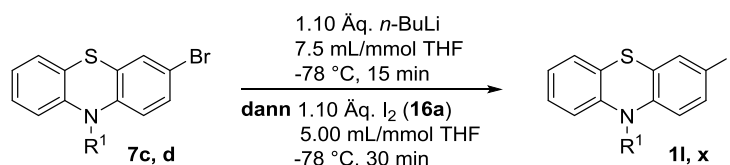
7.14 Synthese von 3-Iod-10-alkyl-10H-phenothiazinen **1l** und **x** durch Brom-Lithium-Austausch^[128]

7.14.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Details

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV8)

In einem sekurierten 250 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter wurde unter Stickstoffatmosphäre das jeweilige 10-Alkyl-10H-phenothiazin **7c** oder **d** (10.0 mmol, 1.00 Äq.) vollständig in 60 mL trockenem THF gelöst und auf -78 °C abgekühlt (Aceton/Trockeneis-Kühlbad). *n*-BuLi (titriert, 1.37–1.60 M in *n*-Hexan, 10–11 mmol, 1.10–1.11 Äq.) wurde über 5 min zugetropft und der Tropftrichter mit 10 mL trockenem THF nachgespült. Nach weiteren 30 min Rühren bei -78 °C wurde elementares Iod (**16a**) (2.79 g, 11.0 mmol), gelöst in 40 mL trockenem THF, über 10 min zugetropft, es wurde mit 5.0 mL trockenem THF nachgespült und erneut 30 min lang bei -78 °C gerührt. Das überschüssige Iod (**16a**) wurde durch Zugabe von ges. Na₂S₂O_{3(aq)} reduziert und das entfärbte Reaktionsgemisch dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl_(aq) gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit Eluenten aus *n*-Hexan (H) und Aceton, eventuell gefolgt von Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton.

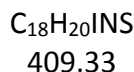
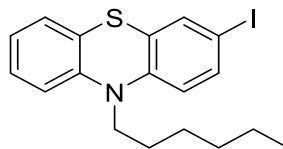
Tabelle 7-8. Experimentelle Details zur Synthese der 3-Iod-10-alkyl-10H-phenothiazine **1l** und **x**.



3-Iod-10-alkyl-10H-phenothiazin	R ¹ 3-Brom-10-alkyl-10H-phenothiazin	Menge n-BuLi [Äq.]	Ausbeute	Eluent Säulenchromatographie	Lösungsmittel Umkristallisation
1l	<i>n</i> -Hex 3-Brom-10-hexyl-10H-phenothiazin (7c)	1.10	3.22 g (7.87 mmol, 79 %)	H/Aceton 100:1	/
1x	Et 3-Brom-10-ethyl-10H-phenothiazin (7d)	1.00	1.04 g (2.93 mmol, 29 %)	H/Aceton 40:1 H/Aceton 100:1	H/Aceton

7.14.2 Spektroskopische Daten

10-Hexyl-3-iod-10H-phenothiazin (**1l**)



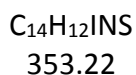
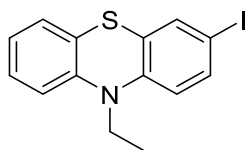
Nach **AAV8** erhielt man ausgehend von 3-Brom-10-hexyl-10H-phenothiazin (**7c**) mit 1.10 Äq. *n*-BuLi nach zweimaliger Säulenchromatographie über Kieselgel (*n*-Hexan/Aceton 100:1) 3.22 g (7.87 mmol, 79 %) von **1l** als rotbraunes Harz, leicht verunreinigt mit 10-Hexyl-10H-phenothiazin (ca. 20:1, ¹H-NMR).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.93–0.95 (m, 3 H, CH₃), 1.32–1.38 (m, 4 H, CH₂), 1.44–1.49 (m, 2 H, CH₂), 1.79–1.84 (m, 2 H, CH₂), 3.81–3.83 (m, 2 H, NCH₂), 6.60 (d, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.5 Hz), 6.89 (d, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.2 Hz), 6.95–6.98 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.16 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.5 Hz, ⁴J_H = 1.5 Hz), 7.20 (td, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 7.5 Hz, ⁴J_H = 1.6 Hz), 7.43–7.45 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.8 (CH₂), 31.5 (CH₂), 41.5 (NCH₂), 84.3 (C_{quart}), 115.6 (CH), 117.1 (CH), 122.7 (CH), 124.2 (C_{quart}), 127.44 (CH), 127.45 (C_{quart}), 127.5 (CH), 135.3 (CH), 135.8 (CH), 144.9 (C_{quart}), 145.2 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 409 (77) [M⁺], 338 (56) [C₁₃H₉I₁NS⁺], 324 (76) [C₁₂H₇I₁NS⁺], 294 (21), 283 (65) [C₁₈H₂₀NS⁺], 212 (86) [C₁₃H₁₀NS⁺], 198 (100) [C₁₂H₈NS⁺], 180 (34), 167 (10), 154 (13).

10-Ethyl-3-iod-10H-phenothiazin (**1x**)



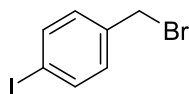
Die Synthese wurde ausgehend vom Rohprodukt 3-Brom-10-ethyl-10H-phenothiazin (**7d**) (3.24 g, ausgehend von vollständigem Umsatz 10.0 mmol) mit 1.00 Äq. *n*-BuLi durchgeführt. Nach **AAV8** erhielt man nach zweimaliger Säulenchromatographie über Kieselgel (*n*-Hexan/Aceton 40:1, dann 100:1) und Umkristallisation (*n*-Hexan/Aceton) 1.04 g (2.93 mmol, 29 %) von **1x** als farblose, nadelförmige Kristalle, leicht verunreinigt mit 10-Ethyl-10H-phenothiazin (ca. 12:1, ¹H-NMR).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.39 (t, 3 H, CH₃, ³J_H = 7.0 Hz), 3.88 (q, 2 H, NCH₂, ³J_H = 7.0 Hz), 6.57–6.60 (m, 1 H, CH_{Ar}), 6.85 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.1 Hz, ⁴J_H = 0.9 Hz), 6.91 (td, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 7.5 Hz, ⁴J_H = 1.2 Hz), 7.09–7.13 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.38–7.42 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 13.1 (CH₃), 42.3 (NCH₂), 84.4 (C_{quart}), 116.5 (CH), 118.2 (CH), 123.6 (CH), 124.1 (C_{quart}), 127.6 (C_{quart}), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 135.6 (CH), 137.0 (CH), 145.4 (C_{quart}), 145.9 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 353 (82) [M⁺], 324 (100) [C₁₂H₇INS⁺], 227 (10), 197 (36) [C₁₂H₇NS⁺], 153 (13), 149 (12).

7.15 Synthese von 1-(Brommethyl)-4-iodbenzol (**1y**) durch radikalische Bromierung von 4-Iodtoluol (**1q**)^[157]



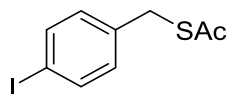
C₇H₆BrI
296.93

In einem sekurierten 70 mL Schlenk-Rohr wurde unter Stickstoffatmosphäre 4-Iodtoluol (**1q**) (4.40 g, 20.0 mmol) in Tetrachlorkohlenstoff (30 mL) gelöst. Unter Kühlung im Wassereisbad wurden NBS (**16b**) (3.67 g, 20.0 mmol) sowie DBPO (96.8 mg, 0.400 mmol) zugegeben. Es wurde 18 h lang im geschlossenen Gefäß bei 80 °C gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch tiefviolett färbte und Succinimid als weißer Feststoff ausfiel. Dieser wurde abfiltriert, das Rohprodukt an Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel mit *n*-Hexan als Eluent gereinigt. Man erhielt 4.67 g (15.7 mmol, 79 %) eines farblosen Feststoffs.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.42 (s, 2 H, BrCH₂), 7.11–7.15 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.65–7.70 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 32.6 (CH₂), 94.3 (C_{quart}), 131.0 (CH), 137.5 (C_{quart}), 138.0 (CH).

EI + MS (*m/z* (%)): 298 (8) [M⁺ (⁸¹Br)], 296 (9) [M⁺ (⁷⁹Br)], 217 (100) [C₇H₆I⁺], 90 (32) [C₇H₆⁺].

7.16 Synthese von S-(4-Iodbenzyl)ethanthioat (1n) durch nukleophile Substitution von 1-(Brommethyl)-4-iodbenzol (1y) mit Kaliumthioacetat (17)^[158]

C₉H₉IOS
292.13

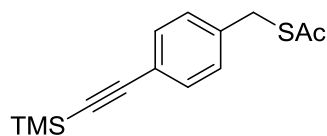
In einem 20 mL Schlenk-Rohr wurden unter Stickstoffatmosphäre 1-(Brommethyl)-4-iodbenzol (**1y**) (5.00 mmol, 1.49 g) sowie Kaliumthioacetat (6.00 mmol, 705 mg) vorgelegt und es wurde dreimal sekuriert. Es wurde trockenes DMA (5.0 mL) zugegeben und die resultierende braune Suspension 1 h lang bei RT gerührt. Nach Zugabe von dest. H₂O wurde dreimal mit DCM extrahiert. Das Rohprodukt wurde an Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 50:1 → 10:1). Nach Trocknen im Vakuum erhielt man 1.10 g (3.77 mmol, 75 %) eines braunen Öls, das nach einigen Tagen zu hellbraunen, nadelförmigen Kristallen auskristallisierte.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.34 (s, 3 H, CH₃), 4.04 (s, 2 H, SCH₂), 7.01–7.06 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.59–7.63 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 30.5 (CH₃), 33.0 (SCH₂), 92.8 (C_{quart}), 130.9 (CH), 137.6 (C_{quart}), 137.8 (CH), 194.9 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 292 (30) [M⁺], 249 (23) [C₇H₆IS⁺], 217 (100) [C₇H₆I⁺], 165 (30) [C₉H₉OS⁺], 121 (15) [C₇H₅S⁺], 90 (25) [C₃H₆OS⁺], 43 (75) [C₂H₃O⁺].

