

1,4,5,8-Tetraazafulvalene – Darstellung schwefelhaltiger Derivate und Zuordnung des Chromophors*

1,4,5,8-Tetraazafulvalenes – Synthesis of Sulfur-Containing Derivatives and Classification of the Chromophor

Christiane Kühn^a, R. Beckert^a, U.-W. Grummt^b, C. Käpplinger^a und E. Birckner^b

^a Institut für Organische und Makromolekulare Chemie, Friedrich-Schiller-Universität, Lessingstr. 8, D-07743 Jena

^b Institut für Physikalische Chemie, Friedrich-Schiller-Universität, Lessingstr. 10, D-07743 Jena
Sonderdruckanforderungen an Prof. R. Beckert. E-mail: c6bera@uni-jena.de

Z. Naturforsch. **59b**, 406–413 (2004); eingegangen am 9. Januar 2004

Herrn Prof. Dr. E. Dinjus, GFZ Karlsruhe, zum 60. Geburtstag gewidmet

In order to obtain sulfur-containing tetraazafulvalenes the derivatives **1–3** were cross-coupled with different types of acetylenes *via* palladium-catalyzed reactions. Starting from the tetrabromoaryl derivative **3a**, four bromine atoms could be replaced by 2-ethynylthiophene. Under analogous conditions, the methylsulfanyl esters **7–11** could be obtained by employing 4-ethynylbenzoic acid 4-(methylsulfanyl)butylester **6**. Lipoic acid could be integrated into tetraazafulvalenes successfully in a two step reaction. First, the Sonogashira coupling method yielded the compound **12** possessing two (4-anilino)ethynyl residues which were then condensed with lipoic acid to give derivative **13**.

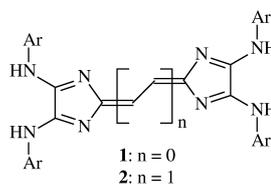
Whereas the NMR data suggest the predominance of prototropic form **A**, UV/vis spectra of the deeply colored tetraazafulvalenes are in favor with structure **B** rather than with structure **A**. DFT calculations at the B3LYP/6-31G(d) level showed that tautomeric form **B** is about 60 kJ/mol more stable than **A**. In addition, time-dependent density functional theory calculations support the substructure of two crossed diazaheptamethinemerocyanines.

Key words: Tetraazafulvalenes, Cross-Coupling Reactions, Lipoic Acid, Chromophoric System

Einleitung

Für Tetraazafulvalene der Typen **1** und **2** wurden in letzter Zeit mehrere Synthesen vorgestellt [1–5], die den Zugang zu einer strukturellen Vielfalt dieser Systeme ermöglichen. Generell können derartige Systeme den lang bekannten und intensiv untersuchten Tetra-thiafulvalenen als elektronisches Pendant in Gestalt eines Zwei-Elektronen-Akzeptors [3] gegenüber gestellt werden.

Die langwelligen Absorptionen in den UV/vis-Spektren der Derivate **1** und **2**, deren reversibles Redoxverhalten sowie die Multifunktionalität sind wichtige Eigenschaften, die diese Verbindungen für die Schaffung neuer Materialien interessant machen. Wir berichten im Folgenden über Cyclisierungs- und Kreuzkupplungsreaktionen der Tetraazafulvalene **1**



1a: Ar¹ = Ar² = 4-MeC₆H₄

1b: Ar¹ = Ar² = 4-BrC₆H₄

1c: Ar¹ = Ar² = 4-IC₆H₄

1d: Ar¹ = Ar² = 4-EtOOCCH₂C₆H₄

1e: Ar¹ = 4-IC₆H₄, Ar² = 4-*t*BuC₆H₄

1f: Ar¹ = Ar² = 3-CF₃C₆H₄

2a: Ar = 4-MeC₆H₄

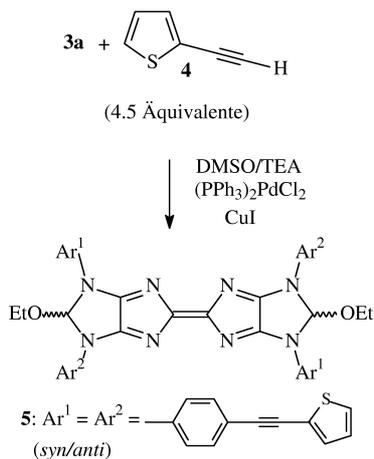
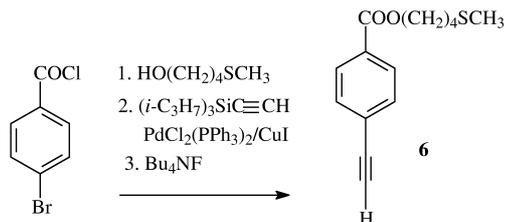
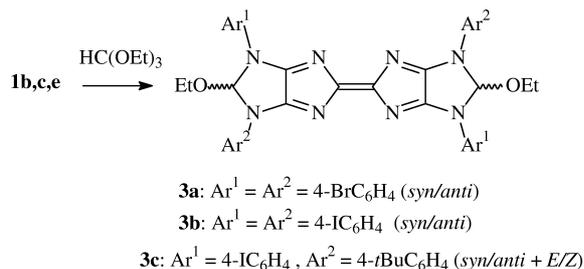
2b: Ar = 4-BrC₆H₄

2c: Ar = 4-IC₆H₄

Scheme 1.

und **2** mit dem Ziel, schwefelhaltige Funktionen, die beispielsweise Immobilisierungen erlauben, zu installieren.

