

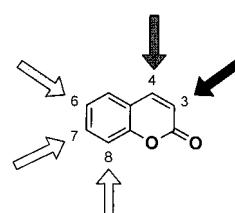
- Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Ciosowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
- [14] R. Herges, H. Jiao, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1441–1445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1376–1378.
- [15] Sehr ausführliche Übersicht über das Konzept des Ringstromes: P. Lazzaretti, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2000**, *36*, 1–88.
- [16] Kürzlich erschienene Arbeit zu den Stromdichteverteilungen von Coronen und Corannulen: E. Steiner, P. W. Fowler, L. W. Jenneskens, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 375–379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *113*, 362–366.
- [17] P. von R. Schleyer, H. Jiao, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 209–218.
- [18] W. H. Flygare, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 653.
- [19] Experimentelle ^{61}Ni -NMR-Verschiebungen von Tris(ethylen)nickel(0) sind leider nicht bekannt. Wegen des großen Dipolmoments ($0.16 \times 10^{-28} \text{ m}^2$), der niedrigen natürlichen Häufigkeit (1.19%) und der niedrigen Rezeptivität sind ^{61}Ni -NMR-Verschiebungen nur von zwei trigonal planaren Ni⁰-Komplexen ($[\text{Ni}(\text{cdt})]$ (cdt = all-trans-1,5,9-Cyclododecatrien) und $[\text{Ni}(\text{C}_2\text{H}_4)_2(\text{PMe}_3)]$) publiziert worden: a) R. Benn, A. Rufinska, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 851–871; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 861–881. Weitere Daten über tetraedrische, nullwertige Komplexe: b) K. D. Behringer, J. Blümel, *Magn. Reson. Chem.* **1995**, *33*, 729–733; c) N. Hao, M. J. McGlinchey, B. G. Sayer, G. J. Schrobilgen, *J. Magn. Reson.* **1982**, *46*, 159–162; d) H. Schumann, M. Meißen, H.-J. Kroth, *Z. Naturforsch. B* **1980**, *35*, 639–641; e) R. Benn, A. Rufinska, *Magn. Reson. Chem.* **1988**, *26*, 895–902.
- [20] T. A. Keith, R. F. W. Bader, *J. Chem. Phys. A* **1993**, *99*, 3669–3693.
- [21] a) K.-R. Pörschke, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1321–1322; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1288–1290; b) K.-R. Pörschke, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5691–5699; c) T. Takahashi, F.-Y. Tsai, Y. Li, K. Nakajima, M. Kotora, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11093–11100.

schaften^[3]), die homogene und heterogene Katalyse- sowie die Polymerforschung beschränkt. Auf diesem Weg lässt sich eine große Zahl an Substanzen effizient generieren und hinsichtlich relevanter Eigenschaften durchsuchen, die bei Materialien oft in komplizierter Weise von einer Vielzahl an Parametern abhängen.

Ein weiteres Teilgebiet der Materialwissenschaften, in dem Struktur-Eigenschafts-Beziehungen oft nicht vorhersagbar sind und eine empirische Vorgehensweise für das Auffinden von Leitstrukturen und deren Weiterentwicklung notwendig ist, ist das der organischen Materialien. Wir haben uns deshalb vor einiger Zeit die Frage gestellt, ob die Konzepte der kombinatorischen Chemie auf die Entwicklung neuer organischer Materialien übertragbar sind. Hier und in der folgenden Zuschrift^[4] beschreiben wir nun die effiziente Herstellung und das Screening von Einzelsubstanzbibliotheken am Beispiel von Fluoreszenzfarbstoffen^[5] und π -konjugierten Oligomeren und belegen damit die Übertragbarkeit kombinatorischer Prinzipien auf die Herstellung organischer Materialien mittels schneller Parallel- und „Mix-and-split“-Synthese sowohl in Lösung als auch an fester Phase. Für ein aussagekräftiges Screening und die anschließende Datenanalyse war die hohe Reinheit der Einzelsubstanzen von entscheidender Bedeutung. Die Analyse der Datensätze führte zu umfassenden Struktur-Eigenschafts-Beziehungen,^[4] die ein rationales Design von neuen organischen Materialien mit gewünschten Eigenschaften ermöglichen sollten.