7.17 Sonogashira-Kupplung von S-(4-Iodbenzyl)ethanthioat (1n) mit TMSA (3b) zur Darstellung von S-(4-((Trimethylsilyl)ethynyl)benzyl)ethanthioat (18)^[158]



$C_{14}H_{18}OSSI$
262.44

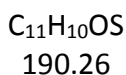
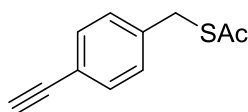
In einem ausgeheizten 20 mL Schlenk-Rohr wurden unter Stickstoffatmosphäre $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.250 mmol, 175 mg) sowie CuI (0.250 mmol, 47.6 mg) vorgelegt und es wurde noch zwei Mal sekuriert. Nach Lösen in 5.00 mL THF und 5.00 mL DIPEA wurde S-(4-Iodbenzyl)ethanthioat (**1n**) (5.00 mmol, 1.46 g) zugegeben und die Lösung 5 min lang mit Stickstoff entgast. TMSA (72 % mit THF, 7.00 mmol, 955 mg, 1.38 mL) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 48 h lang bei 40 °C im vorgeheizten Ölbad gerührt. Nach DC-Kontrolle wurden weiteres TMSA (72 % mit THF, 7.00 mmol, 955 mg, 1.38 mL) und $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.125 mmol, 87.7 mg) zugegeben und es wurde weitere 48 h lang bei 40 °C gerührt. Das braune Reaktionsgemisch wurde über eine kurze Kieselgelfritte filtriert (Elution mit THF). Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (H/EtOAc 25:1) erhielt man 1.18 g (0.450 mmol, 90 %) eines orangefarbenen Öls.

1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.24 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 2.34 (s, 3 H, CH₃), 4.09 (s, 2 H, SCH₂), 7.19–7.23 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.36–7.40 (m, 2 H, CH_{Ar}).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 0.1 (Si(CH₃)₃), 30.5 (CH₃), 33.4 (SCH₂), 94.6 (C_{quart}), 104.9 (C_{quart}), 122.2 (C_{quart}), 128.8 (CH), 132.2 (CH), 138.2 (C_{quart}), 195.0 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 262 (28) [M⁺], 247 (14) [C₁₃H₁₅OSSI⁺], 187 (100) [C₁₂H₁₅Si⁺], 43 (18) [C₂H₃O⁺].

7.18 Entschützung von *S*-4-((Trimethylsilyl)ethynyl)benzyl)ethanthioat (19**) zur Darstellung von *S*-4-Ethynyl)benzyl)ethanthioat (**3c**)^[158]**

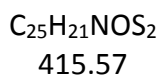
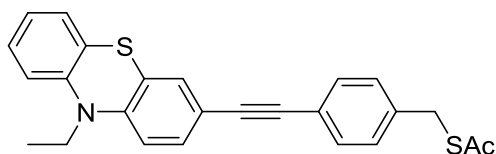


In einem ausgeheizten und sekurierten 70 mL Schlenk-Rohr wurde unter Stickstoffatmosphäre *S*-4-((Trimethylsilyl)ethynyl)benzyl)ethanthioat (**18**) (4.24 mmol, 4.16 g) in THF (15 mL) gelöst und auf -20 °C abgekühlt (Wassereis/NaCl-Bad). TBAF (4.24 mmol, 1.34 g) gelöst in THF (10 mL) wurde über 10 min zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde weitere 25 min lang bei -15 °C gerührt. Nach Filtration über eine kurze Kieselgelfritte (Elution mit H/DCM 1:1) erhielt man ohne weitere Reinigung 803 mg (4.22 mmol, 100 %) eines orangefarbenen Öls.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 2.35 (s, 3 H, CH₃), 3.06 (s, 1 H, CH) 4.10 (s, 2 H, SCH₂), 7.23–7.25 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.41–7.43 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 30.5 (CH₃), 33.3 (SCH₂), 77.5 (CH), 83.5 (C_{quart}), 121.2 (C_{quart}), 128.9 (CH), 132.5 (CH), 138.7 (C_{quart}), 195.0 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 190 (33) [M⁺], 147 (25) [C₉H₇S⁺], 115 (100) [C₉H₇⁺], 43 (30) [C₂H₃O⁺].

7.19 Synthese von S-(4-((10-Ethyl-10H-phenothiazin-3-yl)ethinyl)benzyl)ethanthioat**(6o)**^[158]

In einem ausgeheizten 10 mL Schlenk-Rohr wurden unter Stickstoffatmosphäre $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (40.0 μmol , 28.1 mg) sowie CuI (108 μmol , 20.6 mg) vorgelegt und es wurde weitere zwei Mal sekuriert. 10-Ethyl-3-iod-10H-phenothiazin (**1x**) (2.00 mmol, 381 mg) sowie S-(4-Ethinyl)benzyl)ethanthioat (**3c**) (2.00 mmol, 381 mg) wurden zugegeben und in THF (2.0 mL) und DIPEA (2.0 mL) gelöst. Es wurde 48 h lang bei 40 °C gerührt (vorgeheiztes Ölbad). Da DC-Reaktionskontrolle eine signifikante Menge an nicht umgesetztem Edukt zeigte, wurde zusätzliches $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (40.0 μmol , 28.1 mg) zugegeben und es wurde weitere 48 h lang bei 40 °C gerührt. Das braune Reaktionsgemisch wurde über eine kurze Kieselgelfritte filtriert (Elution mit THF), an Celite[®] adsorbiert und mithilfe des Biotage SP4 Purification Systems säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (H/Aceton 20:1 → 5:1). Man erhielt 565 mg (1.36 mmol, 68 %) eines gelben Harzes, das langsam zu einem gelblichen Feststoff auskristallisierte. Eine analytische Probe wurde nach Umkristallisation aus *n*-Hexan mit etwas Aceton als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 120 °C

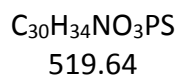
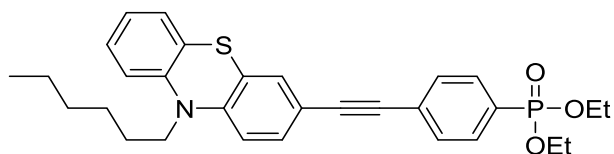
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.38 (t, 3 H, CH₃, ³J_H = 6.9 Hz), 2.34 (s, 3 H, CH₃), 4.00 (q, 2 H, NCH₂, ³J_H = 6.9 Hz), 4.15 (s, 2 H, SCH₂), 6.95 (td, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 7.5 Hz, ⁴J_H = 1.2 Hz), 6.99–7.04 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.11–7.14 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.20 (ddd, 1 H, ³J_H = 8.1 Hz, 7.3 Hz, ⁴J_H = 1.6 Hz), 7.25 (d, 1 H, ⁴J_H = 1.9 Hz), 7.32–7.36 (m, 3 H, CH_{Ar}), 7.43–7.47 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 13.1 (CH₃), 30.3 (CH₂), 33.4 (SCH₂), 42.4 (NCH₂), 89.6 (C_{quart}), 89.7 (C_{quart}), 116.1 (CH), 116.5 (CH), 117.6 (C_{quart}), 123.0 (C_{quart}), 123.7 (CH), 124.0 (C_{quart}), 125.0 (C_{quart}), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 129.9 (CH), 130.3 (CH), 131.8 (CH), 132.3 (CH), 139.6 (C_{quart}), 145.1 (C_{quart}), 146.1 (C_{quart}), 194.9 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 415 (100) [M⁺], 386 (55) [C₂₃H₁₆NOS₂⁺], 340 (31) [C₂₃H₁₈NS⁺], 311 (84) [C₂₁H₁₃NS⁺], 298 (14) [C₂₀H₁₂NS⁺], 155 (10)

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 629 (m), 729 (m), 754 (s), 797 (m), 826 (m), 878 (m), 895 (m), 959 (m), 1018 (w), 1038 (w), 1107 (m), 1132 (m), 1236 (m), 1250 (m), 1265 (w), 1285 (m), 1327 (m), 1352 (w), 1393 (w), 1410 (w), 1441 (m), 1460 (m), 1491 (w), 1508 (m), 1574 (w), 1695 (m), 1904 (w), 2864 (w), 2980 (w), 2992 (w), 3053 (w).

EA: C₂₉H₂₉NOS₂ (471.7): Ber.: C 72.26, H 5.09, N 3.37, S 15.43; gef.: C 72.23, H 4.99, N 3.25, S 15.19.

7.20 Synthese von Diethyl(4-((10-hexyl-10H-phenothiazin-3-yl)ethinyl)phenyl)phosphonat (6p)^[131]

In einem 20 mL Schlenk-Rohr wurden Palladium(II)acetat (5.64 mg, 2.50 μmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphan)ferrocen (27.8 mg, 5.00 μmol), und Kaliumacetat (10.7 mg, 25.0 μmol) vorgelegt und es wurde dreimal sekuriert. Nach Lösen der Feststoffe in wasserfreiem THF (4.0 mL) wurde NEt_3 (0.174 ml, 1.26 mmol) zugetropft und die Lösung 15 min lang im vorgeheizten Ölbad bei 68 °C gerührt. Triethylphosphit (**19**) (0.135 ml, 1.05 mmol) und 3-((4-Bromphenyl)ethinyl)-10-hexyl-10H-phenothiazin (**6j**) (433 mg, 0.835 mmol), gelöst in wenig wasserfreiem THF, wurden tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch drei Tage lang bei 68 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch mittels manueller Flaschentechnik an Kieselgel gereinigt (H/Et₂O 20:1 → 0:1). Man erhielt 382 mg (0.735 mmol, 88 %) eines gelben Harzes.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.85–0.89 (m, 3 H, CH₃), 1.27–1.35 (m, 7 H, CH₂, CH₃), 1.38–1.47 (m, 2 H), 1.74–1.84 (m, 2 H), 3.81–3.86 (m, 2 H), 4.01–4.22 (m, 4 H, POCH₂), 6.78–6.86 (m, 2 H), 6.89–6.95 (m, 1 H), 7.09–7.18 (m, 2 H), 7.26–7.32 (m, 2 H), 7.54–7.58 (m, 2 H), 7.78–7.80 (m, 2 H).