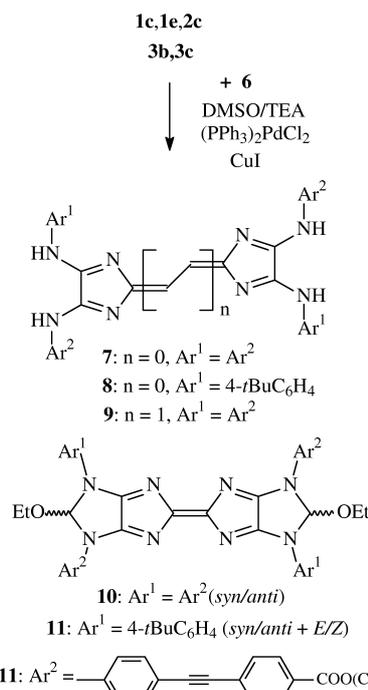
* Die Ergebnisse wurden teilweise bei der 6. Tagung über Iminiumsalze (ImSaT-6), Stimpfach-Rechenberg, 16.–18. September 2003, vorgestellt.



Scheme 2.

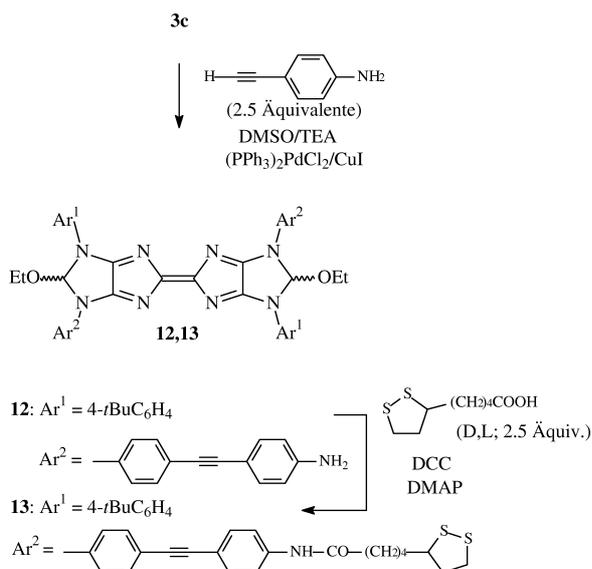
Synthesen schwefelhaltiger Tetraazafulvalene

Modellartig wurde zunächst versucht, durch die schon erfolgreich erprobte Sonogashira-Reaktion [6] den Thiophen-Ring im Molekül von **1** zu integrieren. Dazu wurde zunächst das Bromderivat **1b** mit Triethylorthoformiat zum bicyclischen Tetraazafulvalenderivat **3a** transformiert. Dieses kann in sehr guten Ausbeuten als schwer trennbares *syn/anti*-Gemisch einer roten in Lösung intensiv gelbgrün fluoreszierenden Substanz isoliert werden. Analog lassen sich die Verbindungen **3b** und **3c** (*E/Z*- und *syn/anti*-Isomere) aus den entsprechenden Tetraazafulvalenen vom Typ **1** synthetisieren. Eine Kreuzkupplung von **3a** mit 2-Ethynylthiophen (**4**) [7] ergab schließlich Verbindung **5**. Mittels FAB-MS konnte der Molpeak für Verbindung **5** bei $m/z = 1033$ detektiert werden. Im Vergleich zur Ausgangssubstanz **3a** absorbiert das Kupplungsprodukt nur geringfügig bathochromer bei 528 nm. Im Emissionsspektrum werden zwei Maxima bei 534 und 577 nm beobachtet, die Fluoreszenzquantenausbeute liegt bei 68 %.



Scheme 3.

Ermutigt durch die glatte Kupplung von Thiophen zu Derivat **5** wurde nun versucht, Schwefel in Gestalt einfacher Thioether in den Tetraazafulvalenen zu installieren. Dazu wurde entsprechend Schema 3 4-Ethynylbenzoesäure-4-(methylsulfanyl)butylester **6** synthetisiert. Bei niedrigen Temperaturen (40 °C) ließen sich die Tetraazafulvalene **1c**, **1e** und **2c** bei allerdings relativ langen Reaktionszeiten mit diesem Acetylderivat zu den neuen Kupplungsprodukten **7–9** umsetzen. Die Struktur der neuen Derivate wurde durch FAB-MS und NMR-Spektroskopie gesichert. Alle drei Verbindungen weisen in ihren UV/vis-Spektren Absorptionsmaxima zwischen 560 und 590 nm mit hohen Extinktionskoeffizienten auf. Analog lassen sich aus **3b** und **3c** die ringkondensier-



Scheme 4.

ten Vertreter **10** und **11** erhalten, die sich erwartungsgemäß durch ihre starke Fluoreszenz und einen geringen Stokes-Shift auszeichnen.

Unlängst wurden Pseudorotaxane auf Goldoberflächen in Form von SAM's immobilisiert [8]. Die Haftung auf der Metalloberfläche wurde dabei durch D,L- α -Liponsäure realisiert. In weiteren Synthesen wurde von uns dieses Prinzip ebenfalls angewandt. Dazu wurde Derivat **3c** zunächst durch Kupplung mit 4-Ethynylanilin zu **12** und dieses nachfolgend mit D,L- α -Liponsäure zum Bis-Amid **13** umgesetzt. Dieses neuartige Konjugat zwischen Liponsäure und einem Tetraazafulvalen wurde umfassend durch FAB-MS, NMR- sowie UV/vis- und IR-Spektroskopie charakterisiert. Im Vergleich zum schwachfluoreszenten Bis(amin) **12** zeigt **13** zwei Emissionsmaxima bei 518 und 559 nm bei einem Stokes-Shift von nur 8 nm sowie hohen Fluoreszenzquantenausbeuten ($\phi_{\text{FL}} = 0.79$).