Im Folgenden richten wir unser Augenmerk auf Fluoreszenzfarbstoffe vom Cumarintyp, die nicht nur wegen ihrer pharmakologischen Aktivität interessieren^[6] sondern auch wegen ihrer Fluoreszenzeigenschaften als Laserfarbstoffe^[7] und Fluoreszenz-Labels^[8] (z. B. in biologischen Anwendungen), als emittierende Schicht in organischen Leuchtdioden (OLEDs)^[9] sowie als optische Aufheller^[10] zum Einsatz kommen. Der Zusammenhang zwischen optischen Eigenschaften, hier insbesondere der Fluoreszenzquantenausbeute, und der Molekülstruktur lässt sich bisher nur empirisch beschreiben, da keine detaillierten theoretischen Vorhersagen möglich sind. Mit der in einer kombinatorisch hergestellten Bibliothek verfügbaren großen Zahl an Verbindungen dürfte ein besseres Verständnis von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen zugänglich sein, das zur gezielten Synthese neuer Materialien genutzt werden kann. Unsere Ziele waren demnach die Entwicklung einer schnellen Parallelsynthese von Cumarinen und nach deren Reinigung das Screening anhand ihrer optischen Eigenschaften. Durch Substituentenvariation an den Positionen 3, 4, 6, 7 und 8 des Cumaringerüsts (Schema 1) ließ sich eine große Diversität erzeugen, die die elektronische Struktur und die davon abhängenden Farbstoffeigenschaften entscheidend beeinflussen sollte.^[11]

Ausgehend von 3-Bromcumarin **1**^[12] haben wir zunächst mit bisher bei Cumarinen nur vereinzelt beschriebenen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen^[13] in Konjugation stehende Substituenten an der 3-Position des Grundgerüsts



Schema 1. Positionen am Cumaringerüst, an denen Substituentenvariationen durchgeführt wurden.

Einzelsubstanzbibliotheken organischer Materialien: Parallelsynthese und Screening von Fluoreszenzfarbstoffen**

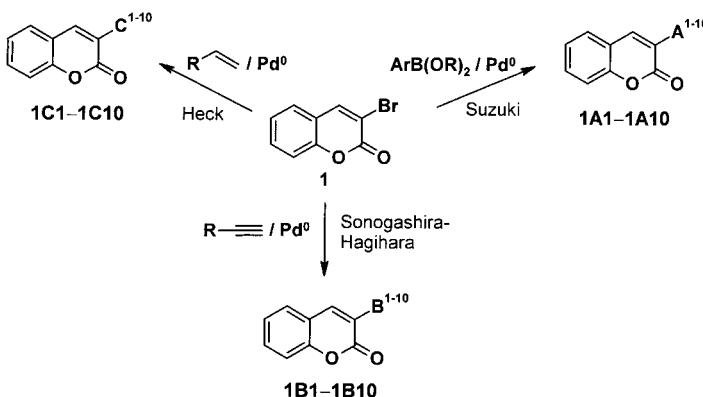
Marc-Steffen Schiedel, Christoph A. Briehn und Peter Bäuerle*

Das Potential der kombinatorischen Chemie zur Zielstruktursuche und -optimierung in der pharmazeutischen Industrie wurde in vielfältiger Weise demonstriert.^[1] Ein ähnlicher Paradigmenwechsel vollzieht sich seit kurzem in der Material- und Katalyseforschung.^[2] Die Verwendung kombinatorischer Prinzipien in den Materialwissenschaften ist bisher auf anorganische Festkörper (mit z. B. lumineszierenden Eigen-