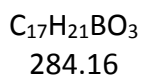
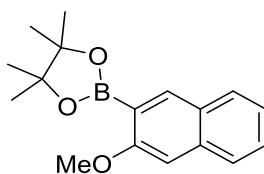
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 16.5 (d, ³J_{P-C} = 6.5 Hz, CH₃), 22.8 (CH₂), 26.8 (CH₂), 27.0 (CH₂), 31.6 (CH₂), 47.8 (CH₂), 62.4 (d, ²J_{P-C} = 5.4 Hz, CH₂), 88.5 (d, ⁵J_{P-C} = 1.7 Hz, C_{quart}), 92.0 (C_{quart}), 115.2 (CH), 115.7 (CH), 116.4 (C_{quart}), 123.0 (CH), 124.2 (C_{quart}), 125.1 (C_{quart}), 127.6 (CH), 127.67 (CH), 127.72 (d, ¹J_{C-P} = 189.4 Hz, C_{quart}), 128.0 (d, ⁴J_{C-P} = 3.5 Hz, C_{quart}), 130.5 (CH), 131.2 (CH), 131.5 (d, CH, ²J_{P-C} = 15.3 Hz), 131.9 (d, ³J_{P-C} = 10.0 Hz, CH), 144.7 (C_{quart}), 146.0 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 519 (100) [M⁺], 448 (29) [C₂₅H₂₃NO₃PS⁺], 434 (49) [C₂₄H₂₁NO₃PS⁺], 374 (12) [C₂₁H₁₃NO₂PS⁺], 360 (53) [C₂₀H₁₁NO₂PS⁺], 342 (12) [C₂₁H₁₃NO₂P⁺], 297 (11) [C₂₀H₁₁NS⁺], 187 (10) [C₂₁H₁₃NO₂PS⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 615 (m), 667 (m), 691 (m), 746 (s), 789 (m), 812 (m), 831 (m), 879 (w), 961 (s), 1018 (s), 1049 (s), 1099 (m), 1121 (s), 1161 (w), 1196 (w), 1248 (s), 1335 (m), 1366 (w), 1392 (m), 1460 (s), 1501 (m), 1574 (w), 1593 (m), 2201 (w), 2856 (w), 2928 (w), 2954 (w), 2978 (w).

HRMS (ESI): m/z (C₃₀H₃₄NO₃PS⁺): Ber.: 519.1995; gef.: 519.1992.

7.21 Borylierung von 2-Methoxynaphthalin (**20**) zur Darstellung von 2-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**8b**)



2-Methoxynaphthalin (**20**) (20.0 mmol, 3.20 g) wurde unter Stickstoffatmosphäre in einem 70 mL Schlenk-Rohr vorgelegt und es wurde zwei weitere Male sekuriert. Es wurde in trockenem THF (20 mL) gelöst und mittels Trockeneis-Acetonbad auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan, 24.0 mmol, 15.0 mL) wurde mit einer Spritze langsam zugetropft. Anschließend wurde auf RT aufgetaut und die klare, tief orangefarbene Lösung 1 h lang bei RT gerührt. Es wurde erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und Trimethylborat (**21**) (30.0 mmol, 3.15 g, 3.44 mL) zugegeben. Nach Auftauen auf RT wurde die erhaltene farblose Suspension 30 min lang bei RT gerührt. Pinakol (**22**) (30.0 mmol, 3.65 g) wurde in einer Portion zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 Tage lang bei RT gerührt. Nach Zugabe von Eisessig (22.0 mmol, 1.32 g, 1.28 mL) wurde 1 h lang bei RT gerührt und das Reaktionsgemisch anschließend in dest. H_2O aufgenommen, dreimal mit EtOAc extrahiert und mit ges. $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ und ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte zweimal säulenchromatographisch an Kieselgel mittels manueller Flash-Technik (H/EE 10:1, dann 30:1 \rightarrow 15:1 \rightarrow 10:1). Man erhielt 2.80 g (9.85 mmol, 49 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

Smp.: 90–99 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.41 (s, 12 H, CH₃), 3.94 (s, 3 H, OCH₃), 7.09 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.30–7.33 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.44–7.46 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.70–7.72 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.79–7.80 (m, 1 H, CH_{Ar}), 8.21 (s, 1 H, CH_{Ar}).

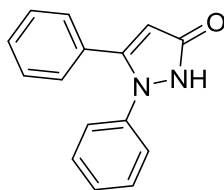
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 25.0 (CH₃), 55.8 (OCH₃), 83.8 (C_{quart}), 104.8 (CH), 123.6 (CH), 126.6 (CH), 127.4 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (C_{quart}), 136.4 (C_{quart}), 138.4 (CH), 161.1 (C_{quart}). Ein C_{quart} vermutlich aufgrund von Signalüberlagerung nicht sichtbar.

EI + MS (m/z (%)): 284 (100) [M⁺], 211 (51), 184 (64) [C₁₁H₉BO₂⁺], 174 (96), 168 (27) [C₆H₁₂O₂⁺], 159 (31) [C₁₁H₁₁O⁺], 155 (27) [C₁₀H₈BO⁺], 144 (34), 141 (66), 131 (55), 126 (13) [C₁₀H₆⁺], 115 (32) [C₆H₁₁O₂⁺], 77 (10) [C₆H₅⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 621 (m), 638 (m), 667 (w), 706 (m), 729 (s), 741 (s), 824 (w), 837 (m), 858 (m), 920 (w), 955 (m), 974 (w), 1009 (m), 1018 (m), 1057 (s), 1109 (m), 1132 (s), 1173 (m), 1196 (m), 1215 (s), 1258 (m), 1294 (m), 1319 (s), 1350 (s), 1369 (m), 1427 (m), 1450 (m), 1464 (m), 1499 (w), 1593 (m), 1628 (m), 1728 (w), 2823 (w), 2864 (w), 2934 (w), 2959 (w), 2978 (w), 3053 (w).

EA: C₁₇H₂₁BO₃ (284.2): Ber.: C 71.86, H 7.45; gef.: C 72.01, H 7.52.

7.22 Synthese von 1,5-Diphenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (24)



C₁₅H₁₂N₂O
236.27

Benzoylessigsäureethylester (**23**) (50.0 mmol, 10.7 g, 9.62 mL) und *N*-Acetylphenylhydrazin (**9d**) (50.0 mmol, 7.66 g) wurden unter Stickstoffatmosphäre in einem 70 mL Schlenk-Rohr in Dichlorethan (30 mL) gelöst. Phosphortrichlorid (50.0 mmol, 6.94 g, 4.42 mL) wurde mit einer Spritze zugetropft. Die Lösung wurde 2 h lang im vorgeheizten Ölbad bei 50 °C gerührt, wobei ein Feststoff ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, DCM und dest. H₂O wurden zugegeben und der leicht gelbliche Feststoff wurde abfiltriert, einmal mit ca. 50 mL EtOAc aufgeschwemmt, erneut abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 5.14 g (21.7 mmol, 44 %) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Smp.: 259 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 5.93 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.12–7.17 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.18 – 7.23 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.24–7.28 (m, 2 H, CH_{Ar}), 7.30–7.36 (m, 5 H, CH_{Ar}). NH wegen schnellen Austauschs nicht sichtbar.

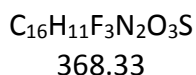
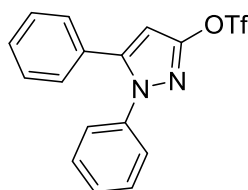
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 94.4 (CH), 124.7 (CH), 126.8 (CH), 128.45 (CH), 128.50 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 130.5 (C_{quart}), 140.0 (C_{quart}), 143.3 (C_{quart}), 161.8 (C_{quart}).

EI + MS (*m/z* (%)): 236 (100) [M⁺], 207 (20) [C₁₅H₁₃N⁺], 77 (18) [C₆H₅⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 310 (m), 660 (m), 681 (m), 698 (s), 758 (s), 785 (m), 797 (w), 837 (w), 864 (w), 920 (w), 968 (m), 1026 (w), 1076 (w), 1155 (w), 1209 (w), 1273 (m), 1296 (w), 1331 (m), 1360 (w), 1412 (w), 1447 (m), 1491 (m), 1516 (m), 1560 (m), 1578 (m), 1618 (w), 2438 (w), 2506 (w), 2529 (w), 2558 (w), 2702 (w), 2745 (w), 2787 (w), 2824 (w), 2914 (w), 3057 (w).

HRMS (ESI): *m/z* (C₁₅H₁₃N₂O⁺): Ber.: 237.1022; gef.: 237.1024.

7.23 Triflierung von 1,5-Diphenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (**24**) zur Darstellung von 1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yltrifluormethansulfonat (**10s**)^[137]



1,5-Diphenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (**24**) (20.0 mmol, 4.73 g) wurde unter Stickstoffatmosphäre in einem 70 mL Schlenk-Rohr in Pyridin (30 mL) suspendiert und mittels Wasser-Eis-Bad auf 0 °C abgekühlt. Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**25**) (21.0 mmol, 5.92 g, 3.53 mL) wurde mit einer Spritze zugetropft, wobei sich der Feststoff löste und das Reaktionsgemisch sich braun färbte. Es wurde auf RT aufgetaut und 2 h lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 2 M HCl gegossen, dreimal mit EtOAc extrahiert und mit ges. NaHCO_{3(aq)} und ges. NaCl_(aq) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der ölige Rückstand wurde zur Entfernung des restlichen Pyridins in Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel erneut unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde über eine kurze Kieselgelfritte filtriert (Elution mit DCM) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt 6.47 g (17.6 mmol, 88 %) eines gelben Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6.31 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.12–7.32 (m, 10 H, CH_{Ar}).

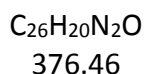
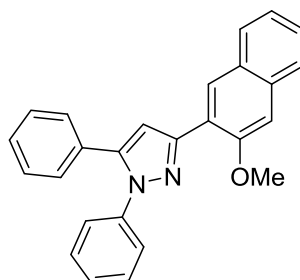
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 98.0 (CH), 118.9 (q, C_{quart} , $^1J_{\text{F}} = 321$ Hz), 125.4 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.17 (C_{quart}), 129.22 (CH), 129.4 (CH), 139.0 (C_{quart}), 145.4 (C_{quart}), 153.2 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 368 (43) [M^+], 235 (100) [$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}^+$], 207 (24) [$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}^+$], 102 (15) [C_8H_6^+], 77 (35) [C_6H_5^+].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 610 (s), 648 (m), 677 (m), 692 (s), 733 (m), 758 (s), 793 (m), 864 (s), 912 (w), 970 (m), 1003 (w), 1011 (s), 1074 (w), 1134 (s), 1207 (s), 1244 (m), 1377 (w), 1422 (s), 1456 (m), 1468 (m), 1503 (m), 1541 (w), 1595 (w), 2886 (w), 2990 (w), 3065 (w), 3144 (w).