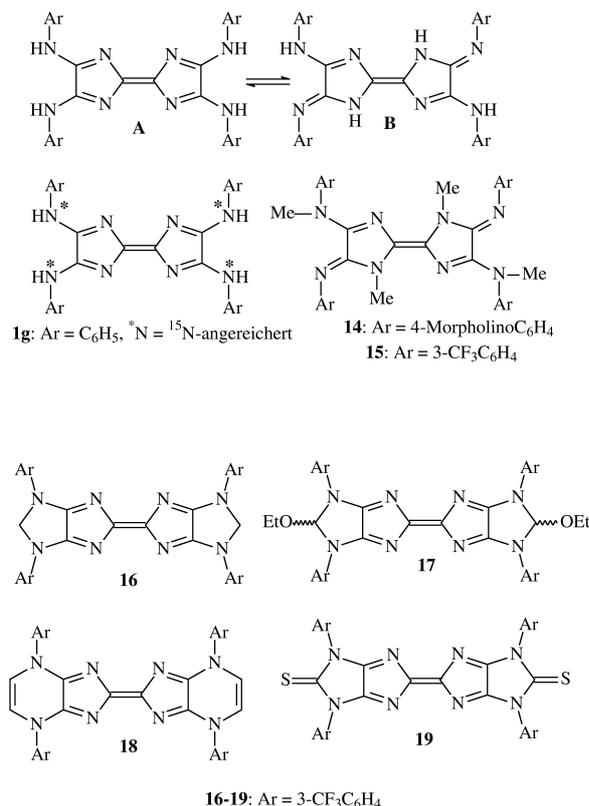
Zuordnung des Chromophors

Das Auftreten verschiedener prototroper Formen ist bei Amidinen eine Domäne und gleichzeitig die Voraussetzung für die Ausbildung unterschiedlich konjugierter Systeme und damit verbundener Chromophoreigenschaften.

Die einfachen Signalsätze in den NMR-Spektren der Tetraazafulvalene **1** dienen als wichtiges Indiz für die Berechtigung von Struktur **A** (Schema 5).

Zusätzlich wurde ein an den exocyclischen Aminostickstoffatomen mit ¹⁵N angereichertes Derivat vom Typ **1g** [2, 3] synthetisiert. Dubletts im ¹⁵N- als auch im ¹H-NMR-Spektrum ($\delta = -258.1$ ppm und $\delta = 10.1$ ppm, $J(^1\text{H}, ^{15}\text{N}) = 87.1$ Hz) waren ein weiterer Beleg für die Dominanz des Protropen **A** bei Raumtemperatur. Struktur **B**, die als Chromophor zwei gekreuzte Meropolymethine beinhaltet, wird wiederum durch das bei Deprotonierung/Methylierung leicht erhältliche Tetramethylprodukt **15** reflektiert.

Eine weitere Frage widmet sich dem Einfluss von Arylsubstituenten sowie von Substitutionen und Cyclisierungen an den exocyclischen N-Atomen auf das chromophore System der Tetraazafulvalene **1**. Schon das mit vier Tolyresten substituierte Derivat **1a** zeigt im UV/vis-Spektrum gut strukturierte Banden im sichtbaren Spektralbereich, deren längstwellige ein Maximum bei 542 nm aufweist. Das eine *m*-ständige Trifluoromethylgruppe tragende Tetraazafulvalen **1f** zeigt im UV/vis-Spektrum die längstwellige Absorption bei 528 nm ($\lg \epsilon = 4.8$). Eine Hypsochromie von 52 nm wird beim aus **1f** erhältlichen Tetramethyl-Derivat **15** [2] beobachtet. Durch die Methylierung wird eine Bindungsanordnung erzielt, die der im Prototropen **B** entspricht. Ein beidseitiger Ringschluss mit Diiodmethan ergibt Derivat **16**, welches im Absorptionsverhalten dem Ausgangsprodukt **1f** nahesteht ($\lambda_{\text{max}} = 523$ nm ($\lg \epsilon = 5.0$)). Durch die zunehmende Planarisierung zeigt **16** allerdings eine deutliche gelbe Fluoreszenz bei $\lambda_{\text{EM}} = 535$ nm ($\phi_{\text{FL}} = 0.33$). Ein dazu analog durch Ringschluss mit Triethylorthoformiat zugängliches Derivat **17** [2] zeigt dagegen einen hypsochromen Shift der längstwelligen Absorption ($\lambda_{\text{max}} = 493$ nm, $\lg \epsilon = 5.2$). Von diesem Derivat konnte von der anti-Form eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden, die neben der Planarität der zentralen Substruktur des Tetraazafulvalens die Bindungsverhältnisse im Tautomer **A** widerspiegelt. Auffallend bei dieser ebenfalls relativ stark fluoreszierenden Verbindung ist der in THF gemessene sehr kleine Stokes-Shift von nur 3 nm, der sich beim Übergang zu Toluol und Ethanol als Lösungsmittel auf 16 nm vergrößert. Andererseits verschieben Akzeptorsubstituenten wie z.B. die 4-Ethoxycarbonylfunktion in **1d** das längstwellige Maximum bathochrom nach 606 nm. Starke Donor-Gruppen tragende Tetraazafulvalene des Typs **1** sind durch Hartwig-Buchwald-Aminierung aus **1b** über vorangehende Ethylierung zugänglich [9]. So absorbiert das Morpholinoderivat **14** bei 552 nm.

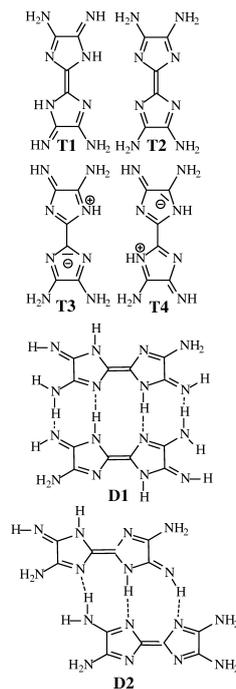


Scheme 5.