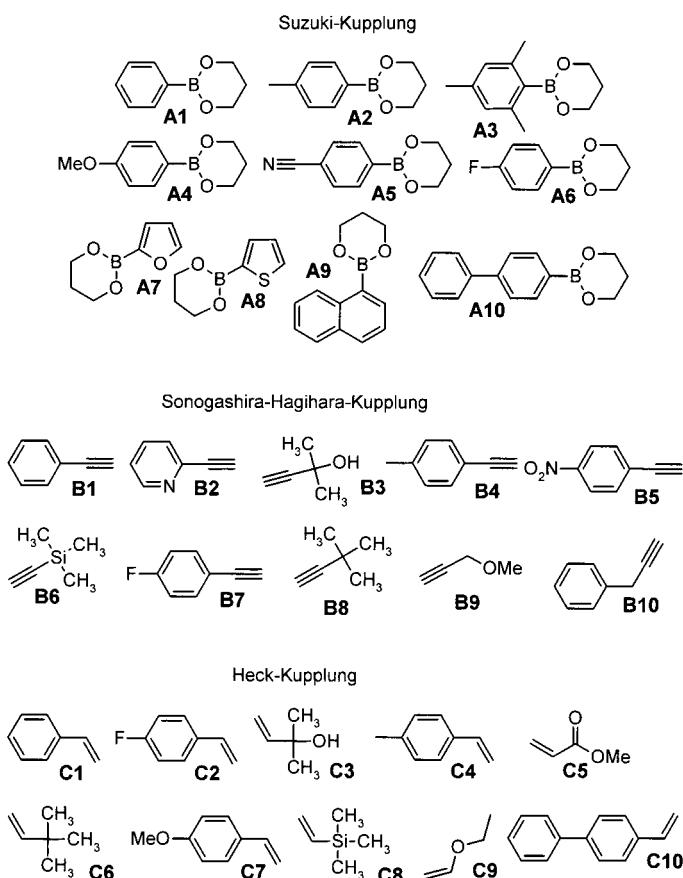
[*] Prof. Dr. P. Bäuerle, Dipl.-Chem. M.-S. Schiedel, Dr. C. A. Briehn
Abteilung Organische Chemie II (Organische Materialien und Kombinatorische Chemie)
Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm (Deutschland)
Fax: (+49) 731 502-2840
E-mail: peter.baerle@chemie.uni-ulm.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Prof. V. Austel und Dr. E. Mena-Osteritz, Universität Ulm, für wertvolle Diskussionen und Anregungen, Dr. G. Götz, Universität Ulm, für die Farbaufnahmen sowie der Fa. Boehringer Ingelheim, Biberach, für die apparative Unterstützung.

eingeführt. Die Effizienz einer kombinatorischen Synthese hängt entscheidend von der Kompatibilität der unterschiedlich reaktiven Kupplungskomponenten und den Reaktionsbedingungen ab. Folglich wurde in einem ersten Schritt das Syntheseprotokoll für die verschiedenen Reaktionstypen optimiert. Schema 2 zeigt die an **1** durchgeführten Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen. Die C-C-Kupplungen vom Suzuki-, Sonogashira-Hagihara- und Heck-Typ mit den Kupplungskomponenten **A1–A10**, **B1–B10** bzw. **C1–C10** (Schema 3) ermöglichte die Einführung von Aryl-, Ethinyl- bzw. Ethenylresten.



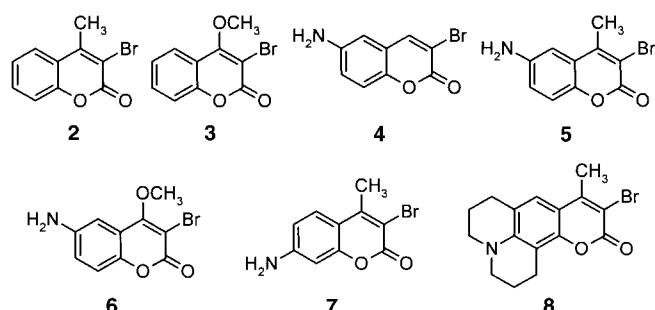
Schema 2. Kreuzkupplungen mit 3-Bromcumarin **1**. Die Produktkennzeichnungen leiten sich aus den jeweiligen Edukten ab (z. B. aus **1** und **A1** entsteht **1A1**). Für die Definition von **A1–C10** siehe Schema 3.



Schema 3. Kupplungskomponenten für die Palladium-katalysierten Parallelsynthesen mit den 3-Bromcumarinen **1–8**.

