

Kombinatorische Elektrosynthese – Geräteoptimierung, Reaktionsverfolgung und Anwendung auf Heterocyclensynthesen

DISSERTATION

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2004

vorgelegt von
Wolfgang Märkle

Tag der mündlichen Prüfung:

06.09.2004

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. H. Probst

Prof. Dr. B. Speiser

Prof. Dr. M. E. Maier

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. B. Speiser für die Themenstellung, die ausgezeichnete Betreuung, die Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen und die hilfreichen Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. W. Schuhmann und seinen Mitarbeitern danke ich für die Hilfe beim Aufbau des Combi-SECM und für die Unterstützung bei Software-Problemen.

Herrn Prof. Dr. G. Jung danke ich für die Anregungen und Diskussionen bei kombinatorischen Fragestellungen.

Katrin Probst danke ich für die Bereitstellung der Ausgangsverbindungen, die analytischen Messungen und die Diskussionen.

Den Mitarbeitern im AK Speiser S. Buchmann, S. Heiß, K. Ludwig, F. Novak, E. Popa, B. Rochier, D. Ruff, B. Schetter, D. Straub, C. Tittel, M. Vollmer und M. Würde danke ich für viele Gespräche und Anregungen und besonders für das hervorragende Arbeitsklima.

Ein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der Metallwerkstatt für die ausgezeichnete Qualität der angefertigten Teile des Combi-SECM.

G. Nicholson danke ich für die Aufnahme der Gaschromatogramme.

M. Bertasso, P. Hentschel und S. Keller danke ich für die HPLC-Aufnahmen.

Den Mitarbeitern der Glas- und Elektronikwerkstatt danke ich für die schnelle (und oft unbürokratische) Hilfe.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meiner Familie und meiner Freundin Michaela für die Unterstützung während des Studiums und der Doktorarbeit.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Aufgabenstellung	5
3	Methoden	9
3.1	Elektrochemische Methoden	9
3.1.1	Cyclovoltammetrie	9
3.1.2	Präparative Elektrolyse	12
3.2	Analytische Methoden	14
3.2.1	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)	14
3.2.2	Gaschromatographie (GC)	14
3.2.3	Massenspektrometrie (MS)	14
4	Ergebnisse und Diskussion	16
4.1	Miniaturisierung von Elektrolysen/-synthesen	16
4.1.1	Einleitende Bemerkungen	16
4.1.2	Monitoring von Elektrolysen mit Steady-State-Voltammetrie an Mikroelektroden	16
4.1.3	Monitoring von miniaturisierten Elektrolysen mit Steady-State- Voltammetrie	44
4.2	Elektrochemische Synthesen von 1,2,4-Triazolen	53
4.2.1	Optimierung der Aufarbeitung und Analytik	55
4.2.2	Elektrochemische Darstellung einer Kollektion von 1,2,4-Triaz- olen	66
4.2.3	Quantifizierung der Elektrosyntheseprodukte	78
4.2.4	Experimente zur parallelen Synthese von 1,2,4-Triazolen nach dem „Reagent-Mixture“-Konzept	85
4.3	Elektrosynthese von [1,2,4]Triazol[4,3a]pyridiniumperchloraten	98

4.3.1	Synthese von 1-(4-Nitrophenyl)-3-(N,N-dimethylaminophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridiniumperchlorat	99
4.3.2	Miniaturisierte Synthesen von 1-(4-Nitrophenyl)-3-(N,N-dimethylaminophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridiniumperchloraten	100
4.3.3	Kombinatorische Elektrosynthesen von [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridiniumsalzen	103
5	Zusammenfassung	109
6	Experimenteller Teil	111

1 Einleitung

Die Elektrosynthese ist ein vielseitiges Mittel zur selektiven Reduktion oder Oxidation von organischen Verbindungen [1]. Die Substrate werden dabei durch Addition (Reduktion) oder Entfernung (Oxidation) von Elektronen aktiviert, wobei in der Regel Radikalanionen (Reduktion) oder Radikalkationen (Oxidation) gebildet werden, die dann mit anderen Molekülen zu Produkten weiterreagieren können. Gegenüber der konventionellen organischen Synthese zeigen sich bei der Elektrosynthese verschiedene Vorteile [1]:

- Die Selektivität der Reaktion lässt sich durch das angelegte Potential beeinflussen (potentialkontrollierte Reaktion). Das Potential kann im Gegensatz zu dem von chemischen Redoxreagenzien beliebig variiert werden.
- Die Reaktionsgeschwindigkeit kann über die Stromdichte kontrolliert werden.
- Der Reaktionsumsatz lässt sich über die geflossene Ladung bestimmen.
- Geeignete Elektrodenmaterialien und die Elektrolytzusammensetzung können die Selektivität und die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflussen.
- In der Regel sind die Reaktionsbedingungen mild. Die Geschwindigkeit des Elektronentransfers wird nicht sehr stark von der Temperatur beeinflusst, unerwünschte chemische Nebenreaktionen können dadurch aber unter Umständen zurückgedrängt werden.
- Dadurch, dass der Elektronentransfer heterogen, d.h. über eine Phasengrenze abläuft, enthält die Reaktionslösung keine bei der Aufarbeitung störenden Redoxreagentien.

Demgegenüber stehen allerdings auch verschiedene Nachteile:

- Es werden spezielle Reaktoren (Elektrolysezellen) benötigt.
- Durch die Heterogenität des Elektronentransfers sind große Elektrodenoberflächen vonnöten, um einen ausreichend schnellen Umsatz zu erzielen. Die Anwendung eines Mediatorsystems kann die Reaktionsgeschwindigkeit allerdings auch positiv beeinflussen (indirekte Elektrolyse) [2].
- Das Leitsalz im System kann bei der Aufarbeitung störend wirken.

Beispiele für (technische) organische Elektrosynthesen sind u.a. die anodische Substitution in der Seitenkette von Alkyларomaten, die Kolbe-Synthese zur C-C-Bindungs-knüpfung und die Hydrodimerisierung von Acrylnitril zu Adiponitril (Monsanto-Prozess). Die Elektrolyse ist auch eine geeignete Methode um Ringschlussreaktionen zur Bildung von Heterocyclen zu induzieren [3]. Heterocyclen sind Bausteine vieler Naturstoffe und Medikamente [4] und daher auch für die kombinatorische Chemie interessant.

Der Begriff „Kombinatorische Chemie“ bezeichnet die „Verwendung eines kombinatorischen Verfahrens zur Herstellung von Gruppen von Verbindungen aus Gruppen von Bausteinen“ [5]. Die Kombinatorik ist ursprünglich ein Teilgebiet der Mathematik, das sich mit den Anordnungsmöglichkeiten gegebener Dinge befasst [6]. Die kombinatorische Synthese erlaubt als Hochdurchsatzmethode („high-throughput-method“) die schnelle Produktion der hundertfachen bis mehrere tausendfachen Anzahl von Verbindungen im Vergleich zur konventionellen organischen Synthese [7]. In Verbindung mit Hochdurchsatz-Screening („high-throughput-screening“) [5] lassen sich massiv Zeit und Kosten für die Entwicklung von Medikamenten einsparen. Für den Aufbau von kombinatorischen Bibliotheken werden dabei mehrere Strategien verwendet. Bei der „Split-Pool“-Synthese werden Reagenzien an festen Trägern in gleich große Portionen aufgeteilt. Diese Portionen werden mit jeweils einem einzigen Baustein zur Reaktion gebracht und danach wieder vereinigt. Dieser Prozess wird wiederholt durchgeführt [5,7].

Das Konzept der Parallelsynthese beinhaltet die Darstellung von diskreten Verbindungen in räumlich getrennten Reaktionsgefäßen [5]. Das typische Format ist die 96-Well-Mikrotiterplatte [7].

Bei der „Reagent-Mixture“-Synthese wird eine Mischung von mehreren Reaktionsbausteinen in einem einzigen Reaktionsgefäß zur Reaktion gebracht [7].

Die Verknüpfung von Elektrochemie und kombinatorischer Chemie ist prinzipiell sowohl in der Analytik („Screening“) als auch in der Synthese bekannt. So wurden zum Beispiel Arrays von modifizierten Elektroden zum Screening von Katalysatoren [8], Batterie- und Brennstoffzellenmaterialien [9–11] verwendet. Elektrodenarrays können auch elektrochemisch modifiziert werden, z. B. durch Abscheidung von Metalloxiden [12,13] oder Polymeren [14,15]. Weiterhin sind Modifikationen von oberflächengebundenen organischen Molekülen durch indirekte Elektrolyse mit Hilfe eines Elektrodenarrays bekannt [16]. Kombinatorische Elektrosynthesen zur Darstellung von Verbindungskollektionen wurden bisher von SIU, LI und YUDIN durchgeführt, die sequentiell Alkoxyverbindungen und 1,2-Diamine darstellten [17,18]. Die Reaktionslösungen befanden sich dabei in einem Array von elektrochemischen Reaktoren. In diesen wurde einzeln nacheinander elektrolysiert, der Wech-

sel der Elektrodenkontaktierung erfolgte manuell. Mittlerweile sind auch indirekte Elektrolysen an polymergebundenen Reagenzien bekannt. Dabei wird ein Redoxkatalysator als Mediator an der Elektrode aktiviert und diffundiert zum Substrat, an dem dann ein Elektronentransfer stattfindet. Der Katalysator wird regeneriert und kann erneut an der Elektrodenoberfläche aktiviert werden. Auf diese Weise wurde eine Kollektion von 2,5-dimethoxylierten Furanen dargestellt [19]. Neuere Entwicklungen von miniaturisierten Elektrosynthesen beschäftigen sich mit Fließsystemen in Mikroreaktoren [20, 21].

Elektrosynthesen in Mikrotiterplatten wurden bisher noch nicht publiziert. Soll ein solcher Ansatz gemacht werden, ist es notwendig, die Elektroden lokal in den einzelnen Vertiefungen („Wells“) der Mikrotiterplatte zu positionieren. Im Gegensatz zur konventionellen Elektrochemie, bei der sich die Elektroden stationär in einer Zelle befinden, sind bei der orts aufgelösten Elektrochemie die Elektroden in allen Raumrichtungen (x, y, z) beweglich. Dieses Prinzip wird z. B. beim elektrochemischen Rastermikroskop („Scanning Electrochemical Microscope“, SECM) realisiert [22–25]. Bei dieser Methode wird eine Ultramikroelektrode mit einer Ortsauflösung im Nanometerbereich über einer Substratoberfläche positioniert. Das SECM findet Anwendung bei Untersuchungen an Oberflächen, z. B. an Phasengrenzen [26–36], an biologischen Systemen [37–44] oder an dünnen Filmen [45–51]. Oberflächen lassen sich mittels SECM modifizieren, indem z.B. Metallstrukturen durch gezielte Reduktion (Metallabscheidung) oder Oxidation (Ätzen von Metalloberflächen) aufgebracht werden [51–53].

Die Vorteile der Elektrochemie wurden in der kombinatorischen Synthese bisher noch relativ wenig genutzt. Nur mit dem Konzept der Parallelsynthese wurden Ansätze zur Darstellung von Verbindungskollektionen gemacht [17, 18]. Dies erfolgte jedoch nicht automatisiert, sondern indem die Elektroden der einzelnen Reaktoren jeweils von Hand kontaktiert wurden.