Starke Verschiebungen zum langwelligen Bereich weisen sowohl das Pyrazinoderivat **18** [10] ($\lambda_{\max} = 658$ nm, $\lg \epsilon = 4.9$) als auch der cyclische Thioharnstoff **19** [3] ($\lambda_{\max} = 580$ nm, $\lg \epsilon = 4.7$) auf.

Prototropie

Um den Widerspruch aufzuklären zwischen den NMR-spektroskopischen Ergebnissen, die das Vorherrschen des Tautomers **A** nahe legen, und dem Reaktionsverhalten, welches das Tautomer **B** wahrscheinlich macht, haben wir orientierende DFT-Rechnungen (Dichtefunktionaltheorie) zur relativen Stabilität der Prototropen angefertigt. Einbezogen wurden weiterhin über H-Brücken gebundene Dimere, bei denen möglicherweise ein schneller Protonenaustausch in Aggregaten die genannte Diskrepanz erklären kann. Alle Rechnungen wurden mit Hilfe des Gaussian 98 Programmpaketes [11] ausgeführt. Die Strukturen wurden vollständig optimiert und durch Frequenzrechnungen als echte Minima bestätigt. Verwendet wurde das bewährte Hybridfunktional B3LYP mit dem



Scheme 6.

Standardbasissatz 6-31G(d). Nullpunktenergien für die Berechnungen der thermodynamischen Funktionen blieben unskaliert. Die angegebenen Unterschiede der thermodynamischen Stabilität sind um die Nullpunktenergie korrigierte Freie Standardenthalpien. Im Ergebnis der Rechnung ist das Tautomer **B** (Schema 5) um 59,9 kJ/mol stabiler als Tautomer **A**. Um den Rechenaufwand bei Aggregaten zu verringern, haben wir die hypothetischen Tautomere **T1** bis **T4** als Modellverbindungen einbezogen.

T1 ist das stabilste Tautomer in dieser Reihe. Die Tautomere **T2**, **T3** und **T4** sind um 32,5, 32,4 bzw. 119,1 kJ/mol instabiler.

Für die beiden hypothetischen Dimere **D1** und **D2** wird eine Freie molare Bildungsenthalpie aus den Monomeren von $\Delta G(\mathbf{D1}) = -19,4$ kJ/mol bzw. $\Delta G(\mathbf{D2}) = -20,0$ kJ/mol berechnet. Diese Werte sind nicht BSSE-korrigiert. **D1** besteht aus zwei **T1** Molekülen, **D2** aus je einem **T1** und **T2**. In beiden Dimeren ist die Stabilisierung durch Wasserstoffbrückenbindung deutlich größer als die mittlere thermische Energie von 2,5 kJ/mol. Mithin scheint die Hypothese des Protonenaustausches in Aggregaten durchaus plausibel. Weitere theoretische Untersuchungen an höheren Aggregaten und zur Tautomerisierungsfrequenz in den H-Brücken sowie NMR-Experimente bei verminderter Temperatur werden folgen. Wir konn-

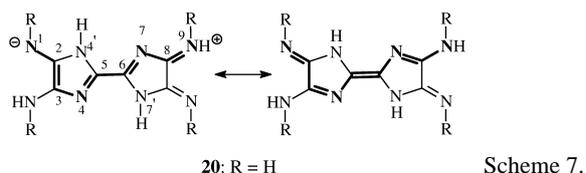
ten keine Potentialminima für sandwichartige Dimere finden; derartige Strukturen relaxierten stets zu wasserstoffbrückengebundenen, näherungsweise planaren Molekülgeometrien.

Das Chromophorsystem

Nach TDDFT (time-dependent density functional theory)-Rechnungen sind für das unsubstituierte Tetraazafulvalen keine erlaubten Elektronenübergänge im sichtbaren Spektralbereich zu erwarten.

Während man bei Indigoiden charakteristische Merkmale des Chromophorsystems auf den aus zwei heterocyclischen Fünfringen bestehenden Pyrrolurindigo [12] zurückführen kann, ist das Chromophorsystem der von uns untersuchten Verbindungsklasse offenbar nicht auf eine vergleichbar kleine Struktureinheit zu reduzieren. Essentiell für die langwellige Absorption sind die exocyclischen N-Atome, deren freie Elektronenpaare in das π -System einbezogen sind. Dies ergibt sich bereits aus der nahezu planaren Geometrie des σ -Bindungsgerüsts in Übereinstimmung der Röntgenstrukturanalysen [2, 3, 13] mit den quantenchemischen Geometrieoptimierungen.

Arylsubstituenten an den exocyclischen N-Atomen sowie die Verbrückung je zweier N-Atome zu den Pyrazinoderivaten des Typs **18** [10] haben einen deutlichen bathochromen Einfluss auf die Absorption, so dass auch das Tetraamino-tetraazafulvalen **20** (einschließlich seiner Tautomere) nur bedingt als Grundchromophor aufzufassen ist. Man kann versuchen, **20** in der stabileren tautomeren Form als aus zwei überlagerten Diazaheptamethinmerocyaninen bestehend zu beschreiben: Eines der Diazamerocyanin-



Scheme 7.

strukturelemente ist fett hervorgehoben, das andere ist C_2 -symmetrisch zu dem ersten. Die Azasubstituenten N^4 und N^7 befinden sich an Positionen niedriger bzw. hoher π -Ladungsdichte; ihr Effekt auf die Lage der längstwelligen Absorption ist also gegenläufig. Modellrechnungen an dem fett hervorgehobenen Teilchromophor (R = Phenyl) sagen vollständige Kompensation voraus, d.h. die Diazastruktur und das Carbaanalogon absorbieren bei nahezu der gleichen Wellenlänge