In einem Parallelsynthesizer^[14] wurde zunächst das Bromcumarin **1** mit den (hetero)aromatischen Boronsäureestern **A1–A10** gekuppelt; $[Pd(PPh_3)_4]$ diente als Katalysator und Caesiumfluorid als Base. Die Boronsäureester wurden in Anlehnung an beschriebene Verfahren synthetisiert.^[15] Die durch parallele Grobfiltration über SPE-Spritzen^[16] vorgereinigten Verbindungen wurden einer sequentiellen automatisierten Reinigung und Analyse mit HPLC-MS^[17] unterzogen. Als Produkte der parallelen Suzuki-Kupplung wurden die 3-(hetero)arylstuiferten Cumarine **1A1–1A10** in Ausbeuten von 67–97 % und Reinheiten von >99 % erhalten. Entsprechend führte die Sonogashira-Hagihara-Kupplung von **1** mit den Alkinen **B1–B10** und dem System $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]/CuI$ zu den 3-Ethinylcumarenen **1B1–1B10** (Ausbeuten 74–95 %) und die Heck-Kupplung mit den Alkenen **C1–C10** und dem System $[Pd_2(dba)_3]/AgOAc$ ($dba =$ Dibenzylidenaceton) zu den isomerenreinen 3-(*E*)-Ethenylcumarenen **1C1–1C10** (Ausbeuten 30–94 %). Die Effizienz des Syntheseprotokolls spiegelt sich in der Tatsache wider, dass alle 30 zu erwartenden Kupplungsprodukte in hoher Reinheit und in für das sich anschließende Screening ausreichenden Mengen isoliert werden konnten.

Für die parallele Herstellung weiterer Cumarinbibliotheken wurden die sieben in 4-, 6-, 7- und 8-Position unterschiedlich substituierten 3-Bromcumarene **2–8** synthetisiert.^[18] Die oben beschriebenen Reaktionsbedingungen der



drei Kupplungsreaktionen wurden nun exemplarisch für einige Kombinationen der Cumarene **2–8** mit den Kupplungskomponenten **A1–A10**, **B1–B10** und **C1–C10** optimiert und das daraus resultierende Syntheseprotokoll für die Generierung sämtlicher Kombinationen genutzt.^[19] Von den insgesamt 240 möglichen Cuminderivaten konnten 151 (63 %) in einer Reinheit von >99 % isoliert werden,^[20] von denen 127 nicht literaturbekannt waren. Die übrigen Verbindungen konnten wegen zu geringer Umsätze oder aufgrund von Trennproblemen nicht in ausreichender Reinheit isoliert werden.

Die gereinigten Bibliotheken wurden nun hinsichtlich ihrer optischen Eigenschaften untersucht. Durch die Verwendung eines Mikrotiterplattenlesers konnten die Fluoreszenz- und Anregungsspektren der Cumarene in Ethanol beschleunigt aufgenommen werden. Dabei überstrichen die bestimmten Absorptionsmaxima ($\lambda_{max} = 314–430$ nm) und Emissionsmaxima ($\lambda_{max} = 400–569$ nm) einen großen Bereich. Aus der Fülle des Datensatzes lassen sich nun detaillierte Zusammenhänge zwischen der geometrischen und der elektronischen

Struktur der Farbstoffe ableiten, die ein rationales Design gewünschter Farbstoffeigenschaften zulassen sollten und auf die an anderer Stelle detailliert eingegangen werden wird.

Während hinsichtlich Absorption und Fluoreszenz Struktur-Eigenschafts-Beziehungen in gewissem Umfang ableitbar sind, gilt das für die Fluoreszenzquantenausbeuten nicht. Um die Quantenausbeuten der einzelnen Verbindungen in einem Grobscreening abschätzen zu können, wurden die Ethanollösungen der Cumariine in Mikrotiterplatten mit einer UV-Lampe bestrahlt (Abbildung 1). Die 34 Derivate mit den

werden (Abbildung 2): **5A9** ($\phi_f = 0.18$, $\lambda_{abs} = 373$ nm, $\lambda_{em} = 535$ nm), **8A2** ($\phi_f = 0.90$, $\lambda_{abs} = 395$ nm, $\lambda_{em} = 478$ nm), **7C4** ($\phi_f = 0.62$, $\lambda_{abs} = 393$ nm, $\lambda_{em} = 480$ nm) und **7B1** ($\phi_f = 0.98$,



Abbildung 2. Die durch das qualitative und nachfolgende quantitative Screening anhand der Quantenausbeute identifizierten Hits: **8A2**, **7C4**, **5A9** und **7B1**.