Die Anwendung des Prinzips der orts aufgelösten Elektrochemie, wie es beim SECM realisiert wird, sollte ein leistungsfähiges Werkzeug zur kombinatorischen Elektrosynthese bereitstellen. Ein Gerät, welches bereits für lateral aufgelöste elektrochemische Experimente im Mikrotiterplattenformat angepasst ist, wurde in Kooperation der Arbeitsgruppen SPEISER, JUNG (beide Universität Tübingen) und SCHUH-MANN (Ruhr-Universität Bochum) entwickelt. Dieses Gerät basiert auf Technologien, die von der Bochumer Gruppe beim Aufbau von SECM-Instrumenten vorteilhaft eingesetzt worden waren. Es erlaubt also die Positionierung von Mikroelektroden in x - y -Richtung parallel zu einer Oberfläche sowie in z -Richtung senkrecht dazu. Aufgrund dieser Analogie wird im folgenden Kontext der Begriff „Combinatorial SECM“ (Combi-SECM) verwendet, da das Instrument so konstruiert ist, dass in ei-

ner Wanne eine Standard-96-Well-Mikrotiterplatte eingebracht werden kann. Diese Wanne kann mit einer Glasplatte abgeschlossen und mit Schutzgas „geflutet“ werden. In der Glasplatte befindet sich eine Bohrung, durch die die Mikroelektroden in den Wannenraum und damit in die Wells abgesenkt werden können. Die Wanne mit der Mikrotiterplatte lässt sich mit Hilfe von Schrittmotoren in x - y -Richtung bewegen. Somit kann jedes Well unter den Elektroden platziert werden. Abbildung 1 zeigt das Combi-SECM der Arbeitsgruppe SPEISER.

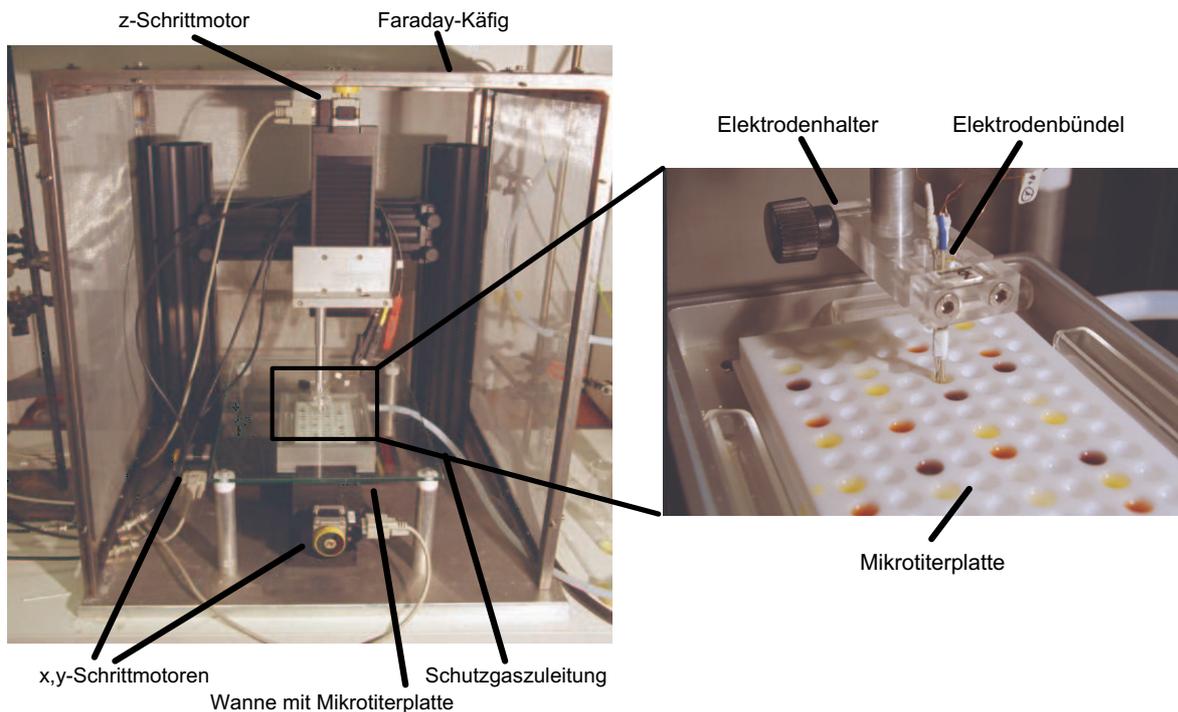


Abbildung 1: Grundaufbau des Instruments (Combi-SECM) für elektrochemische Experimente in Mikrotiterplatten.

Es wurden Pt-Arbeits- und Gegenelektroden sowie Ag/AgCl-Pseudoreferenzelektroden verwendet, die gemeinsam an einem Halter befestigt waren und in die Wells getaucht wurden. Dieses Gerät wurde bis zu diesem Zeitpunkt für Analysen von Lösungen in den Wells benutzt [54], jedoch wurden keine elektrosynthetischen Experimente durchgeführt.

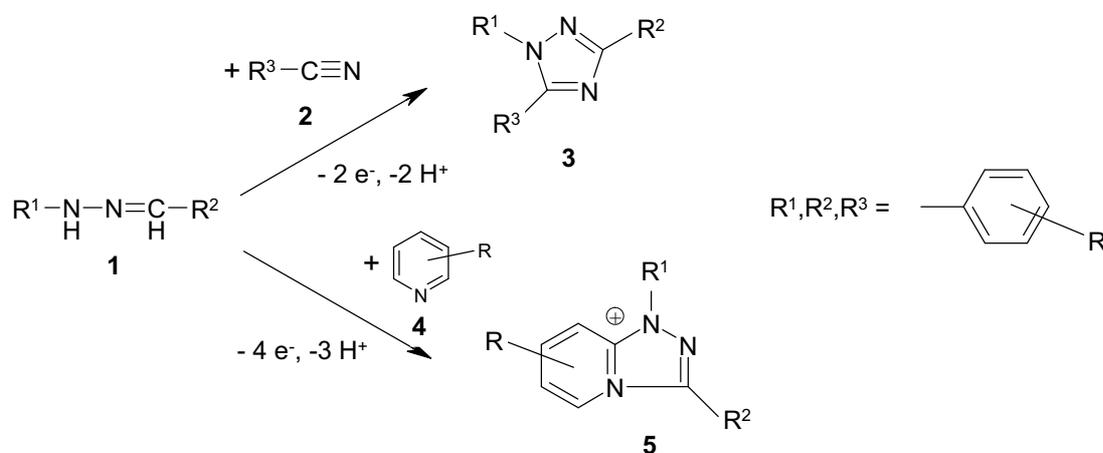
2 Aufgabenstellung

In der kombinatorischen Chemie wird versucht, in kurzer Zeit eine hohe Vielfalt strukturell ähnlicher Verbindungen zu erzeugen. Dabei haben die Verbindungen in der Regel ein gemeinsames Grundgerüst („scaffold“) [5], welches z. B. ein Heterocyclus sein kann. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, ist die Elektrosynthese eine geeignete Methode, um Ringschlußreaktionen von Heterocyclen zu induzieren [3]. Hauptziel dieser Arbeit war es daher, eine Methode zur kombinatorischen Elektrosynthese im Mikrotiterplattenformat bereitzustellen.

Bei Elektrosynthesen in konventionellen Elektrolysezellen (vgl. Kap. 3) wird eine Drei-Elektrodenanordnung, bestehend aus Arbeits-, Gegen- und Referenzelektrode verwendet. Häufig wird zusätzlich eine analytische Elektrode eingesetzt, mit welcher der Umsatz von Edukten und Produkten verfolgt werden kann. Diese vier Elektroden sollen so miniaturisiert werden, dass sie als ein gemeinsames „Bündel“ in den Wells einer Mikrotiterplatte positioniert werden können.

Die optimierten experimentellen Bedingungen der konventionellen Elektrolysezellen sollen durch Anpassung der Elektroden und des vorhandenen analytischen Instruments (Combi-SECM) in das Mikrotiterplattenformat übertragen werden. Es sollen dabei insbesondere spezielle Elektroden konstruiert, sowie Methoden zur Durchmischung des Elektrolyten während der Elektrolyse entwickelt werden. Die „Qualität“ der Elektrolysen mit diesen Entwicklungen soll mit einer „Monitoring“-Methode überprüft werden. Dabei soll der Verlauf von Elektrosynthesen durch Aufnahme von Cyclovoltammogrammen an Mikroelektroden nach bestimmten Zeitabschnitten der Elektrolyse verfolgt werden. Auf diese Weise soll der Endpunkt der Elektrolyse bestimmt werden. Das Monitoring von Elektrolysen mit Mikroelektroden soll zunächst in konventionellen Elektrolysezellen anhand einfacher Redoxsysteme wie $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$, Ferrocen/Ferricinium und N,N,N',N'-Tetramethyl-p-phenylendiamin etabliert und dann auf miniaturisierte kombinatorische Synthesen angewandt werden.

Nach der Anpassung des Combi-SECM für miniaturisierte Elektrosynthesen sollen Kollektionen von organischen Verbindungen dargestellt werden. Als Beispiele sollen 1,3,5-triphenylsubstituierte 1,2,4-Triazole **3** sowie [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridiniumperchlorate **5** synthetisiert werden. Diese Verbindungen entstehen, wenn Benzaldehydphenylhydrazone **1** anodisch in Gegenwart von Benzonitrilen **2** bzw. Pyridinen **4** anodisch oxidiert werden (Schema 1). Elektrosynthesen von **5** sind in der Literatur beschrieben [3, 55–58]. Elektrochemisch dargestellte 1,2,4-Triazole traten in früheren Arbeiten dagegen nur als Nebenprodukte bei der anodischen Oxidation von Hydrazonen in Gegenwart von Acetonitril als Lösungsmittel auf [59]. Diese Reakti-



Schema 1: Darstellung von 1,3,5-triphenylsubstituierten 1,2,4-Triazolen **3** und [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridiniumionen **5** durch anodische Oxidation von Benzaldehydphenylhydrazonen **1** in Gegenwart von Benzonitrilen **2** bzw. Pyridinen **4**.

on wurde mittlerweile am Beispiel von Anisaldehydphenylhydrazon **1a** in Gegenwart von Benzonitril **2a** mechanistisch untersucht [60], jedoch noch nicht präparativ durchgeführt. Es soll daher die Synthese zunächst in konventionellen Elektrolysezellen optimiert werden.

Es soll im präparativem Maßstab eine Kollektion unterschiedlich substituierter Verbindungen **3** dargestellt und durch Vergleich der Ausbeuten der Einfluß der Substituenten untersucht werden. Als Substituenten sollen dabei Methoxy- und Nitrogruppen als elektronenschiebende und -ziehende Reste in p-Stellung an den Phenylringen des Hydrazons verwendet werden.

Zusätzlich sollen mehrere Triazole parallel dargestellt werden, indem analog dem „Reagent-Mixture“-Konzept ein Edukt in Gegenwart einer Mischung der anderen Eduktkomponente umgesetzt wird.

Mit den aus diesen Ergebnissen gewonnenen Erkenntnissen sollen mit dem Combi-SECM automatisierte kombinatorische Elektrosynthesen von Verbindungsbibliotheken durchgeführt werden. Kollektionen von 1,3,5-triphenylsubstituierten 1,2,4-Triazolen **3** sowie [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridiniumperchloraten **5** sollen mit den miniaturisierten Elektroden in den Wells von Mikrotiterplatten synthetisiert werden. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der dabei verwendeten Hydrazone. Diese wurden von PROBST in einem kombinatorischen Verfahren synthetisiert und für diese Arbeit bereitgestellt [61]. Weiterhin sind die verwendeten Benzonitrile **2** und Pyridine **4** aufgelistet.