(409 und 410 nm): Die Rechnungen ergeben $\lambda_{\max} = 437$ nm für die 4-Aza-Struktur und $\lambda_{\max} = 392$ nm für die 7-Aza-Verbindung in völliger Übereinstimmung mit den aus den Farbgeln [12] abgeleiteten Erwartungen. Vom Stickstoffatom N^4 ist als π -Donor an Positionen 2 und 5 zugleich ein hypsochromer und ein bathochromer Effekt zu erwarten. Das π -Donoratom N^7 sollte zu hypsochromer Verschiebung der Absorption führen. Man erwartet folglich nach dem Polymethinkonzept für eine hypothetische Verbindung, in der die N^4 H- und N^7 H-Gruppen durch Methylen ersetzt sind, eine längerwellige Absorption, was durch die Rechnung bestätigt wird: $\lambda_{\max} = 541$ nm. Auch geben Berechnungen der Ladungen die vom Polymethinkonzept vorhergesagte π -Ladungsalternanz qualitativ richtig wieder. Insofern bestätigen die Modellrechnungen die Interpretation des Chromophorsystems mit Hilfe des Polymethinkonzepts als durchaus sinnvoll, wobei das Diazaheptamethinmerocyanin von einem idealen Polymethin wegen seiner unsymmetrischen Struktur erheblich abweicht.

Experimenteller Teil

Materialien und Methoden

Alle Reagenzien wurden kommerziell bezogen. Lösungsmittel wurden nach Standard-Techniken getrocknet und gereinigt. Alle Reaktionen wurden durch Dünnschichtchromatographie (TLC) verfolgt. Dabei wurden DC-Fertigplatten *Polygram SIL G/UV₂₅₄* bzw. *Polygram ALOX N/UV₂₅₄* der Firma *ROTH* verwendet. Für die präparative Säulenchromatographie dienten als stationäre Phase Kieselgel 60 (Korngröße: 0.040–0.063 mm) bzw. Aluminiumoxid 90 (Korngröße: 0.063–0.0209 mm; Aktivitätstufe: 5) der Firma *MERCK*. Die Schmelzpunkte wurden am Gerät Galen III (Boetius System) der Firma Cambridge Instruments gemessen und sind unkorrigiert. UV/vis: Perkin Elmer Lambda 19 Spektrophotometer. IR: Nicolet Impact 400. NMR: Bruker DRX 400 (400 MHz) bzw. Bruker AC 250 (250 MHz). MS: Finnigan MAT SAQ 710 (CI: chemische Ionisation, DCI: direkte chemische Ionisation, EI: Elektronenstoß-Ionisierung, DEI: direkte Elektronenstoß-Ionisierung, dmbs: 3,4-Dimethoxybenzylalkohol).

Die Tetraazafulvalene **1a–1g** [2, 3, 9], **2a–2c** [1, 9], **3a** [9], **3b** [6] und **3c** [13] wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert.

Kreuzkupplung des Tetraazafulvalens **3a** mit 2-Ethynylthiophen zu Verbindung **5**

Zu einer entgasten Lösung von 150 mg (0.16 mmol) **3a**, 22 mg (5 mol%) Bis(triphenyl-phosphan)-palladiumdichlor-

id sowie 10 mg (10 mol%) Kupfer(I)-iodid in 15 ml DMSO wurden zunächst 2 ml Triethylamin, dann 71 mg (0.64 mmol) 2-Ethynylthiophen gegeben. Nach 24-stündigem Erwärmen der Reaktionsmischung bei einer Ölbadtemperatur von 60 °C wurde die Reaktion noch weitere 24 h bei 100 °C Ölbadtemperatur fortgeführt. Nach dem Abkühlen wurde tropfenweise mit 20 ml Wasser versetzt und das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt. Dieses wurde nach dem Waschen mit reichlich Wasser und etwas kaltem *n*-Heptan im Vakuum getrocknet und dann säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Toluol/Heptan 3:1, dann reines Toluol). Man erhielt 40 mg (24 %) eines grün-glänzenden Feststoffs, Gemisch aus 2 Isomeren, Schmp: 213 °C. – UV/vis (DMSO): λ_{\max} = 331, 494, 528 nm. – Fluoreszenz (Toluol): $\lambda_{\max,em}$ = 534, 6 nm, Φ = 0.68. – ¹H-NMR (250 MHz, [D₆]-Aceton): δ = 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74–7.15 (m, 28 H, arom. + Thiophen), 3.64 (t, 4H, OCH₂), 1.08 (m, 6H, CH₃). – MS (FAB in dmbs): m/z (%) = 1033 (3) [M⁺], 979 (1), 505 (15), 439 (30). – C₆₀H₄₀N₈O₂S₄ (1033.3): ber. C 69.75, H 3.90, N 10.84, S 12.41; gef. C 70.02, H 3.73, N 10.69, S 12.28.

4-Ethynylbenzoesäure-4-(methylsulfanyl)butylester **6**

a) 4-Brombenzoesäure-4-(methylsulfanyl)butylester

Zu einer Lösung von 600 μ l (5 mmol) 4-Methylsulfanylbutanol und 2 ml Triethylamin in 10 ml THF wurde unter Eiskühlung langsam 1.1 g (5 mmol) 4-Brombenzoesäurechlorid, gelöst in 10 ml THF, zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt, wobei ein weißer Niederschlag anfiel. Nach Filtration und Waschen des Filtrückstandes mit THF wurde das Filtrat im Vakuum eingengt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Toluol).