$\lambda_{abs} = 397$ nm, $\lambda_{em} = 455$ nm). Unter diesen zeigt das 3-Phenyl-ethinyl-substituierte Cumarin **7B1** eine noch höhere Fluoreszenzquantenausbeute als das vergleichbare und kommerziell erhältliche Cumarin 120 ($\phi_f = 0.88$, $\lambda_{abs} = 354$ nm, $\lambda_{em} = 435$ nm in Ethanol).^[22] Im Hinblick auf mögliche Anwendungen dieser Verbindungen z.B. als Fluoreszenz-Labels zur Untersuchung molekularbiologischer Fragestellungen sind vor allem die Derivate **7B1**, **7C4** und **5A9** interessant, da hier die freien Aminogruppen für eine Anknüpfung an die Targetmoleküle zur Verfügung stehen. Auch der folgende Schritt im kombinatorischen Entwicklungsprozess, die Verwendung der neuartigen Chromophore als aktive Schicht in organischen Leuchtdioden und deren Optimierung, sollte nun möglich sein. Die Anwendung kombinatorischer Strategien für das Screening und die Optimierung von organischen Ladungstransportmaterialien in einer räumlich adressierbaren Bibliothek von organischen Leuchtdioden wurde bereits von Schmidt et al. demonstriert.^[23]

Wir haben hier gezeigt, dass die Konzepte der kombinatorischen Chemie auf die Entwicklung neuer oder verbesserter Materialien übertragbar sind. Die Ausarbeitung eines effizienten Syntheseprotokolls für die parallele Durchführung von Pd-katalysierten Kreuzkupplungen eröffnete den Zugang zu einer großen Zahl zuvor nicht beschriebener Fluoreszenzfarbstoffe vom Cumarintyp. Durch das nach automatisierter Reinigung durchgeführte Screening anhand der optischen Eigenschaften ließen sich mehrere Hits mit hohen Quantenausbeuten identifizieren. Die Aufstellung von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen basierend auf den bereitgestellten Datensätzen sollte ein rationales Design von Cumarinfarbstoffen ermöglichen. Der gesamte Entwicklungsprozess einer kombinatorischen Strategie – Design der Zielstruktur, Entwicklung von Synthesestrategien, effiziente Synthese der Bibliothek und deren Reinigung, Screening, Datenanalyse – wurde an diesem Beispiel erfolgreich demonstriert.

Eingegangen am 25. Juli 2001 [Z17596]

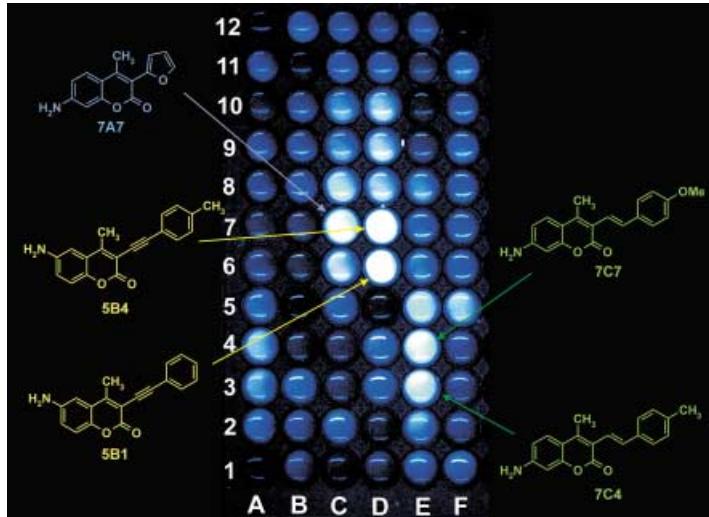


Abbildung 1. Grobscreening einer Cumarinbibliothek in einer Mikrotiterplatte anhand der Quantenausbeute. In den Reihen A–F sind die Cumariine nach ihrem Absorptionsverhalten geordnet.

intensivsten Fluoreszenzen in unterschiedlichen Emissionsbereichen wurden zur näheren Charakterisierung ausgewählt und ihre Quantenausbeuten mit Standardverfahren bestimmt (Tabelle 1).^[21] Folgende „Hits“ konnten dabei identifiziert

Tabelle 1. Absorptions- und Emissionseigenschaften der anhand der Fluoreszenzquantenausbeute ausgewählten Cumariine.