Tabelle 1: In dieser Arbeit verwendete Hydrazone 1.

<i>Aldehydsubstituent R²</i>	<i>Hydrazin- substituent R¹</i>		
	Phenyl-	4-Methoxyphenyl-	4-Nitrophenyl-
Phenyl-	1aa	– ^a	1ca
4-Methoxyphenyl-	1ab	1bb	1cb
4-Nitrophenyl-	1ac	1bc	1cc
3-Methoxy-	– ^a	1bd	1cd
2-Nitrophenyl-	1ae	1be	1ce
3-Nitrophenyl-	1af	1bf	1cf
4-Methylphenyl-	1ag	1bg	1cg
2-Hydroxyphenyl-	– ^a	1bh	1ch
3-Hydroxyphenyl-	– ^a	1bi	1ci
2-Chlorphenyl-	1aj	1bj	1cj
4-Chlorphenyl-	1ak	1bk	1ck
4-Cyanphenyl-	1al	1bl	1cl
3-Carboxyphenyl-	1am	1bm	1cm
3-Phenylpropion-	– ^a	– ^a	1cn
4-Trifluoromethylphenyl-	1ao	– ^a	– ^a
4-(N,N-Dimethylamino)phenyl-	1ap	1bp	1cp
4-Biphenylyl-	1aq	1bq	1cq

^a) war in der von PROBST dargestellten Kollektion nicht enthalten

In dieser Arbeit verwendete Benzonitrile 2:

2a Benzonitril

2b 4-Methoxybenzonitril

2c 2,4-Dimethoxybenzonitril

2d 4-Nitrobenzonitril

In dieser Arbeit verwendete Pyridine **4**:

4a Pyridin

4b 2-Methylpyridin

4c 4-Methylpyridin

4d 4-Dimethylaminopyridin

Die Bezeichnung der Verbindungen **3** und **5** leitet sich aus den Substituenten der zu Grunde liegenden Hydrazone **1** (erste zwei Buchstaben) und des Benzonitrils **2** bzw. Pyridins **4** (dritter Buchstabe) ab. Zum Beispiel wird Triazol **3abc** aus Hydrazon **1ab** und Benzonitril **2c** synthetisiert.

3 Methoden

3.1 Elektrochemische Methoden

3.1.1 Cyclovoltammetrie

Die Cyclovoltammetrie oder cyclische Voltammetrie [24, 62, 63] ist eine weit verbreitete Messmethode für analytische Untersuchungen von elektroaktiven Verbindungen. Dabei taucht eine stationäre Messelektrode in einen ruhenden Elektrolyten ein. An diese Messelektrode (auch Arbeitselektrode genannt) wird ausgehend von einem Startpotential E_i ein sich zeitlich linear veränderndes Potential angelegt. Wird das Umkehrpotential E_λ erreicht, läuft die Potentialänderung in umgekehrter Richtung wieder zurück. Der Arbeitselektrode wird demnach eine Dreiecksspannung aufgeprägt (Abb. 2).

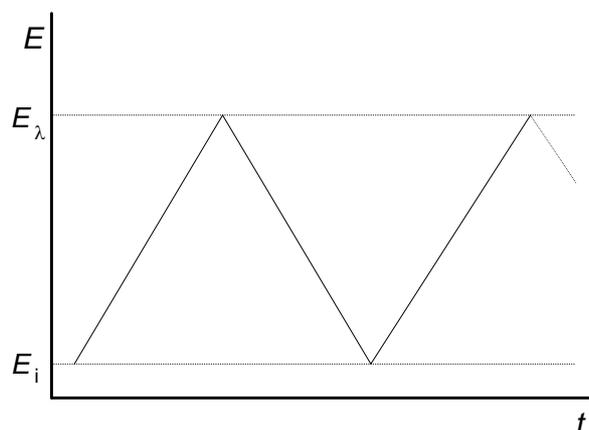


Abbildung 2: Potentialverlauf bei der Cyclovoltammetrie.

Dieser Vorgang ist auch mehrmals hintereinander möglich (multiscan-Experiment). Die Geschwindigkeit der Potentialänderung wird als Vorschubgeschwindigkeit (scan rate) $v = \Delta E / \Delta t$ bezeichnet. Die experimentellen Parameter (v , E_i , E_λ , Richtung der Potentialänderung, Anzahl der Scans) lassen sich einfach variieren, wodurch in kurzer Zeit eine Vielzahl an Messungen durchgeführt werden kann. Nach Auswertung der Kurven können dann thermodynamische und kinetische Parameter erhalten werden.

Gemessen wird der resultierende Strom, der gegen das Potential der Arbeitselektrode aufgetragen wird. Diese Strom-Spannungs-Kurve wird Cyclovoltammogramm (CV) genannt. Häufig treten peakförmige Signale auf, deren Anzahl, Lage und Form von

sinkt. Diese beiden gegenläufigen Effekte sorgen für die typische Peakform des Stromes in den Cyclovoltammogrammen. Charakteristische Größen dieser Kurven sind die Peakpotentiale E_p , das Formalpotential E_0 und der Peakstrom i_p .

Verringert man bei vergleichbarer Vorschubgeschwindigkeit die Elektrodengröße bis in den Bereich von wenigen μm , ändert sich die Form der Signale. Die Peaks verschwinden und es bilden sich sigmoidale Kurven mit deckungsgleichem Hin- und Rückscan aus (Abb. 4).

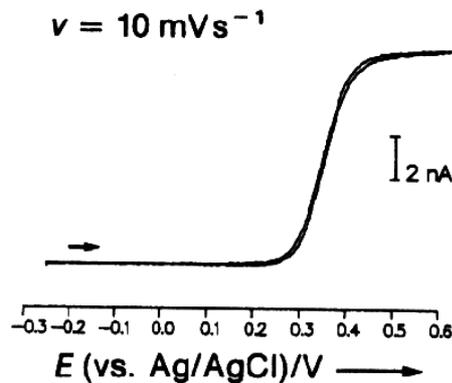


Abbildung 4: Steady-State-Voltammogramm von Ferrocen ($c = 3.2 \text{ mmol/l}$) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / 0.1 \text{ M NBu}_4\text{PF}_6$ an einer Pt-Scheibenelektrode (Radius $6 \mu\text{m}$) (aus [64]).

Dieses Verhalten hängt mit den veränderten Diffusionsbedingungen an der Elektrodenoberfläche zusammen. Im Gegensatz zur Makroelektrode, bei der die Diffusion nur senkrecht zur Elektrodenoberfläche erfolgt („semiinfinite lineare Diffusion“), wird bei Mikro(Scheiben-)Elektroden eine zusätzliche radiale Diffusionskomponente parallel zur Elektrodenoberfläche wirksam. Damit bildet sich eine hemisphärische Diffusionsschicht aus und es wird nach kurzer Zeit ein stationärer Zustand („steady-state“) erreicht. Der Grenzstrom bei der Steady-State-Voltammetrie [62, 64–67] mit einer Scheibenelektrode ist gegeben durch

$$i_{\text{lim}} = 4r_0nFDc \quad (1)$$

mit r_0 = Radius der Mikroelektrodenscheibe, n = Zahl der ausgetauschten Elektronen pro Molekül, F = Faradaykonstante, D = Diffusionskoeffizient, c = Konzentration der elektroaktiven Spezies.

Die Definitionen „Makro-“, „Mikro-“ und „Ultramikro-“Elektrode werden in der Literatur nicht einheitlich verwendet. Bei AMATORE werden Elektroden mit Durchmessern von wenigen mm bis $10\ \mu\text{m}$ als Mikroelektroden bezeichnet, kleinere Elektroden als Ultramikroelektroden [65]. Bei Mikroelektroden herrschen vorwiegend planare Diffusionsbedingungen und es werden peakförmige Cyclovoltammogramme erhalten, während bei Ultramikroelektroden hemisphärische Diffusion mit Steady-State-Verhalten auftritt. (Makro-)Elektroden sind bei AMATORE zum Beispiel Elektrolyse-Elektroden. HEINZE definiert Makroelektroden als Elektroden mit Durchmessern $\geq 0.01\ \text{m}$, bei denen planare Diffusion auftritt [64]. Ultramikroelektroden haben einen Durchmesser von $< 20\ \mu\text{m}$ und es tritt hemisphärische Diffusion auf. Der Begriff „Mikroelektrode“ ist bei HEINZE nicht explizit definiert und wird häufig gleichwertig mit „Ultramikroelektrode“ verwendet. In dieser Arbeit kommen Scheibenelektroden mit $3\ \text{mm}$ und $25\ \mu\text{m}$ Durchmesser zum Einsatz. Bei den größeren Elektroden werden bei den verwendeten experimentellen Bedingungen peakförmige Cyclovoltammogramme erhalten, während bei den kleineren Steady-State-Bedingungen vorherrschen. In dieser Arbeit wird die Definition von HEINZE benutzt und die 3-mm -Elektroden aufgrund der planaren Diffusionsbedingungen als Makroelektrode bezeichnet. Die $25\ \mu\text{m}$ -Elektrode wird als „Mikroelektrode“ bezeichnet. Der Begriff Ultramikroelektrode wird vermieden, da es sich eingebürgert hat, diesen Terminus für Elektroden $\leq 20\ \mu\text{m}$ zu verwenden [64].

3.1.2 Präparative Elektrolyse

Bei der präparativen Elektrolyse wird eine makroskopische Substanzmenge möglichst vollständig an einer Elektrodenoberfläche umgesetzt. Das entstandene Produkt ist dann stabil oder reagiert intra- oder intermolekular mit weiteren Edukten. Das Endprodukt wird isoliert. Um eine gute Ausbeute zu erzielen, sind spezielle Reaktoren (Elektrolysezellen) notwendig. Die Elektroden sollen eine möglichst große Oberfläche besitzen, um einen schnellen Umsatz der Edukte zu erreichen. Kathoden- und Anodenraum sollten getrennt sein, damit das Produkt der Elektrolyse nicht zur Gegenelektrode wandern und dort wieder zerstört werden kann. Der Elektrolyt sollte während der Elektrolyse gerührt werden, damit zusätzlich zur Diffusion Transport durch Konvektion zur Arbeitselektrode erfolgt. Weiterhin ist ein Temperiermantel zum Abführen der Reaktions- und Widerstandswärme sowie ein Schutzgaseinlass sinnvoll. Abbildung 5 zeigt eine typische Zelle sowie Elektroden für präparative Elektrolysen.