1.4 g (92 %) farbloses Öl. – IR (ATR): ν = 2918 (w), 2860 (w), 1717 (s) (C=O), 1590 (m), 1482 (w), 1397 (m), 1267 cm⁻¹ (s). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (d, ³J = 6.7 Hz, 2H), 7.50 (d, ³J = 6.7 Hz, 2H), 4.26 (t, ³J = 6.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.49 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, CH₂S), 2.03 (s, 3H, SCH₃), 1.82 (m, 2H, CH₂), 1.68 (m, 2H, CH₂). – ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 165.9 (CO), 137.9, 131.1, 129.3, 125.3 (aromat.), 64.8 (OCH₂), 33.8 (CH₂S), 29.8, 27.8 (alkylCH₂), 15.52 (SCH₃). – MS (DEI): m/z (%) = 302 (25) [M⁺], 183 (32), 102 (100).

b) Kupplung mit Triisopropylsilylacetylen und Desilylierung

Nach dem Entgasen einer Suspension aus 440 mg (1.5 mmol) 4-Brombenzoesäure-4-(methylsulfanyl)butylester, 50 mg (5 mol%) Bis(triphenylphosphan)-palladiumdichlorid und 27 mg (10 mol%) Kupfer(I)-iodid in 20 ml Triethylamin wurden unter Argonatmosphäre über ein Septum tropfenweise 320 mg (1.8 mmol) Triisopropylsilylacetylen zugegeben. Beim Erwärmen auf 70 °C Ölbadtemperatur verfärbte sich die Lösung rasch von gelb-grün nach schwarz

und es fiel ein weißer voluminöser Niederschlag an. Nach 5 h wurde abfiltriert, der Niederschlag gründlich mit THF gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der ölige Rückstand wurde in 15 ml THF aufgenommen und tropfenweise unter Kühlung mit 1.5 ml einer 1M Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung in THF versetzt. Nach kurzem Rühren bei R.T. wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Toluol): 280 mg (75 %) farblose Kristalle. – UV/vis (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) 259 (4.4), 293 nm (3.3). – IR (ATR): ν = 3251 (CH, C \equiv C), 2946 (m), 2106 (w) (C \equiv C), 1702 (s) (C=O), 1288 (s), 1127 (s), 764 cm⁻¹ (s). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (d, ³J = 6.7 Hz, 2H), 7.48 (d, ³J = 6.7 Hz, 2H), 4.28 (t, ³J = 6.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.16 (s, 1H, Ethinyl), 2.5 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, CH₂S), 2.04 (s, 3H, SCH₃), 1.82 (m, 2H, CH₂), 1.7 (m, 2H, CH₂). – ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 165.9 (CO), 132.1, 130.3, 129.4, 126.7 (aromat.), 82.8, 80.1 (C \equiv C), 64.8 (OCH₂), 33.8 (CH₂S), 27.8, 25.6 (alkylCH₂), 15.5 (SCH₃). – MS (DCI mit Wasser): m/z (%) = 249 (96) [M⁺+H], 103 (100).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Kreuzkupplung der Tetraazafulvalene vom Typ **1-3** mit dem Ester **6**

Das jeweilige Tetraazafulvalen wurde in 15 ml DMSO gelöst und nach Entgasen der Lösung werden 5 mol% Bis(triphenylphosphan)-palladiumdichlorid, 10 mol% Kupfer(I)-iodid sowie 1–3 ml Triethylamin zugegeben und nochmals 15 Minuten mit Argon gespült. Anschließend wurde 4-Ethynylbenzoesäure-4-(methylsulfanyl)butylester (**6**) (äquimolar entsprechend den vorhandenen Halogenarylresten am Tetraazafulvalen) gelöst in 3 ml DMSO über ein Septum zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12–24 h bei 40 °C Ölbadtemperatur im geschlossenen Schlenkgefäß gerührt. Je nach Reaktivität wird nach einiger Zeit nochmals 4-Ethynylbenzoesäureester hinzugegeben (DC-Kontrolle). Nach dem Erkalten wird die Reaktionsmischung langsam unter Kühlung mit 10 ml Wasser versetzt, das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt und gründlich mit Wasser und *n*-Heptan gewaschen. Es folgt eine säulenchromatographische Reinigung.

Verbindung 7: 85 mg (47 %). Aus 100 mg (0.12 mmol) **1b**, Reinigung: durch Chromatographie (Al₂O₃, Toluol/Aceton 1:2). – Schwarz-blauer Feststoff, Schmp: 178 °C. – UV/vis (DMSO): λ_{\max} (lg ϵ) = 272 (4.8), 307 (4.8), 398 (4.7), 540 (4.7), 576 nm (4.8). – IR (ATR): ν = 3327 (w), 2913 (w) (CH_{aromat}), 2212 (w) (C \equiv C), 1712 (s) (C=O), 1525 (s), 1263 (s). – ¹H-NMR (250 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.89–7.5 (m, 32H, arom.), 6.88 (s, NH), 4.24 (m, 8H, OCH₂), 2.49 (m, 8H, CH₂S), 2.01 (s, 12H, SCH₃), 1.69 (m, 16H, CH₂CH₂). – MS (FAB in dmbs): m/z (%) = 1483 (3) [M⁺+H⁺], 1375 (2), 1362 (5), 1241 (3). – C₈₆H₈₀N₈O₈₄ (1480.5): ber. C 69.70, H 5.44, N 7.56, S 8.66; gef. C 69.86, H 5.53, N 7.69, S 8.78.