Cumarin	λ_{abs} ^[a] [nm]	λ_{em} ^[b] [nm]	ϕ_f ^[c]	Cumarin	λ_{abs} ^[a] [nm]	λ_{em} ^[b] [nm]	ϕ_f ^[c]
1A4	337	439	0.94	4A7	385	553	0.02
1A8	355	442	0.91	4A8	394	564	0.02
1A10	334	438	0.72	4B4	394	578	0.03
1C1	355	447	0.67	5A9	373	535	0.18
1C2	354	446	0.66	5B1	389	549	0.10
1C4	360	452	0.72	5B4	387	548	0.09
1C10	371	463	0.73	6A5	382	565	0.12
2A7	341	439	0.25	6A6	364	532	0.16
2C2	346	435	0.32	6A10	361	530	0.10
2C4	352	441	0.38	7C4	393	480	0.62
2C7	360	466	0.57	7C7	396	485	0.58
7A2	360	449	0.35	8A2	395	478	0.90
7A5	370	469	0.26	8A6	395	479	0.77
7A7	378	481	0.40	8A7	411	495	0.73
7A9	363	442	0.70	8A8	405	506	0.55
7B1	397	455	0.98	8A9	394	474	0.84
7C6	369	455	0.38	8C7	427	496	0.58

[a] Absorptionsmaxima in Ethanol (längstwelliger Übergang). [b] Maxima der korrigierten Emissionsspektren in Ethanol. [c] Externer Standard: 9,10-Diphenylanthracen ($\phi_f = 0.95$, in Cyclohexan).^[20]