EA: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (368.3): Ber.: C 52.17, H 3.01, N 7.61, S 8.70; gef.: C 52.26, H 2.97, N 7.63, S 8.57.

7.24 Darstellung von 3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1H-pyrazol (10s) durch Suzuki-Kupplung^[137]



1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yltrifluormethansulfonat (**10s**) (8.32 mmol, 3.06 g), 2-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**8b**) (9.15 mmol, 2.60 g) und Natriumcarbonat (8.32 mmol, 882 mg) wurden in einem 70 mL Schlenk-Rohr unter Stickstoffatmosphäre in DMF (42 mL) gelöst und die Lösung wurde 30 min lang mit Stickstoff entgast. Nach Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (0.624 mmol, 721 mg, 7.50 mol%) wurde das orangefarbene Reaktionsgemisch im vorgeheizten Ölbad 16 h lang bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde über eine kurze Kieselgelfritte filtriert und das Filtrat fünfmal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO_{3(aq)} und ges. NaCl_(aq) gewaschen, mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Die Reinigung erfolgte mittels zweimaliger manueller Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc 20:1 → 15:1 → 10:1, dann 19:1 → 9:1 → 4:1 → 2:1). Man erhielt 2.22 g (5.91 mmol, 71 %) eines farblosen Feststoffs. Eine analytische Probe wurde aus EtOH umkristallisiert.

Smp.: 182 °C.

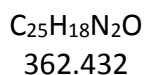
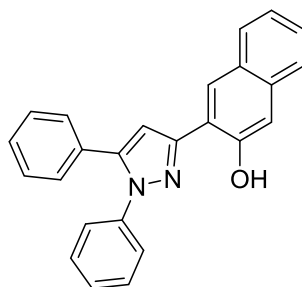
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.05 (s, 3 H, OCH₃), 7.15 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.25–7.47 (m, 13 H, CH_{Ar}), 7.76 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.3 Hz, ⁴J_H = 1.3 Hz), 8.56 (s, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 55.7 (OCH₃), 105.9 (CH), 109.8 (CH), 123.4 (C_{quart}), 124.0 (CH), 125.6 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 127.6 (CH), 128.26 (CH), 128.32 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 130.9 (C_{quart}), 134.3 (C_{quart}), 140.3 (C_{quart}), 143.6 (C_{quart}), 149.0 (C_{quart}), 155.6 (C_{quart}). Ein C_{quart} ist vermutlich aufgrund von Signalüberlagerung nicht sichtbar.

EI + MS (m/z (%)): 376 (6) [M⁺], 220 (100) [C₁₅H₁₂N₂⁺], 192 (22) [C₁₃H₈N₂⁺], 174 (10), 165 (16), 77 (16) [C₆H₅⁺].

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 623 (m), 671 (m), 694 (s), 727 (m), 752 (s), 797 (m), 827 (m), 856 (m), 905 (m), 922 (w), 945 (m), 970 (m), 1016 (m), 1059 (s), 1126 (w), 1167 (m), 1194 (m), 1227 (m), 1254 (m), 1319 (m), 1354 (m), 1319 (m), 1358 (m), 1383 (m), 1414 (m), 1433 (m), 1447 (m), 1477 (m), 1499 (m), 1549 (w), 1593 (m), 1630 (w), 2832 (w), 2901 (m), 2926 (m), 2967 (m), 3053 (w).

EA: C₂₆H₂₀N₂O (376.5): Ber.: C 82.95, H 5.36, N 7.44; gef.: C 82.75, H 5.19, N 7.16.

7.25 Entschützung von 3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1H-pyrazol (10t) zur Darstellung von 3-(1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (10u)

3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1H-pyrazol (**10t**) (5.00 mmol, 1.88 g) wurde in einem 250 mL Schlenk-Kolben unter Stickstoffatmosphäre in trockenem DCM gelöst und auf -78 °C abgekühlt (Aceton/Trockeneis-Kühlbad). Bortribromid (1.00 M in DCM, 30.0 mmol, 30.0 mL) wurde mit einer Spritze langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h lang gerührt und dabei auf RT aufgetaut. Es wurde auf 0 °C abgekühlt (Eisbad) und Eis und anschließend dest. Wasser vorsichtig zugegeben, wobei sich das braune Reaktionsgemisch gelb färbte. Nach einigen Minuten Rühren bei 0 °C wurden DCM und NaHCO_{3(aq)} zugegeben, dreimal mit DCM extrahiert, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Die Reinigung erfolgte mittels manueller Flashchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc 30:1 → 10:1). Man erhielt 1.58 g (4.36 mmol, 87 %) eines farblosen Feststoffs.

Smp.: 168 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.07 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.29–7.46 (m, 13 H, CH_{Ar}), 7.73 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.2 Hz, ⁴J_H = 1.2 Hz), 7.82 (dd, 1 H, CH_{Ar}, ³J_H = 8.3 Hz, ⁴J_H = 1.2 Hz), 8.17 (s, 1 H, CH_{Ar}), 10.94 (brs, 1 H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 105.3 (CH), 111.4 (CH), 118.9 (C_{quart}), 123.5 (CH), 125.1 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (C_{quart}), 128.8 (CH), 129.00 (CH), 129.01 (CH), 129.2 (CH), 129.9 (C_{quart}), 134.8 (C_{quart}), 139.4 (C_{quart}), 144.3 (C_{quart}), 151.8 (C_{quart}), 154.2 (C_{quart}).

EI + MS (m/z (%)): 362 (100) [M⁺], 127 (61), 85 (70), 71 (99), 57 (81), 63 (43).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 625 (m), 663 (m), 673 (m), 692 (s), 739 (m), 750 (s), 762 (s), 797 (m), 835 (m), 862 (m), 885 (m), 912 (m), 951 (m), 976 (m), 1015 (w), 1074 (w), 1125 (m), 1144 (m), 1167 (m), 1225 (m), 1248 (m), 1267 (m), 1306 (m), 1369 (m), 1445 (m), 1491 (m), 1549 (m), 1578 (m), 1593 (m), 1636 (m), 2932 (w), 3057 (w).

EA: C₂₅H₁₈N₂O (362.4): Ber.: C 82.85, H 5.01, N 7.73; gef.: C 82.79, H 5.09, N 7.45.

8. Röntgenstrukturdaten

8.1 3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1H-pyrazol (10t)

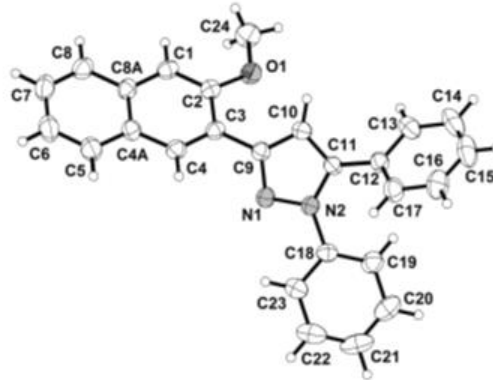


Abb. 8-1. ORTEP-Darstellung von 3-(3-Methoxynaphthalin-2-yl)-1,5-diphenyl-1H-pyrazol (10t).

Kristallstrukturdaten

Summenformel	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O
Molmasse	376.44
Temperatur	293 K
Wellenlänge	0.71073 Å (Mo Kα)
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	<i>Pbca</i>
Gitterkonstanten	<i>a</i> = 9.1787 (6) Å, <i>b</i> = 17.8204 (10) Å, <i>c</i> = 24.2310 (12) Å
Zellvolumen	3963.4 (4) Å ³
Z	8
Dichte (berechnet)	1.262 Mg·m ⁻³
Absorptionskoeffizient μ	0.08 mm ⁻¹
F(000)	1584
Kristallgröße	0.5 × 0.2 × 0.1 mm
Gemessener Theta-Bereich	3.0–28.0°
Indexgrenzen	<i>H</i> = -10 > 11, <i>K</i> = -22 > 23, <i>L</i> = -29 > 31
Messung	Xcalibur, Eos diffractometer
Gemessene Reflexe	32727
Unabhängige Reflexe	4483 [R(int) = 0.061]
Strukturverfeinerung (F ²)	<i>Secondary atom site location: difference Fourier map</i>
Position der H-Atome	<i>inferred from neighbouring sites</i>
Daten / Parameter	4483 / 264
S	1.05
R[F ² > 2σ(F ²)]	0.054
Max/min Elektronendichte	0.15 eÅ ⁻³ und -0.17 eÅ ⁻³

8.2 3-(1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (10u)