Verbindung 8: 100 mg (57 %). Aus 140 mg (0.16 mmol) **1e**, Reinigung: durch Chromatographie (Kieselgel, Toluol/Ethanol 1:1). – Schwarz-blauer Feststoff, Gemisch aus 2 Isomeren, Schmp: 185 °C. – UV/vis (DMSO): λ_{\max} (lg ϵ) = 326 (4.7), 526 (4.3), 560 nm (4.3). – IR (ATR): ν = 3285 (w), 2955 (m) (CH_{aromat}), 2211 (w) (C≡C), 1715 (s) (C=O), 1511 (s), 1264 (s), 1102 cm⁻¹ (m). – ¹H-NMR (250 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.95 – 7.10 (m, 24H, aromat.), 4.23 (m, 4H, OCH₂), 2.48 (m, 4H, CH₂S), 2.01 (s, 6H, SCH₃), 1.77–1.67 (m, 8H, CH₂CH₂) – MS (FAB in dmbs): m/z (%) = 1102 (2) [M⁺+H⁺], 982 (4), 891 (1), 861 (2). – C₆₆H₆₈N₈O₄S₂ (1101.4): ber. C 71.97, H 6.22, N 10.17, S 5.82; gef. C 72.02, H 6.31, N 10.29, S 5.58.

Verbindung 9: 45 mg (30 %). Aus 100 mg (0.1 mmol) **2c**, Reinigung: durch Chromatographie (Al₂O₃, Toluol/Aceton 1:2). – Schwarz-blauer glänzender Feststoff, Schmp: 135 °C. – UV/vis (DMSO): λ_{\max} (lg ϵ) = 327 (4.8), 558 (4.3), 596 nm (4.3). – IR (ATR): ν = 3281, 3081, 2913 (w) (CH_{aromat}), 2211 (w) (C≡C), 1712 (s) (C=O), 1497 (s), 1268 (s), 1107 cm⁻¹ (m). – ¹H-NMR (250 MHz, [D₈]-THF): δ = 8.04 – 7.36 (m, 32H, aromat.), 4.32 (m, 8H, OCH₂), 2.56 (m, 8H, CH₂S), 2.07 (s, 12H, SCH₃), 1.85 – 1.7 (m, 16H, CH₂CH₂). – C₈₈H₈₂N₈O₈S₄ (1507.9): ber. C 70.09, H 5.84, N 7.43, S 8.51; gef. C 70.29, H 5.73, N 7.61, S 8.38.

Verbindung 10: 35 mg (17 %). Aus 150 mg (0.13 mmol) **3b**, Reinigung: durch Chromatographie (Al₂O₃, Toluol/Aceton 200:1). Orange-braunes Pulver, Gemisch aus 2 Isomeren, Schmp: 180 °C. – UV/vis (DMSO): λ_{\max} (lg ϵ) = 292 (4.8), 489 (4.8), 522 nm (4.9). – Fluoreszenz (Toluol): $\lambda_{\max,em}$ = 523, 567 nm, Φ = 0.65. – IR (ATR): ν = 2923, 2854 (m) (CH_{aromat}), 2213 (w) (C≡C), 1712 (m) (C=O), 1591 (s), 1428, 1264.1, 1071 cm⁻¹ (s). – ¹H-NMR (250 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.98 – 7.38 (m, 32H + 2H, aromat. + Aminalester-H), 4.28 – 4.24 (m, 8H, OCH₂), 3.15 (m, 4H, OCH₂), 2.48 (m, 8H, CH₂S), 2.04 (s, 12H, SCH₃), 1.81 – 1.70 (m, 16H, CH₂CH₂), 1.01 (t, 6H, CH₃). – MS (ESI in Toluol/n-Propanol + 2 μ l HCl): m/z (%) = 1593.7 (15) [M⁺], 1472.5 (40), 1416.5 (35), 1352.4 (25), 1296.4 (40), 801.0 (100); Isotopenmuster M (C₉₂H₈₈N₈O₁₀S₄) ber. 1592.6 (90), 1593.6 (100), 1594.6 (70), 1595.6 (40), 1596.6 (20), 1597.6 (10), 1598.6 (5) gef. 1592.7 (90), 1593.7 (100), 1594.7 (60), 1595.6 (40), 1596.6 (30).

Verbindung 11: 89 mg (67 %). Aus 110 mg (0.11 mmol) **3c**, Reinigung: durch Chromatographie (Al₂O₃, Toluol/Essigester 20:1). Oranges Pulver, Gemisch aus 4 Isomeren, Schmp: 115 °C. – UV/vis (DMSO): λ_{\max} = 326, 483, 518 nm. – Fluoreszenz in Toluol: $\lambda_{\max,em}$ = 517, 559 nm, Φ = 0.95. – IR (ATR): ν = 3291, 2956, 2866 (w) (CH_{aromat}), 2213 (w) (C≡C), 1715 (m) (C=O), 1591 (s), 1428, 1267, 1093 cm⁻¹ (s). – ¹H-NMR (250 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8.05 – 7.67 (m, 24H, aromat.), 4.39 (m, 4H, OCH₂), 3.73 (m, 4H, OCH₂), 2.5 (m, 4H, CH₂S), 2.14 (s, 6H, SCH₃), 1.86 (m, 8H,

CH₂CH₂), 1.43 (s, 18H, *tert*-Butyl), 1.16 (t, 6H, CH₃). – MS (ESI in Toluol/n-Propanol + 2 μ l HCl): m/z (%) = 1213.2 (3) [M⁺], 1157.1 (20), 386 (100). – C₇₂H₇₆N₈O₆S₂ (1216.6): ber. C 71.26, H 6.31, N 9.23, S 5.28; gef. C 71.12, H 6.43, N 9.49, S 5.17.