- [1] *Combinatorial Chemistry—Synthesis, Analysis, Screening* (Hrsg.: G. Jung), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [2] a) B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2648–2689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2494–2532; b) S. Senkan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 322–341; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 312–329.
- [3] a) J. Wang, Y. Yoo, C. Gao, I. Takeuchi, X. Sun, H. Chang, X.-D. Xiang, P. G. Schultz, *Science* **1998**, *279*, 1712–1714; b) E. Danielson, M. Devenney, D. M. Giaquinta, J. H. Golden, R. C. Haushalter, E. W. McFarland, D. M. Poojary, C. M. Reaves, W. H. Weinberg, X. D. Wu, *Science* **1998**, *279*, 837–839; c) X.-D. Sun, C. Gao, J. Wang, X.-D. Xiang, *Appl. Phys. Lett.* **1997**, *70*, 3353–3355; d) E. Danielson, J. H. Golden, E. W. McFarland, C. M. Reaves, W. H. Weinberg, X. D. Wu, *Nature* **1997**, *389*, 944–948; e) X.-D. Sun, K.-A. Wang, Y. Yoo, W. G. Wallace-Freedman, C. Gao, X.-D. Xiang, P. G. Schultz, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 1046–1049.
- [4] C. A. Briehn, M.-S. Schiedel, E. M. Bonsen, W. Schuhmann, P. Bäuerle, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4817–4820; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4680–4683.
- [5] a) Deutsche Patentanmeldung 10012962.5, 16. März 2000; PCT-Application PCT/EP01/02735, 15. Mai 2001; b) P. Bäuerle, Vortrag bei der Konferenz, *Combi Europe: Combinatorial Approaches and High-Throughput Screening for New Materials Discovery*, The Knowledge Foundation Inc., Frankfurt am Main, Deutschland, **2000**.
- [6] a) K. R. Romines, J. K. Morris, W. J. Howe, P. K. Tomich, M.-M. Horng, K.-T. Chong, R. R. Hinshaw, D. J. Anderson, J. W. Strohbach, S.-R. Turner, S. A. Miszak, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4125–4130; b) *Coumarins—Biology, Applications and Mode of Action* (Hrsg.: R. O'Kennedy, R. D. Thorne), Wiley, Chichester, **1997**.
- [7] a) R. Raué in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. A15, 5th ed. (Hrsg.: B. Elvers, S. Hawkins, G. Schulz), VCH, Weinheim, **1990**, S. 155–157; b) R. S. Koefod, K. R. Mann, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 2285–2290.
- [8] a) P. D. Edwards, R. C. Mauger, K. M. Cottrell, F. X. Morris, K. K. Pine, M. A. Sylvester, C. W. Scott, S. T. Furlong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2291–2294; b) M. Adamczyk, M. Cornwell, J. Huff, S. Rege, T. V. S. Rao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1985–1988; c) C. A. M. Seidel, A. Schulz, M. H. M. Sauer, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 5541–5553; d) A. Adronov, S. L. Gilat, J. M. Fréchet, K. Ohta, F. V. R. Neuwahl, G. R. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1175–1185; e) K. H. Shaughnessy, P. Kim, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123–2132.
- [9] a) J. Kido, Y. Lizumi, *Appl. Phys. Lett.* **1998**, *73*, 2721–2723; b) A. Niko, S. Tasch, F. Meghdadi, C. Brandstätter, G. Leising, *J. Appl. Phys.* **1997**, *82*, 4177–4182; c) S. Tasch, C. Brandstätter, F. Meghdadi, G. Leising, G. Froyer, L. Athouel, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 33–36.
- [10] A. E. Siegrist, H. Hefti, H. R. Meyer, E. Schmidt, *Rev. Prog. Coloration* **1987**, *17*, 39–55.
- [11] Es gibt Hinweise darauf, dass Substituentenvariationen an den Positionen 3, 4, 6 und 7 einen besonders starken Einfluss auf die elektronischen Eigenschaften des Chromophors haben: a) *Organic Luminescent Materials* (Hrsg.: B. M. Krasovitskii, B. M. Bolotin), Wiley-VCH, Weinheim, **1988**; b) R. M. Christie, *Rev. Prog. Coloration* **1993**, *23*, 1–18; c) N. A. Kuznetsova, O. L. Kaliya, *Russ. Chem. Rev.* **1992**, *61*, 683–696; d) O. A. Ponamarev, E. R. Vasina, V. G. Mitina, A. A. Sukhorukov, *Russ. J. Phys. Chem.* **1990**, *64*, 518–521.
- [12] a) W. H. Perkin, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1871**, *157*, 115–119; b) P. Pfeiffer, *Chem. Ber.* **1915**, *48*, 1048–1058.
- [13] a) A. K. Mitra, A. De, N. Karchaudhuri, J. Mitra, *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 766–767; b) G. M. Boland, D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, M. D. Rea, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2591–2597.
- [14] Quest 210 Synthesizer, Fa. Argonaut Technologies.