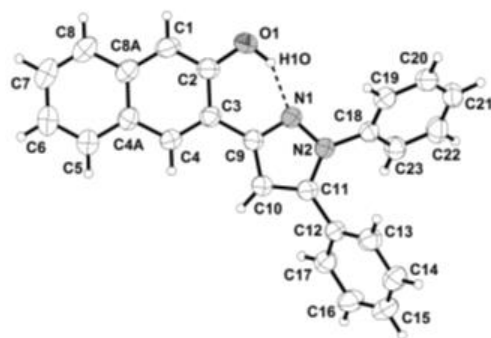
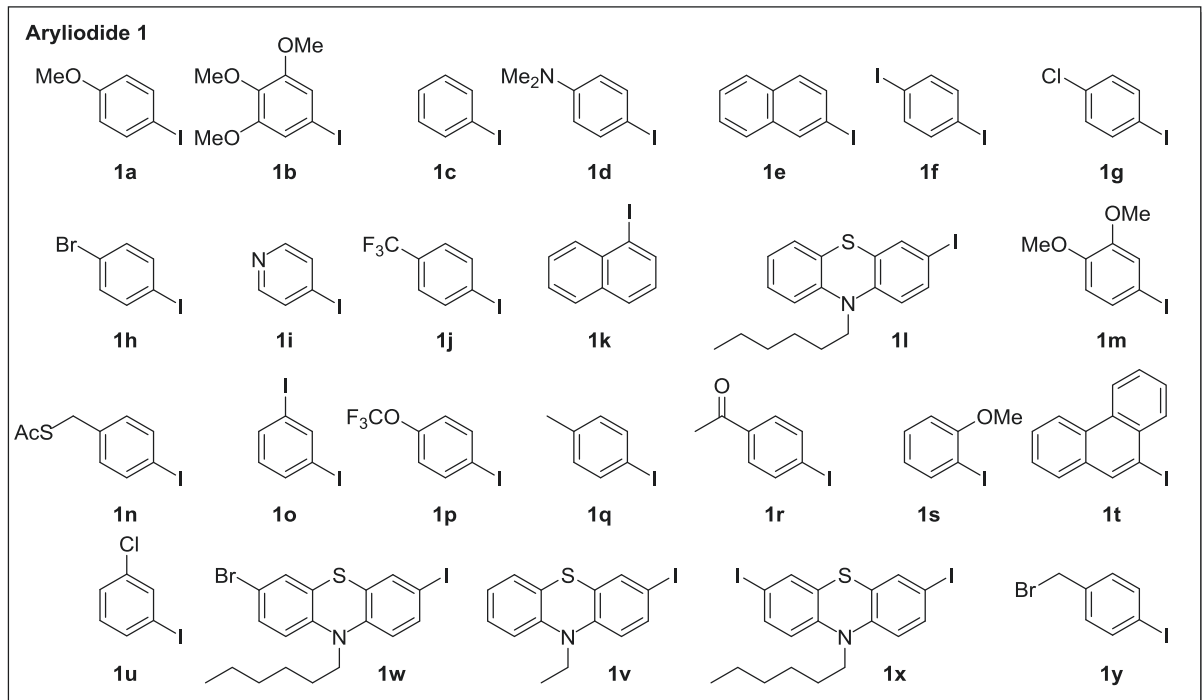
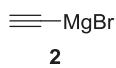
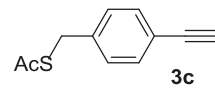
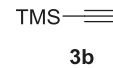
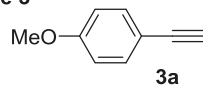
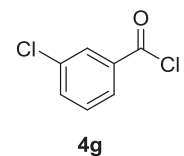
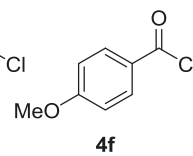
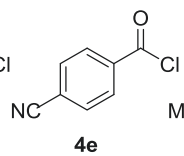
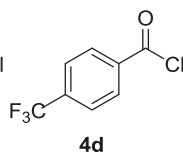
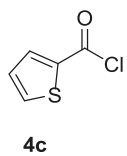
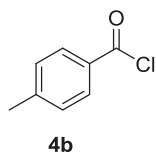
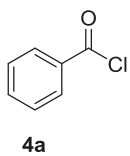
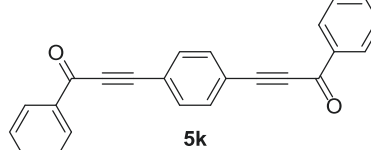
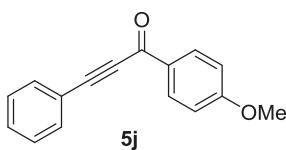
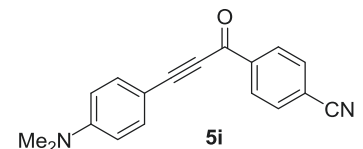
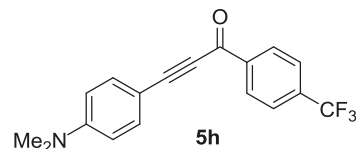
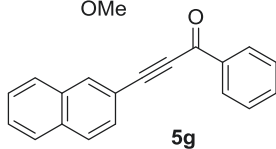
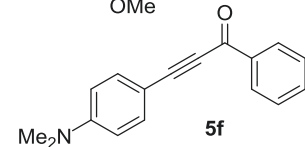
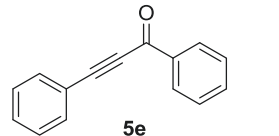
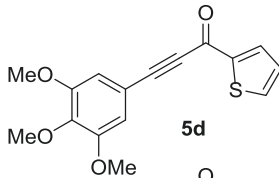
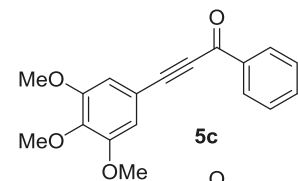
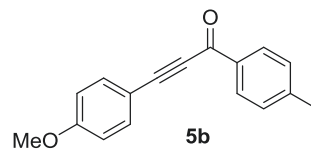
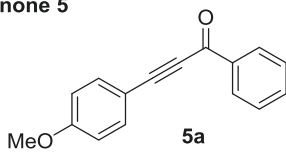


Abb. 8-2. ORTEP-Darstellung von 3-(1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)naphthalin-2-ol (10u)

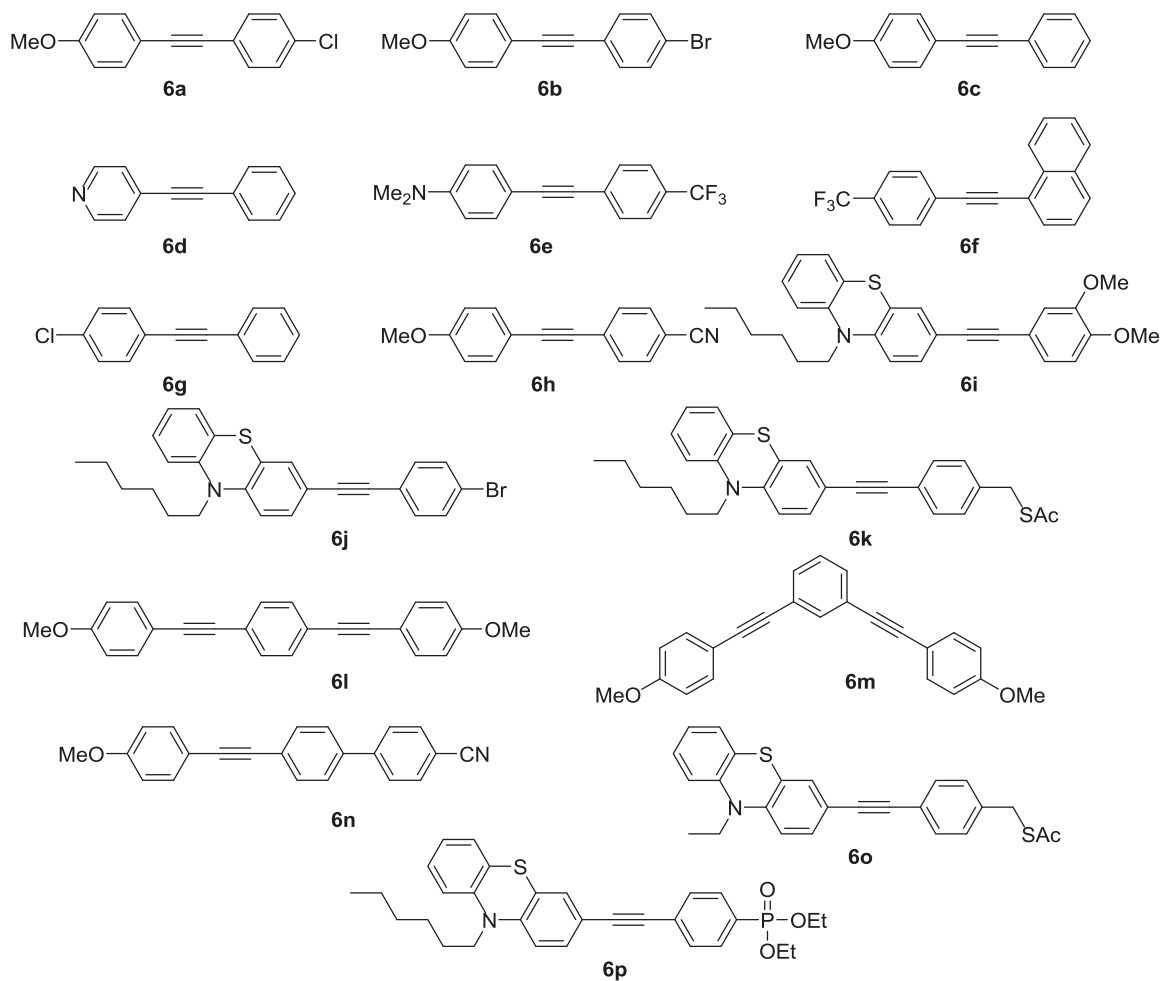
Kristallstrukturdaten

Summenformel	C ₂₈ H ₁₈ N ₂ O
Molmasse	362.41
Temperatur	293 K
Wellenlänge	0.71073 Å (Mo Kα)
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
Gitterkonstanten	<i>a</i> = 9.4260 (3) Å, <i>b</i> = 18.4958 (5) Å, <i>c</i> = 10.8432 (4) Å β = 98.466 (3)°
Zellvolumen	3963.4 (4) Å ³
Z	8
Dichte (berechnet)	1869.82 Mg·m ⁻³
Absorptionskoeffizient μ	0.08 mm ⁻¹
Kristallgröße	0.4 × 0.3 × 0.3 mm
Gemessener Theta-Bereich	3.1–31.2°
Indexgrenzen	<i>H</i> = -11 → 11, <i>K</i> = -22 → 22, <i>L</i> = -13 → 13
Messung	Xcalibur, Eos diffractometer
Gemessene Reflexe	19510
Unabhängige Reflexe	3675 [R(int) = 0.027]
Reflexe mit <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	2900
Strukturverfeinerung (F ²)	Secondary atom site location: difference Fourier map
Position der H-Atome	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
Daten / Restraints / Parameter	3675 / 0 / 258
S	1.03
R[F ² >2σ(F ²)]	0.043
Max/min Elektronendichte	0.47 eÅ ⁻³ und -0.15 eÅ ⁻³