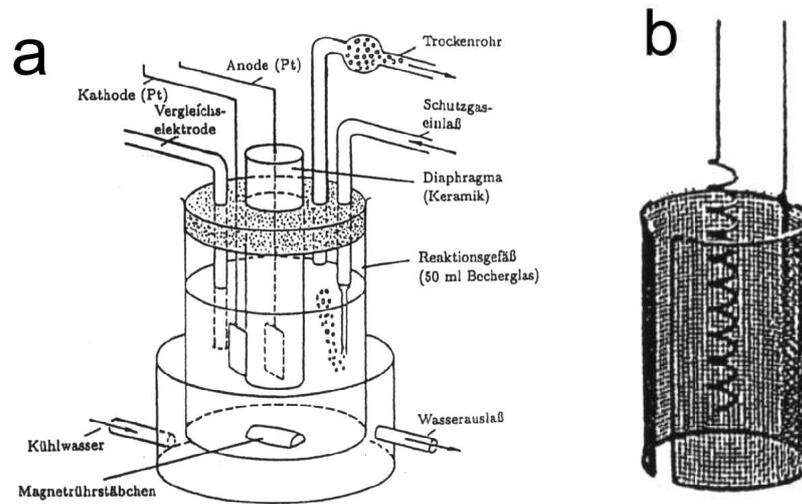


Abbildung 5: a) Typische Elektrolysezelle, b) Elektroden für präparative Elektrolysen (aus [68])

Es kann bei konstantem Potential ($E = \text{const.}$) oder konstantem Strom ($i = \text{const.}$) elektrolysiert werden. Bei potentiostatischen Elektrolysen können die Edukte durch geeignete Potentialwahl selektiv oxidiert bzw. reduziert werden. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass der Stromfluß schon kurz nach Beginn stark absinken kann. Es werden daher unter Umständen lange Elektrolysezeiten benötigt, bis das Edukt vollständig umgesetzt ist. Bei galvanostatischen Elektrolysen wird der Strom während der Dauer des Experiments konstant gehalten. Es ist keine Kontrolle von E notwendig, dadurch kann aber die Potentialelektivität der Oxidation und Reduktion verlorengehen. In dieser Arbeit wurden ausschließlich Elektrolysen bei konstantem Potential durchgeführt.

Bei potentiostatischen Elektrolysen wird in der Regel als Abbruchkriterium das Absinken des Stroms auf einen bestimmten Prozentsatz des Anfangswerts (z. B. 1 %) angewendet [69, 70]. Durch Integration der Strom-Zeit-Kurve lässt sich die geflossene Ladung und daraus nach dem FARADAYschen Gesetz (Gleichung 2) die Zahl der übergehenden Elektronen pro Molekül bestimmen [71].

$$n = \frac{Q}{Fm} \quad (2)$$

mit n = Zahl der übertragenen Elektronen pro Molekül, Q = während der Elektrolyse geflossene Ladung, m = Stoffmenge in mol.

3.2 Analytische Methoden

3.2.1 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Chromatographische Trennmethode erlauben es, Verbindungen in komplexen Gemischen zu trennen [72]. Dabei wird die Probe in einer mobilen Phase gelöst, die durch eine stationäre Phase hindurch bewegt wird. Die stationäre Phase ist an einer Säule oder an einer festen Oberfläche fixiert. Die Probenkomponenten verteilen sich in unterschiedlicher Weise zwischen mobiler und stationärer Phase. Komponenten, die von der stationären Phase stärker zurückgehalten werden, bewegen sich langsamer mit der mobilen Phase. Dadurch wird die Trennung bewirkt.

Bei der HPLC ist die mobile Phase flüssig. Die stationäre Phase befindet sich in einer ca. 10–30 cm langen Säule mit einem Innendurchmesser von 4–10 mm [73]. Als Packungsmaterial werden Teilchen aus Kieselgel, Aluminiumoxid oder einem Ionenaustauscher mit Größen im μm -Bereich verwendet. Die mobile Phase wird mit Drücken bis zu 300 bar durch die Säule bewegt. Die aufgetrennten Probenkomponenten können dann z.B. durch Absorptions-, Fluoreszenz- oder ähnliche Detektoren erfasst werden.

3.2.2 Gaschromatographie (GC)

Bei der Gaschromatographie ist die mobile Phase ein inertes Gas [74]. Die Probe muss daher vor Eintritt in die chromatographische Säule verdampft werden. Die mobile Phase tritt dabei nicht mit dem Analyten in Wechselwirkung. Als Gase werden Helium, Argon, Stickstoff, Kohlenstoff und Wasserstoff verwendet. Die Eingangsdrücke liegen im Bereich von 1.5 - 3.5 bar. Als Detektoren werden z.B. Flammenionisations- oder Wärmeleitfähigkeitsdetektoren verwendet.

3.2.3 Massenspektrometrie (MS)

Die oben genannten Chromatographiearten lassen sich zusätzlich mit einem angeschlossenen Massenspektrometer koppeln, mit welchem die getrennten Probenkomponenten auf ihre chemische Zusammensetzung hin analysiert werden können. Bei der Massenspektrometrie werden die zu untersuchenden Teilchen ionisiert (z. B. durch Elektronenbeschuss), in einem elektrischen Feld beschleunigt und dann in einem homogenen Magnetfeld abgelenkt [75]. Die Ablenkung erfolgt je nach dem Verhältnis Masse/Ladung (m/z) des Teilchens unterschiedlich stark.

Ein wichtiges Kriterium zur Analyse ist das Fragmentierungsmuster der Probe. Unter dem Einfluß des Elektronenbeschusses können die Teilchen zerfallen, so dass neben dem Signal mit der Molekülmasse (Molekülpeak) weitere Signale auftreten, die charakteristisch für das entsprechende Molekül sind.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Miniaturisierung von Elektrolysen/-synthesen

4.1.1 Einleitende Bemerkungen

Wenn Elektrolysen im präparativen Maßstab durchgeführt werden, so sind dafür spezielle Reaktoren vonnöten, in denen die Bedingungen so optimiert sind, dass in kurzer Zeit ein möglichst vollständiger Umsatz des Edukts erzielt wird. Im Idealfall sind folgende Bedingungen erfüllt: die Oberflächen der Elektroden sind groß, Arbeits- und Gegenelektrodenraum sind voneinander räumlich getrennt, der Elektrolyt wird gerührt und die entstehende Wärme wird abgeführt. Bei der Miniaturisierung der Elektrodenanordnung sollen diese Bedingungen ins Mikrotiterplattenformat übertragen werden. Die Elektroden und das vorhandene Instrument (Combi-SECM) sollen so angepasst werden, dass in den Wells von Mikrotiterplatten Elektrolysen vollständig durchgeführt werden können. Zur Verfolgung des Umsatzes der Edukte und Produkte im Verlauf der Elektrolyse soll das „Monitoring“ mit Steady-State-Voltammetrie angewendet werden. Dabei werden in bestimmten Zeitabständen während der Elektrolyse Voltammogramme mit Mikroelektroden aufgenommen. Diese Methode soll zunächst in einer konventionellen Elektrolysezelle anhand einfacher Redoxsysteme etabliert werden. Anschließend soll der „Elektrolyse-Reaktor“ miniaturisiert werden. Die Größe der Elektroden soll an das Mikrotiterplattenformat angepasst werden. Weiterhin sollen Methoden zur Homogenisierung des Elektrolyten in den kleinen Volumina entwickelt werden.

4.1.2 Monitoring von Elektrolysen mit Steady-State-Voltammetrie an Mikroelektroden

4.1.2.1 Digitale Simulation von Steady-State-Voltammogrammen im Verlauf einer Elektrolyse Zunächst wurde die Elektrolyse einer Komponente eines reversiblen Redoxpaares digital simuliert. In der einfachen Reaktion $\mathbf{A} \rightleftharpoons \mathbf{B} + e^-$ wird im Verlauf einer Elektrolyse \mathbf{A} vollständig zu \mathbf{B} umgesetzt. Es gilt für die Konzentration c von \mathbf{A} zu Beginn $c_b(\mathbf{A}) = c^0$ und nach vollständiger Umsetzung $c_b(\mathbf{A}) = 0$. Für $c_b(\mathbf{B})$ gilt das Umgekehrte. Zu jedem Zeitpunkt t ist die Gesamtkonzentration $c^0 = c_b(\mathbf{A}) + c_b(\mathbf{B})$. Die Einzelkonzentrationen normalisiert auf c^0 ergeben die Molenbrüche $x(\mathbf{A}) = c_b(\mathbf{A})/c^0$ und $x(\mathbf{B}) = c_b(\mathbf{B})/c^0$. Der Verlauf der Elektrolyse kann nun simuliert werden, indem $x(\mathbf{A})$ sukzessive von 1 auf 0 verringert wird. Zur Simulation werden Steady-State-Bedingungen angenommen, das Startpotential bleibt in allen

Fällen gleich. Zunächst werden, wie in der Literatur oft üblich, die gleichen Diffusionskoeffizienten für **A** und **B** angenommen [76].

Die digitalen Simulationen der Voltammogramme bei fünf verschiedenen Molenbrüchen $x(\mathbf{A})$ zeigen vor der „Elektrolyse“ das Steady-State-Voltammogramm der reinen Komponente **A** mit dem Grenzstrom $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ entsprechend den eingegebenen Simulationsparametern (Abb. 6, Kurve a).

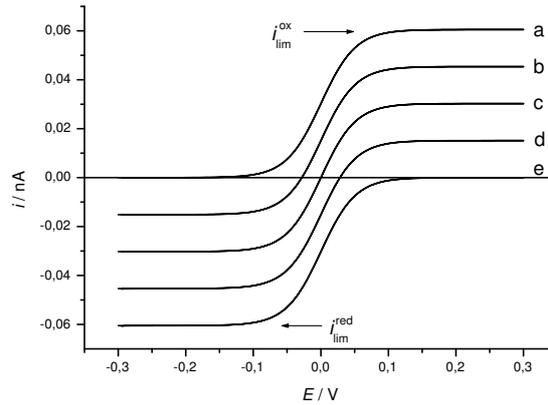


Abbildung 6: Digitale Simulationen des Monitoring einer reversiblen Redoxreaktion $\mathbf{A} \rightleftharpoons \mathbf{B} + e^-$ bei verschiedenen Molenbrüchen und Annahme gleicher Diffusionskoeffizienten für **A** und **B**. (a) $x(\mathbf{A}) = 1$, $x(\mathbf{B}) = 0$; (b) $x(\mathbf{A}) = 0.75$, $x(\mathbf{B}) = 0.25$; (c) $x(\mathbf{A}) = 0.5$, $x(\mathbf{B}) = 0.5$; (d) $x(\mathbf{A}) = 0.25$, $x(\mathbf{B}) = 0.75$; (e) $x(\mathbf{A}) = 0$, $x(\mathbf{B}) = 1$.

Im Verlauf der simulierten Elektrolyse verschieben sich die Voltammogramme entlang der Stromachse, d. h. $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ sinkt und $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ steigt in demselben Maße an. Am „Ende der Elektrolyse“ wird das Steady-State-Voltammogramm von **B** erhalten, $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ ist 0. Nach Gleichung 1 ist damit $c(\mathbf{A}) = 0$, der Grenzstrom des Edukts kann also als Kriterium für den Endpunkt der Elektrolyse verwendet werden.

Ungewöhnlich ist hierbei das Startpotential. In der Regel werden Cyclovoltammogramme nicht bei einem Potential gestartet, bei dem die betreffende Verbindung bereits umgesetzt wird. In der digitalen Simulation ist jedoch kein Abweichen vom „Normalfall“ zu erkennen, der Steady-State-Zustand stellt sich sehr schnell ein.

Die „Ausdehnung“ der Voltammogramme Δi_{lim} , d. h. die Summe der Beträge von $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ und $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ (Gl. 3), bleibt in diesem Fall gleich.

$$\Delta i_{\text{lim}} = |i_{\text{lim}}^{\text{red}}| + |i_{\text{lim}}^{\text{ox}}| \quad (3)$$

Wird angenommen, dass der Diffusionskoeffizient $D(\mathbf{B})$ kleiner ist als der von $D(\mathbf{A})$, bleibt die Verschiebung der Kurven im Verlauf der Elektrolyse qualitativ gleich, aber Δi_{lim} wird aufgrund der Proportionalität von i mit D kleiner (Abb. 7).