- [15] Analog: a) W. König, W. Scharrbeck, *J. Prakt. Chem.* **1930**, *128*, 153–170; b) M. S. Wong, J.-F. Nicoud, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8237–8240; c) Y. Kobayashi, R. Mizojiri, E. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5391–5399; d) A. Finch, J. C. Lockhart, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3723–3728; die Boronsäureester **A7**, **A9** und **A10** waren noch nicht beschrieben.
- [16] SPE = Festphasenextraktion; zur Grobfiltration wurden Spritzen mit einem RP-18-Füllmaterial in Verbindung mit einer VacMaster SPE Processing Station der Fa. Separis IST verwendet; mobile Phase: Acetonitril/Wasser.
- [17] Zur Reinigung und Massendetektion wurde ein HPLC-MS-Gerät der Firma Waters verwendet; der LC/MS-Detektor (Micromass ZMD) wurde im ESI-Modus betrieben. Die Chromatographie erfolgte mit einem Acetonitril-Wasser-Gradienten über Xterra-RP-18-Säulen (analytisch: 3.5 µm, 4.6 × 100 mm; semipräparativ: 7.0 µm, 19 × 150 mm; Waters).
- [18] Synthesen der Bromcumarine **2**–**4**, **7** und **8**: **2**: F. Peters, H. Simonis, *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 830–837; **3**: K. Takagi, M. Hubert-Habart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1980**, *2*, 444–448; **4**: B. B. Dey, K. K. Row, *J. Chem. Soc.* **1923**, *123*, 3375–3384; **B**. B. Dey, T. R. Seshadri, *Chem. Zentralbl.* **1926**, *97*, 1648–1649; **7**, **8**: N. A. Gordeeva, M. A. Kirpichenok, N. S. Patalakha, I. I. Grandberg, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1990**, *26*, 1329–1337. Die Bromcumarine **5** und **6** wurden über eine selektive Nitrierung und anschließende Reduktion aus den Cumarienen **2** bzw. **3** erhalten: Zu einer Lösung von **2** oder **3** (10 mmol) in 60 mL 96-proz. Schwefelsäure wurden bei 0 °C portionsweise 1.22 g (12 mmol) Kaliumnitrat gegeben. Nach 2.5 h Rühren bei 0 °C wurde auf Eis gegossen, abgesaugt und mehrmals mit verdünnter Natriumcarbonatlösung gewaschen. Um die 6-Nitroderivate analysenrein zu erhalten, wurde mehrmals aus Ethanol/Wasser (95/5) umkristallisiert. Anschließend wurden die Nitroverbindungen (10 mmol) bei 100 °C in 200 mL 80-proz. Essigsäure gelöst und portionsweise mit 3.35 g (60 mmol) Eisenspulver versetzt. Nach 10 min wurde auf Eis gegossen und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurden die Produkte säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Essigsäureethylester 50/50) gereinigt (Gesamtausbeute: 66 % **5**, 63 % **6**).
- [19] Repräsentatives Beispiel für eine parallele Suzuki-Kupplung: Synthese von 7-Amino-4-methyl-3-p-tolylchromen-2-on (**7A2**): 25.4 mg (0.1 mmol) Cumarin **7**, 35.2 mg (0.2 mmol) Boronsäureester **A2**, 121 mg (0.8 mmol) CsF und 5.78 mg (5 mol %) [Pd(PPh₃)₄] wurden unter Argon in wasserfreiem Dioxan 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Acetonitril/Wasser aufgenommen und die Lösung über eine SPE-Spritze (RP-18) zur Grobrenigung filtriert. Anschließend wurde automatisiert mithilfe der HPLC-MS gereinigt (21.2 mg, 80%). Schmp. 260–262 °C; ¹H-NMR (400 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C): δ = 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.60 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 6.45 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.07 (br. s, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C): δ = 160.8, 154.6, 152.8, 148.6, 136.6, 132.5, 130.5 (2 C), 128.7 (2 C), 126.8, 119.8, 111.6, 109.4, 98.5, 21.0, 16.3; UV/Vis (Ethanol): λ_{max} (ε [L mol⁻¹ cm⁻¹]) = 360 nm (22500); EI-MS (70 eV): m/z [%]: 265 (88) [M⁺], 237 (100) [M⁺ – CO].
- [20] Für weitere Strukturuntersuchungen wurden aus der Gesamtbibliothek exemplarisch 20% der Substanzen ¹H-NMR-spektroskopisch charakterisiert.
- [21] Optische Verdünnungsmethode mit Brechungsindexkorrektur, maximale Absorption der Lösungen ≤ 0.04. Kalibriertes Spektrometer (Perkin Elmer LS 50B); Messungen relativ zu 9,10-Diphenylanthracen (ϕ_f = 0.95); a) *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 2. Aufl. (Hrsg.: J. R. Lakowicz), Kluwer/Plenum, New York, **1999**; b) J. N. Demas, G. A. Crosby, *J. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 991–1024.
- [22] T. Besson, G. Coudert, G. Guillaumet, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1517–1523.
- [23] a) C. Schmitz, P. Pösch, M. Thelakkat, H.-W. Schmidt, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 1777–1781; b) C. Schmitz, M. Thelakkat, H.-W. Schmidt, *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 821–826.