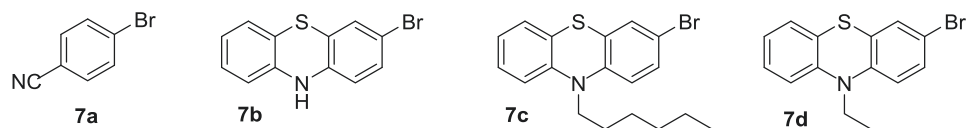
9. Molekülverzeichnis

**Ethynylmagnesiumbromid (2)****Terminale Alkine 3****Säurechloride 4****Alkinone 5**

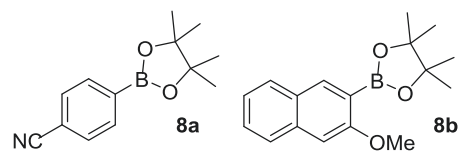
Diarylalkine 6



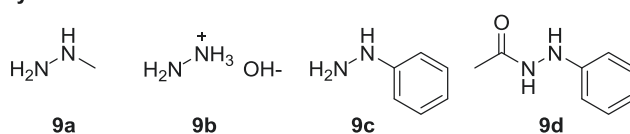
Arylbromide 7



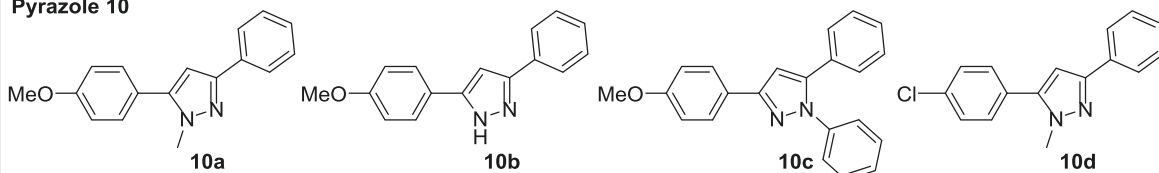
Pinakolboronsäureester 8



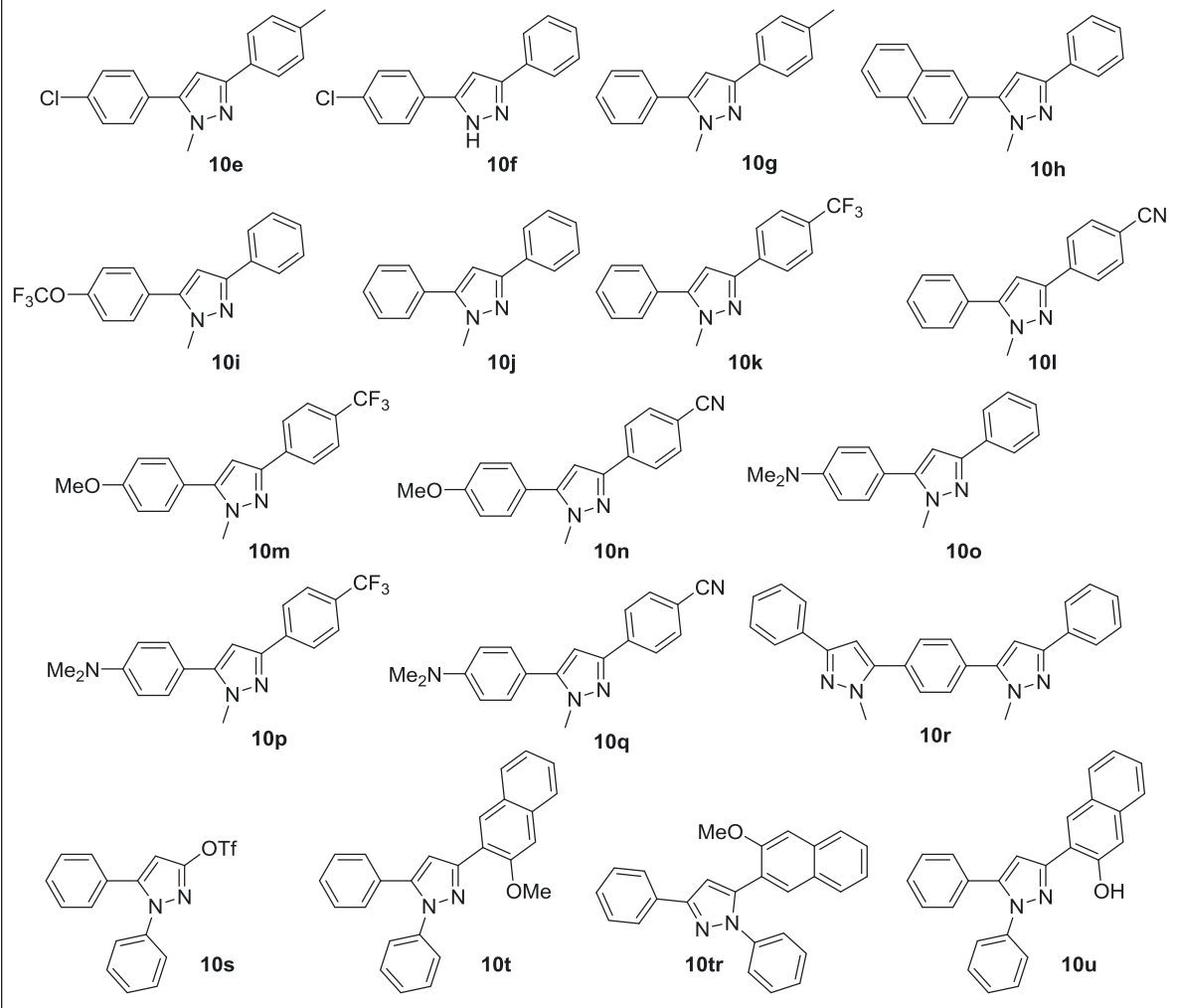
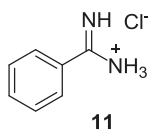
Hydrazine 9



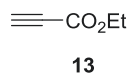
Pyrazole 10



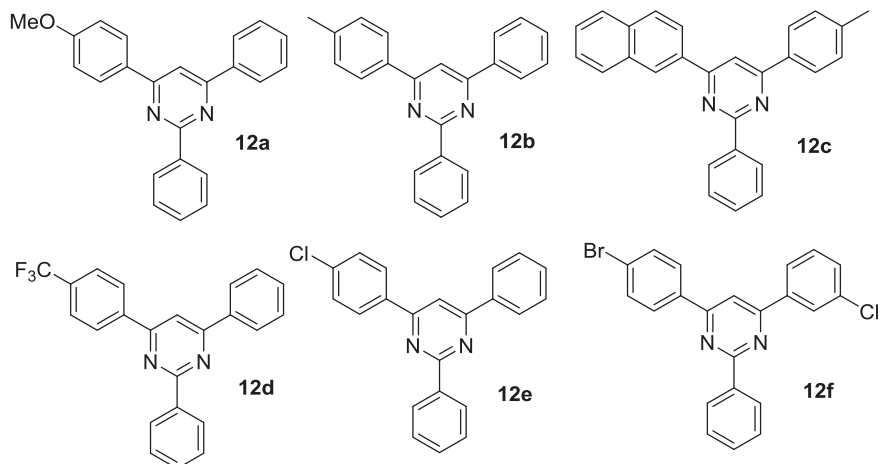
Pyrazole 10 (Fortsetzung)

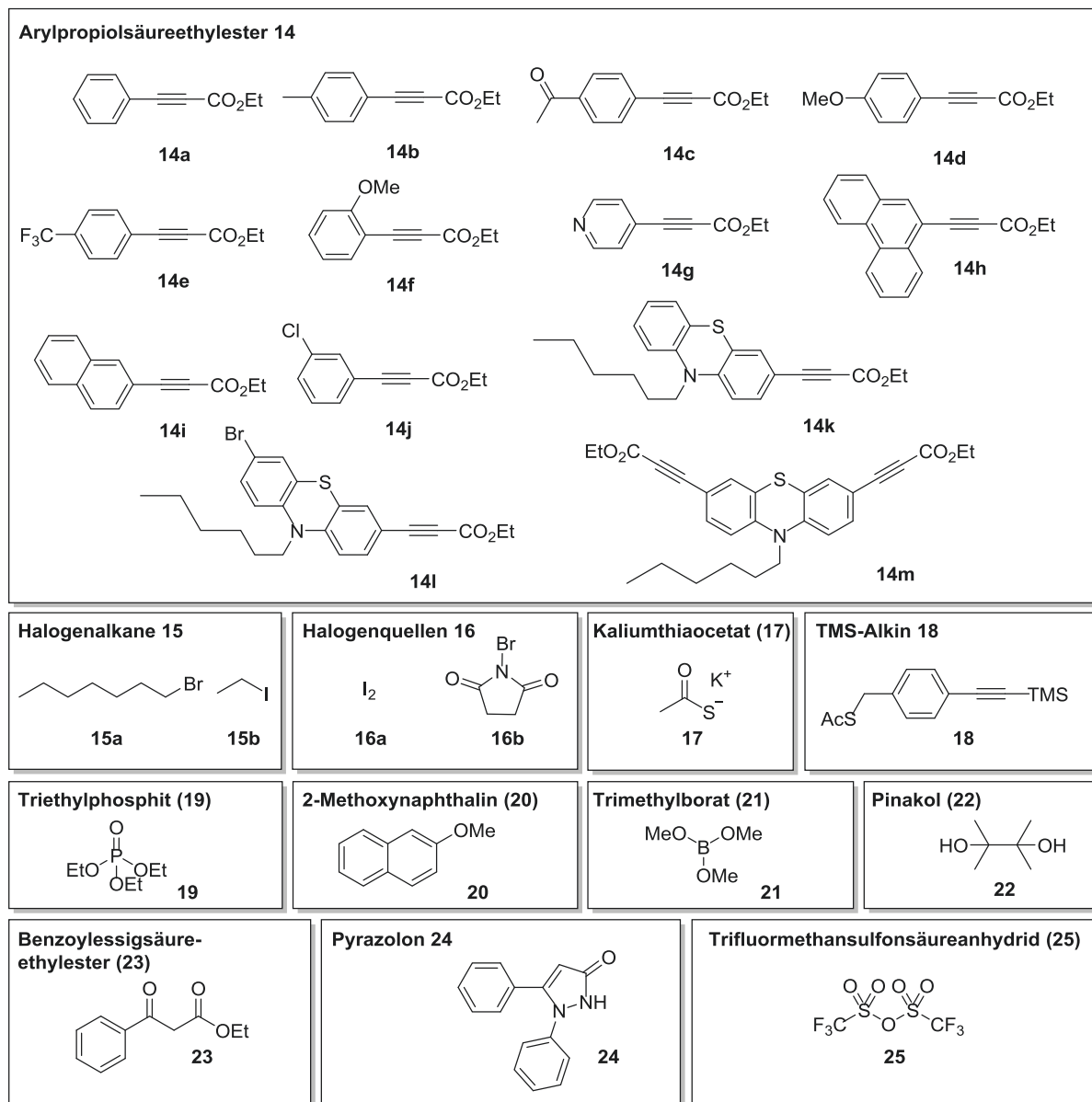
Benzamidin-
hydrochlorid (11)