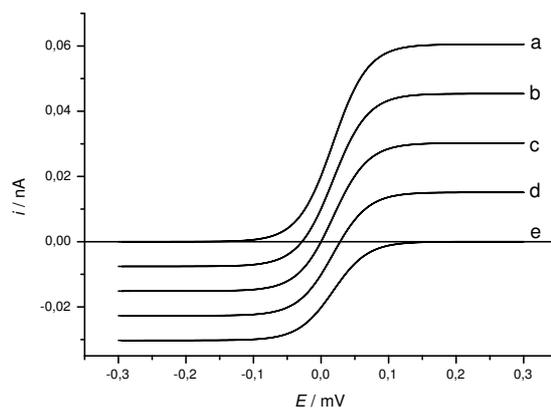


Abbildung 7: Digitale Simulationen des Monitoring einer reversiblen Redoxreaktion $\mathbf{A} \rightleftharpoons \mathbf{B} + e^-$ bei verschiedenen Molenbrüchen und der Annahme $D(\mathbf{A}) = 2D(\mathbf{B})$. (a) $x(\mathbf{A}) = 1, x(\mathbf{B}) = 0$; (b) $x(\mathbf{A}) = 0.75, x(\mathbf{B}) = 0.25$; (c) $x(\mathbf{A}) = 0.5, x(\mathbf{B}) = 0.5$; (d) $x(\mathbf{A}) = 0.25, x(\mathbf{B}) = 0.75$; (e) $x(\mathbf{A}) = 0, x(\mathbf{B}) = 1$.

4.1.2.2 Steady-State-Voltammetrie in Mischungen von Redoxpartnern Zur Bestätigung der Ergebnisse aus den digitalen Simulationen wurden analog den Experimenten von SCHOLZ und HERMES [77] Cyclovoltammogramme in Mischungen des Redoxpaares $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (Ferro-/Ferricyanid) aufgenommen. Die Molenbrüche der Mischungen entsprachen denen, die auch bei den digitalen Simulationen in Kapitel 4.1.2.1 verwendet wurden. Die Experimente wurden mit einem miniaturisierten Elektrodenbündel in den Wells einer Mikrotiterplatte durchgeführt, Details dazu s. Kapitel 4.1.3. Die Cyclovoltammogramme wurden an einer Mikroelektrode (Durchmesser $d = 25 \mu\text{m}$) mit $v = 20 \text{ mV/s}$ aufgenommen und das Hintergrund-CV des Elektrolyten $\text{H}_2\text{O}/\text{KCl}$ subtrahiert (Grundstromkorrektur).

Das Voltammogramm von reinem Ferrocyanid zeigt ein Halbstufenpotential von +196 mV gegen eine Ag/AgCl-Pseudoreferenzelektrode (Abb. 8, Kurve a). Bei ca. +300 mV wird der Grenzstrom $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-})$ erreicht.

Mit steigendem Anteil von $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ wird die Kurve analog den digitalen Simulationen entlang der Stromachse verschoben (Abb. 8, Kurven b–d), bis das Voltam-

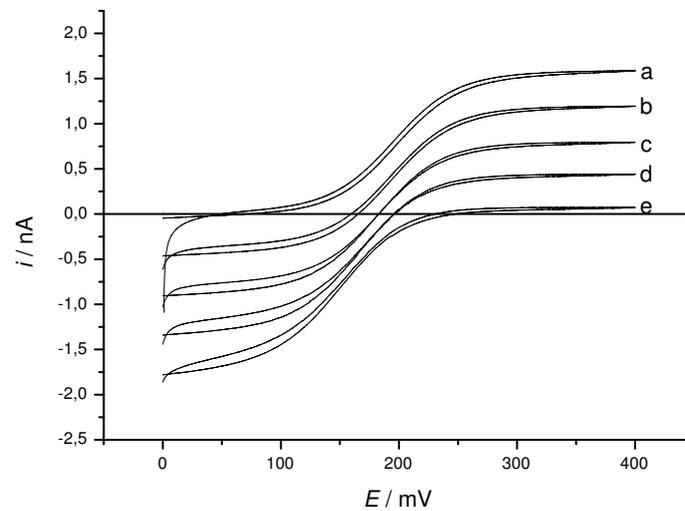


Abbildung 8: Cyclovoltammogramme ($v = 20 \text{ mV/s}$) von Ferro-/Ferricyanid-Mischungen ($c^0 = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$) (a) $x([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}) = 1$, $x([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}) = 0$; (b) $x([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}) = 0.75$, $x([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}) = 0.25$; (c) $x([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}) = 0.5$, $x([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}) = 0.5$; (d) $x([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}) = 0.25$, $x([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}) = 0.75$; (e) $x([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}) = 0$, $x([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}) = 1$.

mogramm von reinem Ferricyanid gemessen wird (Abb. 8, Kurve e). Dann ist $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ nahezu 0 A (leichte Abweichung aufgrund der Grundstromkorrektur). Das Experiment bestätigt also die digitalen Simulationen. Mit zunehmendem Anteil von Ferricyanid weichen die Ströme im Hin- und Rückscan etwas voneinander ab, was auf die Adsorption von $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ an der Elektrodenoberfläche zurückgeführt werden kann [78]. Bei der Auftragung der Ströme, gemessen am Umschalt- und Endpotential, gegen den Molenbruch werden zwei Geraden erhalten (Tabelle 2, Abb. 9). Mit steigendem Anteil an Ferricyanid in den Mischungen wird Δi_{lim} größer (Tabelle 2). Dies ist auf den höheren Diffusionskoeffizienten von $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ gegenüber $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ zurückzuführen [79].

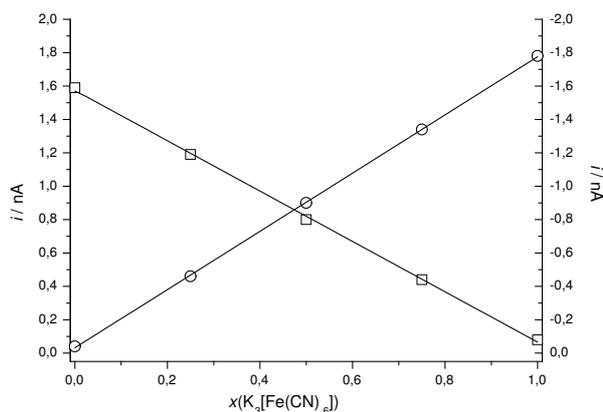
Bedingt durch die Verwendung einer Pseudoreferenzelektrode verschiebt sich das Halbstufenpotential mit höherem Ferricyanidanteil zu negativeren Werten. Auf dieses Problem wird in Kap. 4.1.3 eingegangen.

Tabelle 2: Grenzströme der Cyclovoltammogramme der Ferro-/Ferricyanidmischungen.

$x([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-})$	$i_{\text{lim}}^{\text{ox a}}/\text{nA}$	$i_{\text{lim}}^{\text{red b}}/\text{nA}$	$\Delta i_{\text{lim}}/\text{nA}$
0	1.59	-0.04	1.63
0.25	1.19	-0.46	1.65
0.5	0.8	-0.9	1.70
0.75	0.44	-1.34	1.78
1	0.08	-1.78	1.86

a) bei +400 mV.

b) bei 0 mV.

Abbildung 9: Grenzströme $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ (o; rechte Skala) und $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ (□; linke Skala) gegen $x([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-})$.

4.1.2.3 Monitoring der Elektrolysen von $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ und $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ mit Steady-State-Voltammetrie Nach den digitalen und „experimentellen“ Simulationen soll nun der Verlauf einer Elektrolyse des Ferro-/Ferricyanid-Systems verfolgt werden. Es wurde jeweils eine der beiden Komponenten elektrolysiert, wobei die Elektrolyse in bestimmten Zeitabständen unterbrochen wurde. Während der Unterbrechung

wurden Cyclovoltammogramme an einer Mikroelektrode aufgenommen. Diese Experimente wurden in konventionellen Elektrolysezellen durchgeführt. Um Störungen durch Zersetzung und Adsorption von Ferricyanid zu vermeiden (vgl. Abschnitt 4.1.2.2), wurde die Mikroelektrode vor jeder CV-Aufnahme poliert, um die Oberfläche zu reinigen.

$K_4[Fe(CN)_6]$ wurde in $H_2O/0.1\text{ M KCl}$ bei $+400\text{ mV}$ gegen eine gesättigte Kalomel-Elektrode (saturated calomel electrode, SCE) elektrolysiert. Der Verlauf der Cyclovoltammogramme ist ähnlich dem in den Simulationen (Abb. 10). Zu Beginn nimmt der Grenzstrom in vergleichbaren Zeitintervallen schneller ab als gegen Ende. Nach 15 min ist $i_{lim}^{ox}([Fe(CN)_6]^{4-})$, gemessen am Umschaltpotential, nahezu 0 A. Wird die Elektrolyse fortgesetzt, sinkt der Strom in den Reduktionsstrombereich. Dies ist ein Artefakt der Grundstromkorrektur.

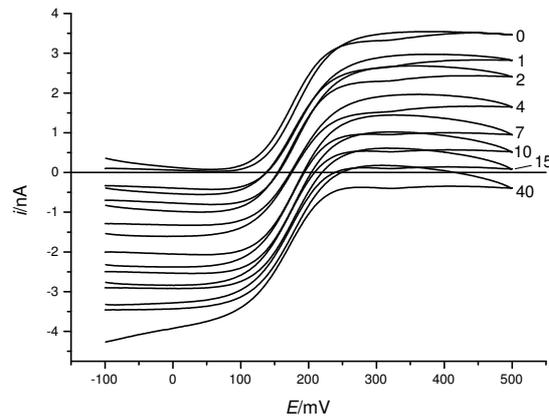


Abbildung 10: Cyclovoltammogramme ($v = 20\text{ mV/s}$) im Verlauf der Oxidation von $K_4[Fe(CN)_6]$ ($c^0 = 1.3 \cdot 10^{-3}\text{ mol/l}$) in $H_2O/0.1\text{ M KCl}$ bei $+400\text{ mV}$. Die Zahlen an den Kurven geben die Dauer der Elektrolyse in min an.

Die während der einzelnen, aufeinanderfolgenden Elektrolyseintervalle übertragene Ladung wurde coulometrisch aufgezeichnet (Tabelle 3). Die Auftragung der Grenzströme gegen die Gesamtladung ergibt eine lineare Relation (Abb. 11). Am Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der x -Achse ist $i = 0\text{ A}$ und damit ist nach Gleichung 1 die Konzentration $c = 0$. Der x -Wert am Schnittpunkt entspricht somit der Ladung nach vollständiger Umsetzung des Edukts. Der Schnittpunkt liegt bei 3.25 C etwas niedriger als der aus dem Faradayschen Gesetz (Gleichung 2) ermittelte Wert

Tabelle 3: Verfolgung der Elektrolyse von $K_4[Fe(CN)_6]$ bei $E = +400$ mV.

Elektrolysedauer/min	i_{lim}^{ox} ^a /nA	i_{lim}^{red} ^b /nA	Q_{ges} /C
0	3.46	0.10	0
1	2.82	-0.33	0.44
2	2.40	-0.70	0.83
3	2.00	-1.01	1.18
4	1.65	-1.29	1.48
5	1.42	-1.61	1.75
6	1.17	-1.80	1.98
7	0.95	-2.00	2.20
8	0.77	-2.20	2.37
9	0.61	-2.28	2.53
10	0.52	-2.50	2.68
15	0.08	-2.90	3.16
20	-0.17	-3.02	3.43
30	-0.36	-3.11	3.67
40	-0.39	-3.46	3.75

^a) bei +500 mV.