Synthese von **12** durch Kreuzkupplung von **3c** mit 4-Ethinylnilin

Nach dem Entgasen einer Lösung von 150 mg (0.15 mmol) Tetraazafulvalen **3c**, 5 mol% Bis(triphenylphosphan)-palladiumdichlorid, 10 mol% Kupfer(I)-iodid und 1 – 2 ml Triethylamin in 15 ml DMSO wurden unter Inertgas 45 mg 4-Ethinylnilin (2.5 Äquivalente) zugegeben. Im Schlenkgefäß wurde 24 Stunden auf 40 °C erhitzt, wobei nach 12 Stunden die Zugabe weiterer 15 mg 4-Ethinylnilin erfolgte (DC-Kontrolle). Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung langsam unter Kühlung mit 10 ml Wasser versetzt, dann das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt und gründlich mit Wasser und *n*-Heptan gewaschen. Es folgt eine säulenchromatographische Reinigung. Man erhielt 100 mg (70 %) rot-braunes Pulver, Gemisch aus 4 Isomeren, Reinigung: durch Chromatographie (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1), Schmp: > 340 °C. – UV/vis (DMSO): λ_{\max} (lg ϵ) = 326 (4.6), 487 (4.7), 518 nm (4.8). – IR (ATR): ν = 3466 (w, br), 3340 (w, br), 2926 (w), 2209 (w) (C≡C), 1597 (s), 1517, 1429, 1071 cm⁻¹ (s). – ¹H-NMR (250 MHz, [D₈]-THF): δ = 7.9 (m, 8H), 7.7 (s, 2H, Aminal-H), 7.58 (m, 8H), 7.2 (d, ³J = 8.4 Hz, 4H, CH), 6.55 (d, ³J = 8.6 Hz, 4H, CH), 4.88 (s, 4H, NH₂), 3.4 (m, 4H, OCH₂), 1.29 (s, 18H, *tert*-Butyl), 1.06 (t, 6H). – MS (FAB in dmbs): m/z (%) = 951 (17) [M⁺], 849 (5), 457 (22), 219 (100). – C₆₀H₅₈N₁₀O₂ (951.2): ber. C 75.76, H 6.15, N 14.73; gef. C 75.72, H 6.03, N 14.69.

Kondensation von **12** mit D,L- α -Liponsäure zum Amidderivat **13**

Das in 10 ml Dichlormethan gelöste Derivat **12** 70 mg (0.07 mmol) wird unter Rühren zunächst mit einer katalytischen Menge (5 mg) 4-Dimethylaminopyridin sowie 30 mg (0.14 mmol) DCC versetzt. Unter Rühren wurden 30 mg (0.14 mmol) D,L- α -Liponsäure gelöst in 5 ml Dichlormethan zugetropft und anschließend 10 Stunden bei R. T. unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Der ausgefallene N,N'-Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert und mit reichlich Dichlormethan gewaschen. Der Rückstand des im Vakuum eingengten Filtrats wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet. Man erhielt 40 mg (43 %) eines roten Feststoffes, Gemisch aus 4 Isomeren, Reinigung: durch Chromatographie (Kieselgel, Toluol/Aceton 7:1), Schmp: 172 °C. – UV/vis (DMSO): λ_{\max} (lg ϵ) = 300 (4.65), 325 (4.62), 483 (4.74), 517 nm (4.81). – Fluoreszenz (Toluol): $\lambda_{\max,em}$ 518, 559 nm, Φ = 0.79. – IR (ATR): ν = 3301 (w, br) (NH), 2962, 2929, 2856 (m) (CH), 1689 (w) (C=O), 1593 (s), 1515 cm⁻¹ (s)

(Amid): – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_8]\text{-THF}$): $\delta = 9.27$ (s, Amid-NH, 4H), 8.13–7.42 (m, 24H, arom.), 7.8 (s, 2H, Aminalester-H), 3.58 (m, 4H, CH), 3.5 (m, OCH_2 , 2H), 3.1 (m, CH_2), 2.45 (m, CH_2), 1.94 (m, CH_2), 1.8–1.6 (m, br, CH_2 , 24H), 1.2 (s, 18H, *tert*-Butyl). – MS (FAB in dmba): m/z (%) = 1328 (2) $[\text{M}^+]$, 412 (50), 287 (100).

Dank

Die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit erfolgte durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 436) und Roche Diagnostics GmbH, Werk Penzberg.

-
- [1] J. Brandenburg, C. Käpplinger, R. Beckert, *Synthesis* 1302 (1996).
- [2] C. Käpplinger, R. Beckert, W. Günther, H. Görls, *Liebigs Ann./Recueil* 617 (1997).
- [3] C. Käpplinger, R. Beckert, Imhof, W. J. *Prakt. Chem.* **340**, 323 (1998).
- [4] D. Müller, R. Beckert, J. Weston, H. Görls, *Eur. J. Org. Chem.* 4551 (2001).
- [5] D. Müller, R. Beckert, H. Görls, *Synthesis* 601 (2001).
- [6] C. Käpplinger, R. Beckert, *Synthesis* 1843 (2002).
- [7] K. Leonard, M. Nelen, M. Raghu, M. R. Detty, *J. Heterocyclic Chem.* **36**, 707 (1999).
- [8] K. Kim, W. S. Jeon, J.-K. Kang, J. W. Lee, S. Y. Jon, T. Kim, K. Kim, *Angew. Chem.* **115**, 2395 (2003).
- [9] C. Käpplinger, R. Beckert, *Synlett* 1188 (2001).
- [10] C. Käpplinger, R. Beckert, *Synlett* 1679 (2000).
- [11] Gaussian 98, Revision A.7, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery (Jr.), R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Menucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. K. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, W. Johnson, M. W. Chen, J. Wong, L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA (1998).
- [12] S. Dähne, *Chimia* **45**, 19 (1991).
- [13] C. Käpplinger, R. Beckert, J. Koci, G. Braunerova, K. Waisser, H. Görls, *Heterocycles* **60**, 2457 (2003).