Ethylpropiolat (13)



Pyrimidine 12





10. Literaturverzeichnis

- [1] R. A. Kerr, R. F. Service, *Science* **2005**, *309*, 101-101.
- [2] N. Armaroli, V. Balzani, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 52-67; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 52-66.
- [3] D. R. Feldman, W. D. Collins, P. J. Gero, M. S. Torn, E. J. Mlawer, T. R. Shippert, *Nature* **2015**, *519*, 339-343.
- [4] G.-R. Walther, E. Post, P. Convey, A. Menzel, C. Parmesan, T. J. C. Beebee, J.-M. Fromentin, O. Hoegh-Guldberg, F. Bairlein, *Nature* **2002**, *416*, 389-395.
- [5] N. H. Stern, G. B. Treasury, *The Economics of Climate Change: The Stern Review*, Cambridge University Press, **2007**.
- [6] F. Schüth, *Chem. Ing. Tech.* **2011**, *83*, 1984-1993.
- [7] a) N. S. Lewis, D. G. Nocera, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 15729-15735; b) J. L. Dempsey, A. J. Esswein, D. R. Manke, J. Rosenthal, J. D. Soper, D. G. Nocera, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 6879-6892.
- [8] S. Günes, H. Neugebauer, N. S. Sariciftci, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1324-1338.
- [9] B. Susrutha, L. Giribabu, S. P. Singh, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14696-14707.
- [10] a) M. Grätzel, *J. Photochem. Photobiol. C* **2003**, *4*, 145-153; b) A. Hagfeldt, G. Boschloo, L. Sun, L. Kloo, H. Pettersson, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6595-6663.
- [11] a) C. J. Brabec, *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* **2004**, *83*, 273-292; b) B. Kippelen, J.-L. Bredas, *Energy Environ. Sci.* **2009**, *2*, 251-261; c) M.-E. Ragoussi, T. Torres, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3957-3972.
- [12] a) N. Thejo Kalyani, S. J. Dhoble, *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2012**, *16*, 2696-2723; b) K. Saxena, V. K. Jain, D. S. Mehta, *Opt. Mater.* **2009**, *32*, 221-233.
- [13] R. B. Sekar, A. Periasamy, *J. Cell Biol.* **2003**, *160*, 629-633.
- [14] a) T. Müller, C. Schumann, A. Kraegeloh, *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 1986-2000; b) Internetseite: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2014/ (Stand: 09.09.2016).
- [15] A. Schonle, S. W. Hell, *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 1234-1235.
- [16] J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784-5800.
- [17] a) T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010-3021; b) P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433-440.
- [18] P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40-49.
- [19] T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673.
- [20] a) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686-694; b) P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-312.

- [21] a) Internetseite: <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/what-is-green-chemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html> (Stand: 10.09.2016); b) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **2000**.
- [22] R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley, **2007**.
- [23] P. T. Anastas, L. B. Bartlett, M. M. Kirchhoff, T. C. Williamson, *Catal. Today* **2000**, *55*, 11-22.
- [24] T. Lessing, T. J. J. Müller, *Appl. Sci.* **2015**, *5*, 1803.
- [25] D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095-1108.
- [26] a) L. Levi, T. J. J. Müller, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2825-2846; b) L. Levi, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2902-2918.
- [27] a) T. J. J. Müller, D. M. D'Souza, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 609-620; b) T. J. J. Müller, in *Functional Organic Materials. Syntheses, Strategies, and Applications* (Hrsg.: T. J. J. Müller, U. H. F. Bunz), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2007**, S. 179-223.
- [28] T. J. J. Müller, in *Science of Synthesis* (Hrsg.: T. J. J. Müller), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2014**, S. 5-27.
- [29] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137-170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131-163; b) G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831-844.
- [30] H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329.
- [31] A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45.
- [32] A. Hantzsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1-82.
- [33] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.
- [34] M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129.
- [35] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300-3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
- [36] a) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150-5174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085; b) L.-M. Yang, L.-F. Huang, T.-Y. Luh, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1461-1463.
- [37] S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299-309.
- [38] G. Cahiez, A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435-1462.
- [39] a) A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856-13863; b) I. Bauer, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170-3387.
- [40] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422-424.
- [41] K. S. Sindhu, A. P. Thankachan, P. S. Sajitha, G. Anilkumar, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6891-6905.
- [42] R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.
- [43] R. Jira, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9196-9199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034-9037.
- [44] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.

- [45] A. O. King, N. Okukado, E.-i. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684.
- [46] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
- [47] Internetseite: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html (Stand: 29.08.2016).
- [48] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.
- [49] M. M. Heravi, S. Sadjadi, *Tetrahedron* **2009**, 65, 7761-7775.
- [50] a) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46-49; b) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922; c) R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084-5121.
- [51] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144a-144a.
- [52] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376.
- [53] a) M. M. Heravi, P. Hajiabbasi, *Monatsh. Chem.* **2012**, 143, 1575-1592; b) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 680-695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 674-688.
- [54] C. E. I. Knappke, A. Jacobi von Wangelin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4948-4962.
- [55] J. Adrio, J. C. Carretero, *ChemCatChem* **2010**, 2, 1384-1386.
- [56] E.-i. Negishi, M. Kitora, C. Xu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8957-8960.
- [57] B. O. A. Tasch, E. Merkul, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 4532-4535.
- [58] E. Merkul, E. Schäfer, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3139-3141.
- [59] B. Willy, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2082-2085.
- [60] M. Denißen, J. Nordmann, J. Dziambor, B. Mayer, W. Frank, T. J. J. Müller, *RSC Adv.* **2015**, 5, 33838-33854.
- [61] a) A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3451-3454; b) D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Nat. Protocols* **2008**, 3, 1660-1665.
- [62] B. Willy, T. J. J. Müller, *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 1777-1790.
- [63] T. J. J. Müller, in *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions II* (Hrsg.: A. R. V. Orru, E. Ruijter), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2010**, S. 25-94.
- [64] A. C. Götzinger, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 3498-3500.
- [65] C. Hoppe, Bachelorarbeit, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2015**.
- [66] S. R. Chemler, P. H. Fuller, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1153-1160.
- [67] N. Robertson, C. A. McGowan, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 96-103.
- [68] a) P. K. Mandal, D. K. Chand, *Catal. Commun.* **2014**, 47, 40-44; b) M. J. Mio, L. C. Kopel, J. B. Braun, T. L. Gadzikwa, K. L. Hull, R. G. Brisbois, C. J. Markworth, P. A. Grieco, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3199-3202; c) Y. Nishihara, E. Inoue, D. Ogawa, Y. Okada, S. Noyori, K. Takagi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4643-4646; d) R. Severin, J. Reimer, S. Doye, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3518-3521.

- [69] a) S. Tartaglia, O. De Lucchi, L. J. Gooßen, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 1431-1438; b) H. J. Lee, K. Park, G. Bae, J. Choe, K. H. Song, S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5064-5067; c) K. Park, W. Kim, S. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, 34, 2859; d) X. Li, F. Yang, Y. Wu, *RSC Adv.* **2014**, 4, 13738-13741.
- [70] a) H.-F. Chow, C.-W. Wan, K.-H. Low, Yeung, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1910-1913; b) C. Yi, R. Hua, H. Zeng, Q. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1738-1742; c) K. Xu, S. Sun, G. Zhang, F. Yang, Y. Wu, *RSC Adv.* **2014**, 4, 32643-32646.
- [71] A. C. Götzinger, F. A. Theßeling, C. Hoppe, T. J. J. Müller, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10328-10338.
- [72] J. Rechmann, A. Sarfraz, A. C. Götzinger, E. Dirksen, T. J. J. Müller, A. Erbe, *Langmuir* **2015**, 31, 7306-7316.
- [73] J. M. Tour, A. M. Rawlett, M. Kozaki, Y. Yao, R. C. Jagessar, S. M. Dirk, D. W. Price, M. A. Reed, C.-W. Zhou, J. Chen, W. Wang, I. Campbell, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5118-5134.
- [74] A. J. Zuccherro, P. L. McGrier, U. H. F. Bunz, *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 397-408.
- [75] R. Pérez-Fernández, P. Goya, J. Elguero, *Arkivoc* **2014**, ii, 233-293.
- [76] a) S. K. Lanke, N. Sekar, *Dyes Pigments* **2016**, 127, 116-127; b) S. K. Lanke, N. Sekar, *Dyes Pigments* **2016**, 126, 62-75; c) A. Sarkar, S. Chakravorti, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, 235, 195-201; d) F. Vollmer, W. Rettig, E. Birckner, *J. Fluoresc.* **1994**, 4, 65-69.
- [77] a) A. Dorlars, C.-W. Schellhammer, J. Schroeder, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 693-707; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 665-679; b) X. Wang, W. Li, X.-H. Zhang, D.-Z. Liu, X.-Q. Zhou, *Dyes Pigments* **2005**, 64, 141-146.
- [78] J. Catalan, F. Fabero, R. M. Claramunt, M. D. Santa Maria, M. d. I. C. Foces-Foces, F. Hernandez Cano, M. Martinez-Ripoll, J. Elguero, R. Sastre, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5039-5048.
- [79] T. S. Pandian, Y. Choi, V. Srinivasadesikan, M.-C. Lin, J. Kang, *New J. Chem.* **2015**, 39, 650-658.
- [80] a) X.-L. Chen, R. Yu, Q.-K. Zhang, L.-J. Zhou, X.-Y. Wu, Q. Zhang, C.-Z. Lu, *Chem. Mater.* **2013**, 25, 3910-3920; b) C. Q. Ma, L. Q. Zhang, J. H. Zhou, X. S. Wang, B. W. Zhang, Y. Cao, P. Bugnon, M. Schaer, F. Nuesch, D. Q. Zhang, Y. Qiu, *J. Mater. Chem.* **2002**, 12, 3481-3486; c) K. Müllen, U. Scherf, Eds., *Organic Light-Emitting Diodes – Synthesis, Properties, and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**.
- [81] J.-B. Xia, F.-Y. Li, H. Yang, X.-H. Li, C.-H. Huang, *J. Mater. Sci.* **2007**, 42, 6412-6416.
- [82] B. Stanovnik, J. Svete, *Vol. 12*, Thieme Chemistry, **2002**, S. 12-225.
- [83] a) S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, P. Barrio, A. Simón-Fuentes, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6984-7034; b) R. Rossi, F. Bellina, M. Lessi, C. Manzini, L. A. Perego, *Synthesis* **2014**, 46, 2833-2883; c) K. C. Majumdar, N. De, T. Ghosh, B. Roy, *Tetrahedron* **2014**, 70, 4827-4868.
- [84] B. Willy, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 4157-4168.
- [85] F. A. Theßeling, Bachelorarbeit, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2016**.
- [86] N. Boens, W. Qin, N. Basarić, J. Hofkens, M. Ameloot, J. Pouget, J.-P. Lefèvre, B. Valeur, E. Gratton, M. vandeVen, N. D. Silva, Y. Engelborghs, K. Willaert, A. Sillen, G. Rumbles, D. Phillips, A. J. W. G. Visser, A. van Hoek, J. R. Lakowicz, H. Malak, I. Gryczynski, A. G. Szabo, D. T. Krajcarski, N. Tamai, A. Miura, *Anal. Chem.* **2007**, 79, 2137-2149.