^b) bei -100 mV.

von 3.49 C. Die Abweichung ist (analog S. 21) auf das Artefakt, bedingt durch die Grundstromkorrektur, zurückzuführen.

In einem weiteren Experiment wurde $K_3[Fe(CN)_6]$ bei 0 mV vs. SCE reduziert und die Elektrolyse mit Steady-State-Voltammetrie verfolgt. Die Mikroelektrode wurde wieder vor jeder CV-Messung poliert, um adsorbierte Spezies von der Elektrodenoberfläche zu entfernen. Im Verlauf der Elektrolyse werden die Cyclovoltammogramme in positiver Richtung entlang der Stromachse verschoben (Abb. 12). Dies entspricht dem entgegengesetzten Verhalten im Vergleich zur Elektrolyse von $K_4[Fe(CN)_6]$. Die Kurven zeigen zu Beginn des Experiments eine leichte Aufspaltung zwischen Hin- und Rückscan, was wiederum auf die Adsorption von Ferricya-

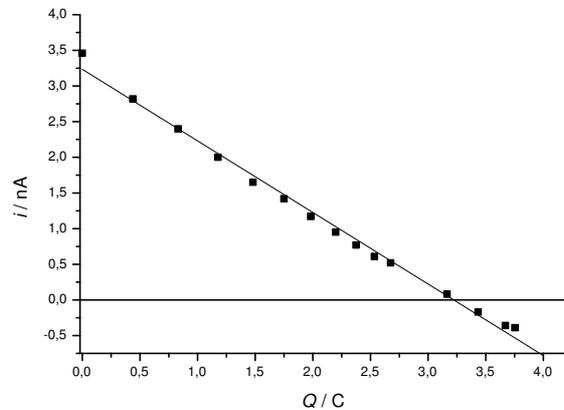


Abbildung 11: Oxidationsgrenzströme von $K_4[Fe(CN)_6]$ gegen die geflossene Gesamtladung. Regressionsgerade: $i = -1.00Q + 3.23$

nid zurückzuführen ist. Diese Störung verschwindet mit zunehmendem Anteil an Ferrocyanid. Der Endpunkt der Elektrolyse wird nach 30 min erreicht ($i_{lim} \approx 0$). Der Effekt, dass zu Beginn der Elektrolyse in vergleichbaren Zeitintervallen mehr Substanz umgesetzt wird als gegen Ende, ist auch hier an den Grenzströmen und an der Ladung deutlich zu erkennen (Tabelle 4).

Die Auftragung von i_{lim} gegen Q nach jedem Elektrolyseintervall ist linear (Abb. 13). Die Regressionsgerade schneidet die x-Achse bei 3.69 C. Der erwartete Wert aus der eingesetzten Stoffmenge nach Gleichung 2 beträgt 3.61 C, die beiden Werte stimmen also gut überein.

Die Steady-State-Voltammogramme im Verlauf der Elektrolyse entsprechen sowohl für $K_4[Fe(CN)_6]$ als auch für $K_3[Fe(CN)_6]$ dem aus den Simulationen erwarteten Verhalten: die Kurven werden entlang der Stromachse verschoben, bis der Grenzstrom des jeweiligen Edukts 0 wird und i_{lim} des Produkts den Maximalwert erreicht. Abweichungen und Verzerrungen der Kurven können durch Adsorptionseffekte und die Grundstromkorrektur bei den Messungen in wässriger Lösung entstehen.

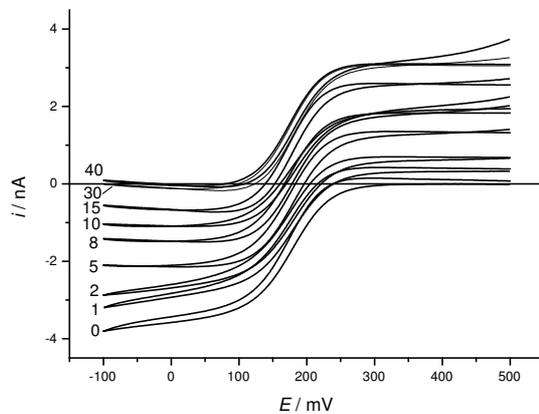


Abbildung 12: Cyclovoltammogramme ($v = 20\text{ mV/s}$) im Verlauf der Reduktion von $K_3[Fe(CN)_6]$ ($c^0 = 1.1 \cdot 10^{-3}\text{ mol/l}$) in $H_2O/0.1\text{ M KCl}$ bei 0 mV . Die Zahlen an den Kurven geben die Dauer der Elektrolyse in min an.

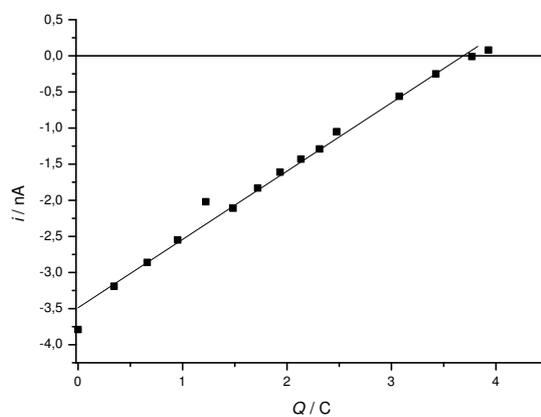


Abbildung 13: Reduktionsgrenzströme von $K_3[Fe(CN)_6]$ gegen die geflossene Gesamtladung. Regressionsgerade: $i = 0.95Q - 3.49$.

Tabelle 4: Verfolgung der Elektrolyse von $K_3[Fe(CN)_6]$ bei $E = 0$ mV.

Elektrolysedauer/min	$i_{\text{lim}}^{\text{red a}}/\text{nA}$	$i_{\text{lim}}^{\text{ox b}}/\text{nA}$	Q_{ges}/C
0	-3.79	0.08	0
1	-3.19	0.39	0.34
2	-2.86	0.68	0.66
3	-2.55	0.92	0.95
4	-2.02	1.03	1.22
5	-2.11	1.32	1.48
6	-1.83	1.52	1.72
7	-1.61	1.65	1.93
8	-1.43	1.83	2.13
9	-1.29	1.97	2.31
10	-1.05	1.94	2.48
15	-0.56	2.56	3.07
20	-0.25	2.80	3.43
30	-0.01	3.06	3.77
40	0.08	3.09	3.93

a) bei -100 mV.

b) bei +500 mV.

4.1.2.4 Monitoring der Elektrolyse von Ferrocen in CH_2Cl_2 Die Elektrolyse von Ferrocen stellt ein Beispiel für ein Monitoring-Experiment in einem organischen Lösungsmittel dar. Ferrocen (Fc) wurde bei $T = +20^\circ\text{C}$ in $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / 0.1\text{ M (n-Bu)}_4\text{NPF}_6$ bei $+174\text{ mV vs. Fc}$ zum Ferriciniumkation (Fc^+) elektrolysiert. In bestimmten Zeitabständen wurde die Elektrolyse unterbrochen und es wurden Cyclovoltammogramme ($v = 20\text{ mV/s}$) mit einer Mikroelektrode aufgenommen. Im Vergleich zu den Experimenten mit Ferro- und Ferricyanid sind die Grenzströme besser definiert (Abb. 14). Beim Stromanstieg bzw. Abfall ist eine Aufspaltung von Hin- und Rückscan und

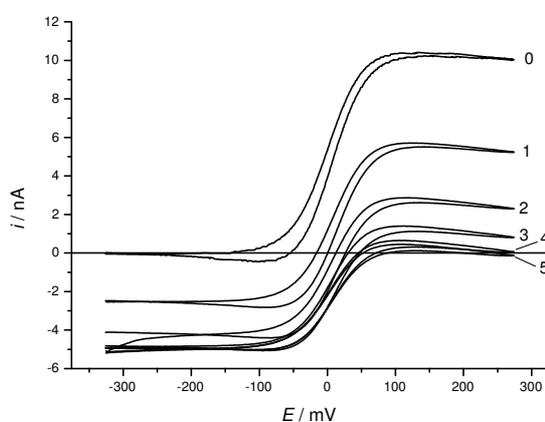


Abbildung 14: Cyclovoltammogramme ($v = 20\text{ mV/s}$) im Verlauf der Elektrolyse von Ferrocen ($c^0 = 1.1 \cdot 10^{-3}\text{ mol/l}$) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / 0.1\text{ M (n-Bu)}_4\text{NPF}_6$ bei $+174\text{ mV}$. Die Zahlen an den Kurven geben die Dauer der Elektrolyse in min an.

die Tendenz zur Peakbildung im Rückscan zu beobachten. Unter den vorgegebenen Bedingungen wird offenbar der Übergangsbereich zwischen sphärischer und planarer Diffusion erreicht. Auf diese Tatsache wird auf Seite 30 eingegangen.

Im Verlauf der Elektrolyse sinkt der Oxidationsgrenzstrom ab und der Reduktionsgrenzstrom nimmt zu. Bereits nach 5 min wird $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}(\text{Fc}) = 0$. Die Elektrolyse verläuft schneller als bei den Experimenten mit Ferro-/Ferricyanid. Auffällig ist, dass der Betrag des Reduktionsgrenzstroms bei allen Voltammogrammen kleiner ist als der des Oxidationsgrenzstroms. Die Differenz Δi_{lim} sinkt im Verlauf des Experiments und beträgt am Ende weniger als die Hälfte des Anfangswerts (Tabelle 5).

Diese Beobachtung kann zwei mögliche Ursachen haben: einerseits könnte ein Unterschied in den Diffusionskoeffizienten von Fc und Fc^+ (zu denen die Grenzströme proportional sind, vgl. Gl. 3) bestehen, andererseits könnte ein Teil von Fc^+ Folgereak-

Tabelle 5: Verfolgung der Elektrolyse von Ferrocen bei $E = +174$ mV.

Elektrolyse- dauer/min	$i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ a /nA	$i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ b /nA	Δi_{lim} /nA	Δi_{lim} / $\Delta i_{\text{lim}}(t = 0)$	Q_{ges}/C
0	10.04	-0.02	10.06	1.00	0
1	5.24	-2.54	7.78	0.77	1.57
2	2.30	-4.11	6.41	0.64	2.63
3	0.82	-4.93	5.75	0.57	3.13
4	0.06	-4.93	4.99	0.50	3.40
5	-0.13	-4.94	4.81	0.48	3.53
6	-0.28	-4.69	4.41	0.44	3.61
7	-0.27	-4.41	4.14	0.41	3.66

a) bei +274 mV.

b) bei -326 mV.

tionen eingehen. Damit würde die Gesamtkonzentration $c_0 = c(\text{Fc}) + c(\text{Fc}^+)$ des Redoxpaares durch Verbrauch von Fc^+ im Verlauf der Elektrolyse sinken. Wenn unterschiedliche Diffusionskoeffizienten von Fc und Fc^+ für den Unterschied von $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}(\text{Fc})$ und $i_{\text{lim}}^{\text{red}}(\text{Fc}^+)$ verantwortlich sind, sollte sich Fc^+ wieder vollständig zu Fc reduzieren lassen. Dieser Oxidations-/Reduktionsvorgang sollte beliebig oft wiederholbar sein, ohne dass sich die Grenzströme der Voltammogramme ändern. Wenn dagegen Fc^+ abreagiert, sollten die Grenzströme mit zunehmender Zahl der Oxidations- und Reduktions-Elektrolysezyklen aufgrund der Verringerung von c^0 immer mehr sinken.

Um die beiden Möglichkeiten zu überprüfen, wurde Ferrocen in CH_2Cl_2 / 0.1 M (n-Bu) $_4$ NPF $_6$ 5 min bei +174 mV vs. Fc oxidiert. Danach wurde das entstandene Fc^+ bei -226 mV wieder 5 min lang reduziert. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Nach jeder Teilelektrolyse wurde ein CV aufgenommen.

Nach der ersten Rückreduktion von Fc^+ zu Fc erreicht $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}(\text{Fc})$ nicht mehr den ursprünglichen Wert, der vor der Elektrolyse beobachtet worden war (Abb. 15). Dies deutet auf eine Reaktion von Fc^+ hin. Nach mehreren Wiederholungen der Elektrolysezyklen sind die Cyclovoltammogramme von Fc bzw. Fc^+ dann jedoch reprodu-

zierbar. Es findet demnach keine weitere Reaktion von Fc^+ mehr statt. Der Betrag von $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}(\text{Fc})$ ist stets höher als $i_{\text{lim}}^{\text{red}}(\text{Fc}^+)$. Die Differenzen der Grenzstrombeträge werden von den unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten von Fc und Fc^+ zumindest mitverursacht.

Der Unterschied zwischen dem ersten Voltammogramm von Fc und den weiteren ist wahrscheinlich auf Restverunreinigungen im Lösungsmittel zurückzuführen. Es können zum Beispiel Spuren von O_2 mit Fc^+ reagieren, weiterhin kann Fc^+ die Elektrodenoberfläche passivieren [36, 80]. Die elektroaktive Fläche der Elektrode wird dadurch kleiner und damit sinkt nach Gleichung 1 auch der Grenzstrom.

Da die weiteren Voltammogramme reproduzierbar sind, wird geschlossen, dass diese Verunreinigungen innerhalb des ersten Elektrolysezyklus beseitigt werden. Die vermuteten Effekte, dass Fc^+ abreagieren kann und dass die Diffusionskoeffizienten von Fc und Fc^+ sich unterscheiden, überlagern sich bei diesem Experiment.

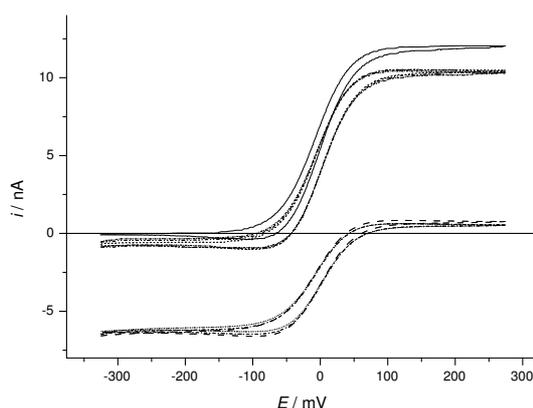


Abbildung 15: Cyclovoltammogramme ($v = 20 \text{ mV/s}$) nach Oxidation von Ferrocen ($c^0 = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / 0.1 \text{ M (n-Bu)}_4\text{NPF}_6$ bei $+174 \text{ mV}$ und Reduktion des entstandenen Ferriciniumions bei -226 mV (mehrere Redoxzyklen) (—) vor Elektrolyse; (---), (- · -), (· · ·) nach 1., 2., 3. Oxidation von Ferrocen; (· · ·), (- · ·), (- · -) nach 1., 2., 3. Reduktion von Ferricinium

Wird davon ausgegangen, dass die elektrolytische Oxidation von Fc und die Rückreduktion von Fc^+ vollständig ablaufen, ist das Verhältnis der Diffusionskoeffizienten $\gamma = D(\text{Fc}^+)/D(\text{Fc})$ gleich dem Verhältnis der Grenzströme $i_{\text{lim}}^{\text{red}}/i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$, da die restlichen Größen in Gleichung 1 gleich sind. Bei dem Experiment mit mehreren Redoxzyklen beträgt $\gamma = 0.63$, wenn das erste, von den anderen abweichende Voltammogramm

vor der Elektrolyse, nicht berücksichtigt wird.

Dies ist konsistent mit den Ergebnissen von SVANHOLM und PARKER, die zeigen, dass sich in Dichlormethan die Diffusionskoeffizienten der oxidierten und reduzierten Form von aromatischen Verbindungen bis zum Faktor 2 unterscheiden können [81]. Generell ergaben die Experimente von SVANHOLM und PARKER, dass die Diffusionskoeffizienten von geladenen Spezies geringer sind als die von ungeladenen Verbindungen. Dies ist auf die verstärkte Assoziation von Lösungsmittelmolekülen bzw. Gegenionen an das geladene Molekül zurückzuführen. Der effektive Moleküldurchmesser wird dadurch erhöht und folglich wird D verringert [81].

Dieser Effekt macht sich bei einem Redoxpaar mit geladener und ungeladener Form (wie bei Ferrocen) stärker bemerkbar, als wenn eine bereits vorhandene Ladung erhöht oder erniedrigt wird, wie im Fall von Ferro- und Ferricyanid. Aus diesem Grund ist $\gamma = D([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-})/([\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-})$ geringer (gemessener Wert aus den Mischungsexperimenten: $\gamma = 1.12$, vgl. Kapitel 4.1.2.2; Literaturwert aus temperaturabhängigen Messungen: $\gamma = 1.14$ [82]).

Für Ferrocen/Ferricinium sind, abhängig von der Messtechnik und dem verwendeten Lösungsmittel, verschiedene γ -Werte in der Literatur publiziert: zwischen 0.8 (mit SECM-Methoden gemessen [76, 83]) und 0.95 (chronoamperometrisch gemessen [84]) in Acetonitril und $\gamma = 0.67$ in 1,2-Dichlorethan [36]. Es wurde jedoch kein γ -Wert für Fc/Fc^+ in Dichlormethan veröffentlicht. SVANHOLM und PARKER haben festgestellt, dass γ allgemein in CH_2Cl_2 niedriger ist als in Acetonitril [81]. Sie erklärten dies über die niedrigere Dielektrizitätskonstante von CH_2Cl_2 ($\epsilon = 9$ [81] bzw. 10.9 bei $+18^\circ\text{C}$ [85]) gegenüber Acetonitril ($\epsilon = 37$ [81]). Dadurch ist die Assoziation des geladenen Moleküls mit Gegenionen in Dichlormethan größer als in Acetonitril [81]. Wird die Dielektrizitätskonstante der Lösungsmittel als Kriterium für einen Vergleich der γ -Werte genommen, so stimmt für das hier diskutierte Beispiel Ferrocen der gemessene Wert von $\gamma = 0.63$ in CH_2Cl_2 aufgrund der vergleichbaren DK-Werte gut mit dem Literaturwert $\gamma = 0.67$ in 1,2-Dichlorethan ($\epsilon = 11.3$ [86]) überein.

Weitere Monitoring-Experimente von Ferrocen bei tieferen Temperaturen sollten detailliertere Informationen über die γ -Werte liefern und bestätigen, dass die Abweichung der Voltammogramme von Fc nach dem ersten Redox-Zyklus auf eine Reaktion von Fc^+ mit Restverunreinigungen zurückzuführen ist. Bei tieferen Temperaturen sollte diese Nebenreaktion langsamer verlaufen. Die Abweichung zwischen den Voltammogrammen vor der Elektrolyse und zwischen den Teilelektrolysen sollte dann kleiner sein als bei $T = +20^\circ\text{C}$.

Abbildung 16 zeigt die Voltammogramme im Verlauf der Elektrolysen von Ferrocen bei -20°C und -40°C .

Die Grenzströme ändern sich im Vergleich zu dem Experiment bei $+20^\circ\text{C}$ in ver-

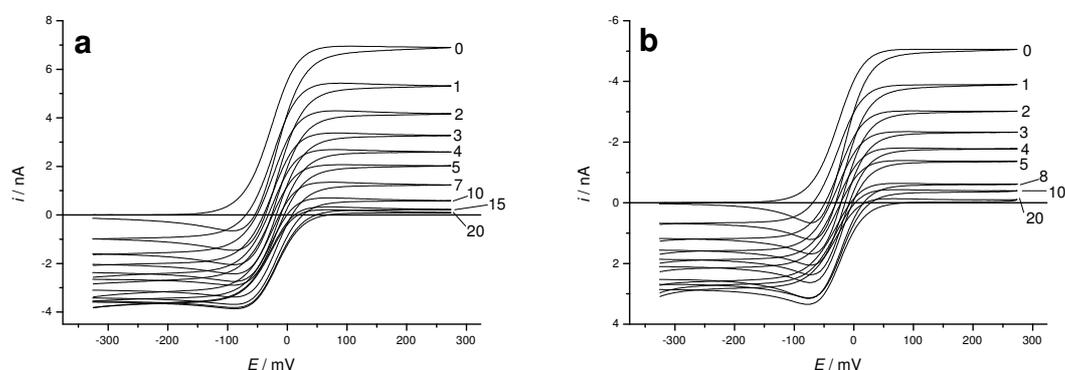


Abbildung 16: Cyclovoltammogramme ($v = 20\text{ mV/s}$) im Verlauf der Elektrolyse von Ferrocen in $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / 0.1\text{ M (n-Bu)}_4\text{NPF}_6$ bei $+174\text{ mV}$. a) $T = -20\text{ °C}$, ($c^0 = 1.2 \cdot 10^{-3}\text{ mol/l}$); b) $T = -40\text{ °C}$, ($c^0 = 1.1 \cdot 10^{-3}\text{ mol/l}$). Die Zahlen an den Kurven geben die Dauer der Elektrolyse in min an.

gleichbaren Zeitabschnitten langsamer. Der Endpunkt der Elektrolyse ist erst nach etwa 20 min erreicht. Dies ist auf die höhere Viskosität des Lösungsmittels bei tiefen Temperaturen zurückzuführen. Dadurch ist trotz kontinuierlichem Rühren der Lösung der Transport von Ferrocen zur Elektrode langsamer. Bei tieferen Temperaturen wird auch die Elektronentransferreaktion langsamer [87], dieser Effekt ist allerdings gering [1]. Die Grenzströme werden bei vergleichbaren Konzentrationen kleiner, je tiefer die Temperatur wird (Tabellen 7,8). Diese Beobachtung wird wieder durch den kleineren Diffusionskoeffizienten, bedingt durch die höhere Viskosität erklärt.

Insbesondere in den Rückscans bilden sich in den Voltammogrammen Peaks aus. Diese werden mit tieferen Temperaturen zunehmend ausgeprägter (Abb. 14,16). Bei $+20\text{ °C}$ wurden bei $v = 20\text{ mV/s}$ noch sigmoidale Kurven erhalten. Bei den gegebenen Bedingungen findet in diesem Temperaturbereich der Übergang zwischen sphärischer und planarer Diffusion statt. Als quantitatives Maß für diesen Übergang kann die Sphärizität σ herangezogen werden (Gleichung 4) [64].

$$\sigma = \sqrt{\frac{RT}{nFv} \cdot \frac{D}{r_0^2}} \quad (4)$$

Bei $\sigma < 1$ werden eher peakförmige Kurven erhalten, bei $\sigma > 1$ eher sigmoidale Voltammogramme.