- [87] Z. R. Grabowski, K. Rotkiewicz, W. Rettig, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3899-4032.
- [88] S. Fery-Forgues, D. Lavabre, *J. Chem. Educ.* **1999**, *76*, 1260.
- [89] a) C. Reichardt, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319-2358; b) J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3. Aufl., Berlin, Heidelberg, **2006**.
- [90] E. Lippert, *Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1957**, *61*, 962-975.
- [91] a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377; c) K. Kim, K. D. Jordan, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 10089-10094; d) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627.
- [92] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-654.
- [93] G. Scalmani, M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110.
- [94] T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51-57.
- [95] J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737-738.
- [96] I. M. Lagoja, *Chem. Biodivers.* **2005**, *2*, 1-50.
- [97] T. P. Selvam, C. R. James, P. V. Dniandev, S. K. Valzita, *Res. Pharm.* **2012**, *2*, 1-9.
- [98] K. Ramandeep, K. Prabhkirat, S. Sahil, S. Gurpreet, M. Samir, M. S. B. Preet, N. Kunal, *Recent Pat. Anti-Canc.* **2015**, *10*, 23-71.
- [99] V. Sharma, N. Chitranshi, A. K. Agarwal, *Int. J. Med. Chem.* **2014**, *2014*, 31.
- [100] A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2003**, *2003*, 2815-2826.
- [101] A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7112-7117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951-6956.
- [102] E. Schreiner, S. Braun, C. Kwasnitschka, W. Frank, T. J. J. Müller, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3135-3147.
- [103] C. F. Gers, J. Rosellen, E. Merkul, T. J. J. Müller, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1173-1181.
- [104] a) T. Y. Shen, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc. Resumed* **1950**, 1772-1776; b) D. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 27-46; c) D. Obrecht, C. Zumbunn, K. Müller, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6182-6189; d) T. Thiemann, H. Fujii, D. Ohira, K. Arima, Y. Li, S. Mataka, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1377-1384; e) F. Pünner, J. Schieven, G. Hilt, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4888-4891.
- [105] a) H. Zhu, J. Stöckigt, Y. Yu, H. Zou, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2792-2794; b) S. Cai, J. Zeng, Y. Bai, X.-W. Liu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 801-807.
- [106] a) H. A. Stefani, R. Cella, F. A. Dörr, C. M. P. de Pereira, F. P. Gomes, G. Zeni, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2001-2003; b) A. E.-W. A. O. Sarhan, M. Murakami, T. Izumi, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2002**, *39*, 691-694.
- [107] T. Sakamoto, F. Shiga, A. Yasuhara, D. Uchiyama, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1992**, *1992*, 746-748.
- [108] L. Anastasia, E.-i. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3111-3113.
- [109] Y. Park, D. Kang, W. H. Jeon, T. Ryu, P. H. Lee, *Synthesis* **2014**, *46*, 2305-2311.

- [110] U. Radhakrishnan, P. J. Stang, *Org. Lett.* **2001**, 3, 859-860.
- [111] a) G. Zou, J. Zhu, J. Tang, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8709-8711; b) M.-B. Zhou, W.-T. Wei, Y.-X. Xie, Y. Lei, J.-H. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5635-5642; c) H. Rao, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 458-462.
- [112] C. S. Michaelis, Bachelorarbeit, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2013**.
- [113] G. P. Brown, S. Aftergut, *Nature* **1962**, 193, 361-362.
- [114] S. P. Massie, *Chem. Rev.* **1954**, 54, 797-833.
- [115] J. McDowell, *Acta Crystallogr. B* **1976**, 32, 5-10.
- [116] J.-P. Malrieu, B. Pullman, *Theor. Chim. Acta* **1964**, 2, 293-301.
- [117] R. McIntyre, H. Gerischer, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1984**, 88, 963-969.
- [118] R. E. Hester, K. P. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 852-859.
- [119] L. N. Domelsmith, L. L. Munchausen, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6506-6514.
- [120] U. Tokiko, I. Masanori, K. Kozo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 577-582.
- [121] a) H. Oka, *J. Mater. Chem.* **2008**, 18, 1927-1934; b) D. Sun, S. V. Rosokha, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1388-1401; c) T. Okamoto, M. Kuratsu, M. Kozaki, K. Hirotsu, A. Ichimura, T. Matsushita, K. Okada, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3493-3496; d) J. K. Kochi, R. Rathore, P. L. Maguères, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6826-6836; e) D. Pan, D. L. Phillips, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 4737-4743.
- [122] a) M. Sailer, A. W. Franz, T. J. J. Müller, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2602-2614; b) A. W. Franz, L. N. Popa, T. J. J. Müller, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3300-3303; c) A. W. Franz, F. Rominger, T. J. J. Müller, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1795-1802; d) A. W. Franz, L. N. Popa, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 469-475.
- [123] T. Meyer, D. Ogermann, A. Pankrath, K. Kleinermanns, T. J. J. Müller, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3704-3715.
- [124] M. Grabolle, M. Spieles, V. Lesnyak, N. Gaponik, A. Eychmüller, U. Resch-Genger, *Anal. Chem.* **2009**, 81, 6285-6294.
- [125] a) J. Heinze, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 823-840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 831-847; b) B. Speiser, *Chem. unserer Zeit* **1981**, 15, 62-67.
- [126] C. S. Krämer, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3534-3548.
- [127] S. Ko, G. Han, J. K. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3721-3731.
- [128] M. Sailer, R.-A. Gropeanu, T. J. J. Müller, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7509-7512.
- [129] C. S. Barkschat, S. Stoycheva, M. Himmelhaus, T. J. J. Müller, *Chem. Mater.* **2010**, 22, 52-63.
- [130] D. Urselmann, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2013**.
- [131] M. Kalek, M. Jezowska, J. Stawinski, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3207-3216.
- [132] A. Weller, *Naturwissenschaften* **1955**, 42, 175-176.
- [133] V. S. Padalkar, S. Seki, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 169-202.

- [134] P. F. Barbara, P. K. Walsh, L. E. Brus, *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 29-34.
- [135] J. Zhao, S. Ji, Y. Chen, H. Guo, P. Yang, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 8803-8817.
- [136] M. Wall, N. Subasinghe, Z. Sui, C. Flores, (Ed.: J. P. NV), **2014**, p. 127.
- [137] I. J. Collins, J. C. Hannam, T. Harrison, A. Madin, M. P. Ridgill, **2004**.
- [138] D. Drießen, Bachelorarbeit, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2014**.
- [139] C. Buck, B. Gramlich, S. Wagner, *J. Instrum.* **2015**, *10*, P09007.
- [140] Y. Ogiwara, M. Kubota, K. Kurogi, T. Konakahara, N. Sakai, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18598-18600.
- [141] J.-Y. Chen, T.-C. Lin, S.-C. Chen, A.-J. Chen, C.-Y. Mou, F.-Y. Tsai, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10134-10141.
- [142] N. P. Glazunova, L. P. Kirillova, O. G. Yashina, L. I. Vereshchagin, *Pharm. Chem. J.* **1974**, *8*, 214-218.
- [143] A. P. Rudenko, A. V. Vasil'ev, *Russian J. Org. Chem.* **1995**, *31*, 1360-1379.
- [144] Y. Xu, J. Zhao, X. Tang, W. Wu, H. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2029-2039.
- [145] M. Barbero, S. Cadamuro, S. Dughera, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 598-605.
- [146] A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1841-1844.
- [147] Z.-W. Chen, Y.-Z. Zhu, J.-W. Ou, Y.-P. Wang, J.-Y. Zheng, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10988-10998.
- [148] R. Bernini, S. Cacchi, G. Fabrizi, G. Forte, F. Petrucci, A. Prastaro, S. Niembro, A. Shafir, A. Vallribera, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2270-2273.
- [149] G. X. He, F. Wada, K. Kikukawa, S. Shinkai, T. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 541-548.
- [150] Y. Kong, M. Tang, Y. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 576-579.
- [151] Z. Ren, W. Cao, J. Chen, Y. Wang, W. Ding, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2006**, *43*, 495-497.
- [152] F. Nikpour, M. Beigvand, *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 821.
- [153] L. Rong, H. Han, H. Jiang, Y. Dai, M. Zhuang, M. Cao, S. Tu, *Journal of heterocyclic chemistry* **2009**, *46*, 890-894.
- [154] A. R. Forrester, M. Gill, J. S. Sadd, R. H. Thomson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 612-615.
- [155] M. Adib, N. Mahmoodi, M. Mahdavi, H. R. Bijanzadeh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9365-9368.
- [156] K. S. Vadagaonkar, H. P. Kalmode, S. Prakash, A. C. Chaskar, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 3639-3645.
- [157] M. I. Mangione, R. A. Spanevello, A. Rumero, D. Heredia, G. Marzari, L. Fernandez, L. Otero, F. Fungo, *Macromolecules* **2013**, *46*, 4754-4763.

- [158] D. T. Gryko, C. Clausen, K. M. Roth, N. Dontha, D. F. Bocian, W. G. Kuhr, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7345-7355.