Da $\sigma \propto T^{1/2}$ wird die Sphärizität mit T kleiner und die Tendenz zur Peakbildung ist

bei tieferen Temperaturen höher. Der Effekt, dass sich im Fall von Ferrocen die Peaks vor allem im Rückscan ausbilden ist auf den niedrigeren Diffusionskoeffizienten von Fc^+ gegenüber Fc zurückzuführen, denn auch mit kleinerem D sinkt σ (vgl. Gl. 4). Die Diffusionskoeffizienten von Ferrocen und Ferricinium wurden bei den betrachteten Temperaturen aus den Grenzströmen der Monitoring-Experimente bestimmt (Tabelle 6). Die daraus errechneten σ -Werte von Fc und Fc^+ (Gl. 4) liegen unter diesen Bedingungen größenordnungsmäßig in der Nähe von 1 und damit am Übergang zwischen planarer und sphärischer Diffusion. Mit tieferen Temperaturen sinken die σ -Werte. Aufgrund des kleineren Diffusionskoeffizienten hat Fc^+ einen niedrigeren Sphärizitätswert als Fc . Die errechneten Werte sind also im Einklang mit den beobachteten Kurvenformen. Sie sind über $D(\text{Fc}^+)$ mit einem Fehler durch die teilweise Abreaktion von Fc^+ behaftet, welcher aber bei dieser Betrachtung vernachlässigt werden kann.

Tabelle 6: Diffusionskoeffizienten D und Sphärizitäten σ für den Transport von Ferrocen und Ferriciniumion unter den gegebenen Messbedingungen bei verschiedenen Temperaturen.

$T/^\circ\text{C}$	$D(\text{Fc})/10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$	σ_{Fc}	$D(\text{Fc}^+)/10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$	σ_{Fc^+}
+20	1.88	3.91	0.91	2.71
-20	1.17	2.88	0.62	2.09
-40	0.95	2.47	0.54	1.87

Werden die Werte von Δi_{lim} auf $\Delta i_{\text{lim}}(t=0)$ normiert, ist dieser Quotient am Ende der Elektrolyse bei tiefen Temperaturen größer als bei höheren (Tabellen 7, 8). Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Abreaktion des Ferriciniumkations bei niedrigeren Temperaturen möglicherweise langsamer verläuft.

Tabelle 7: Verfolgung der Elektrolyse ($E = +174$ mV) von Ferrocen bei $T = -20^\circ\text{C}$.

Elektrolyse- dauer/min	$i_{\text{lim}}^{\text{red a}}$ /nA	$i_{\text{lim}}^{\text{ox b}}$ /nA	Δi_{lim} /nA	Δi_{lim} / $\Delta i_{\text{lim}}(t = 0)$	Q_{ges}/C
0	6.90	-0.14	7.04	1.00	0.00
1	5.31	-0.99	6.30	0.89	0.87
2	4.17	-1.64	5.81	0.83	1.49
3	3.27	-2.04	5.31	0.75	1.95
4	2.59	-2.38	4.97	0.71	2.33
5	2.02	-2.65	4.67	0.66	2.64
6	1.60	-2.90	4.50	0.64	2.90
7	1.23	-3.10	4.33	0.62	3.12
8	0.94	-3.25	4.19	0.60	3.29
9	0.74	-3.35	4.09	0.58	3.42
10	0.59	-3.42	4.01	0.57	3.52
11	0.46	-3.47	3.93	0.56	3.61
12	0.39	-3.52	3.91	0.56	3.68
13	0.31	-3.53	3.84	0.55	3.73
14	0.26	-3.55	3.81	0.54	3.78
15	0.22	-3.55	3.77	0.54	3.82
20	0.10	-3.59	3.69	0.52	3.93

Tabelle 8: Verfolgung der Elektrolyse ($E = +174$ mV) von Ferrocen bei $T = -40^\circ\text{C}$.

Elektrolyse- dauer/min	$i_{\text{lim}}^{\text{red a}}$ /nA	$i_{\text{lim}}^{\text{ox b}}$ /nA	Δi_{lim} /nA	Δi_{lim} / $\Delta i_{\text{lim}}(t = 0)$	Q_{ges}/C
0	5.05	0	5.05	1.00	0
1	3.90	-0.68	4.58	0.91	0.85
2	3.01	-1.18	4.19	0.83	1.52
3	2.33	-1.56	3.89	0.77	2.03
4	1.77	-1.86	3.63	0.72	2.42
5	1.36	-2.10	3.46	0.69	2.72
6	1.04	-2.28	3.32	0.66	2.96
8	0.61	-2.52	3.13	0.62	3.27
10	0.40	-2.69	3.09	0.61	3.46
15	0.13	-2.81	2.94	0.58	3.66
20	0.10	-2.86	2.96	0.59	3.74

a) bei +274 mV.

b) bei -326 mV.

Zur Überprüfung wurde bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Elektrolyse mit mehreren Oxidations-/Reduktionszyklen durchgeführt. Wie beim entsprechenden Experiment bei $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ist der Oxidationsgrenzstrom nach dem ersten Zyklus niedriger als vor der Elektrolyse. Bei den weiteren Voltammogrammen wird $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ während der Dauer des Experiments immer kleiner (Abb. 17). Die Reaktion von Fc^+ trat demnach auch bei diesem Expe-

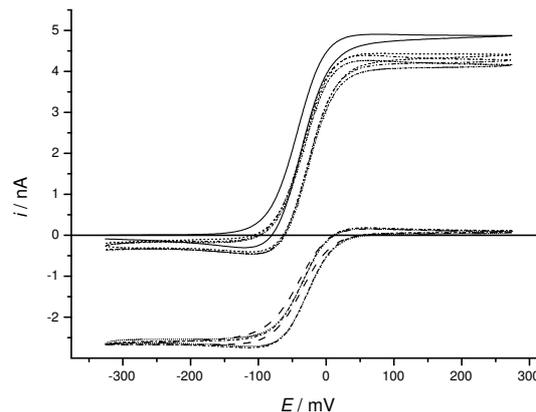


Abbildung 17: Cyclovoltammogramme ($v = 20\text{ mV/s}$) nach Oxidation ($T = -40\text{ }^{\circ}\text{C}$) von Ferrocen ($c^0 = 1.3 \cdot 10^{-3}\text{ mol/l}$) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / 0.1\text{ M (n-Bu)}_4\text{NPF}_6$ bei $+174\text{ mV}$ und Reduktion des entstandenen Ferriciniumions bei 0 mV (mehrere Zyklen) (—) vor Elektrolyse; (---), (---), (···) nach 1.,2.,3. Oxidation von Ferrocen; (···), (-··), (-··) nach 1.,2.,3. Reduktion von Ferricinium.

riment auf. Da die Grenzströme von Fc nach dem zweiten und dritten Redoxzyklus noch immer sinken, muss während diesen Redoxzyklen noch Fc^+ reagiert haben. Die Reaktion von Fc^+ verläuft bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ also tatsächlich langsamer als bei $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bei $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ war die Reaktion von Fc^+ bereits nach dem ersten Zyklus beendet (vgl. Seite 28).

Die i/Q -Plots der Fc -Elektrolysen sind linear (Abb. 18). Der Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der x -Achse weicht nur wenig von den erwarteten Werten aus den eingesetzten Stoffmengen ab (Tabelle 9).

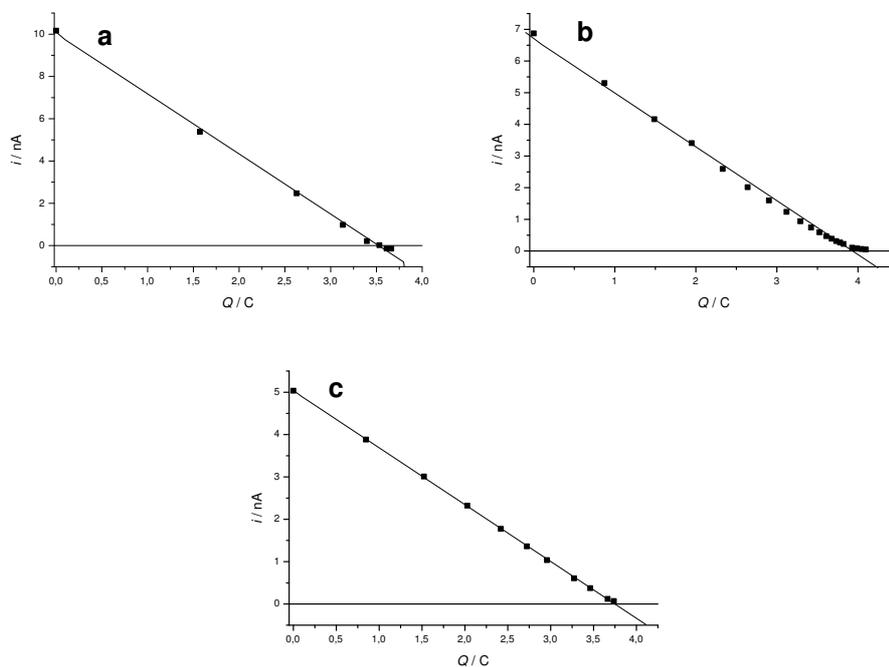


Abbildung 18: Oxidationsgrenzströme von Ferrocen als Funktion der geflossenen Gesamtladung. (a) $T = +20\text{ °C}$, Regressionsgerade $i = -2.84Q + 10.02$; (b) $T = -20\text{ °C}$, Regressionsgerade $i = -1.70Q + 6.69$; (c) $T = -40\text{ °C}$, Regressionsgerade $i = -1.34Q + 5.03$.

Tabelle 9: Theoretische und aus Regressionsgerade bestimmte Ladung für die Elektrolysen von Ferrocen bei verschiedenen Temperaturen.

$T/\text{°C}$	$Q_{\text{th}}^{\text{a}}/\text{C}$	$Q_{\text{reg}}^{\text{b}}/\text{C}$	Abweichung
+20	3.68	3.52	+4.1 %
-20	3.89	3.93	-1.2 %
-40	3.79	3.75	+1.0 %

a) aus eingesetzter Stoffmenge

b) aus linearer Regression

4.1.2.5 Monitoring der Elektrolyse von N,N,N',N'-Tetramethyl-p-phenylendiamin in Acetonitril Als Beispiel für die Elektrolyse einer organischen Verbindung wurde die Oxidation von N,N,N',N'-Tetramethyl-p-phenylendiamin (TMPDA) in Acetonitril verfolgt. Das Radikalkation von TMPDA (Wursters Blau) ist sowohl im kristallinen Zustand [88] als auch in wässrigen [89] und nichtwässrigen [90] Systemen stabil. Die Methylgruppen an den Stickstoffatomen verhindern weitgehend die Polymerisation, wie sie bei anderen aromatischen Phenylendiaminen auftreten kann [89].

TMPDA (ermitteltes Halbstufenpotential $E_{1/2} = -273$ mV vs. Fc) wurde in Acetonitril bei -93 mV vs. Fc oxidiert. Die Lösung verfärbt sich nach Anlegen des Potentials von farblos nach tiefblau.

Die Elektrolyse wurde mit Steady-State-Voltammetrie verfolgt. Zur Überprüfung des Einflusses der Vorschubgeschwindigkeit auf die Ströme wurden die Voltammogramme neben $v = 20$ mV/s zusätzlich mit $v = 1$ mV/s aufgenommen (vgl. Seite 40).

Die Kurven werden wie bei den Experimenten mit Ferro-/Ferricyanid und Ferrocen entlang der i -Achse zu negativeren Werten verschoben (Abb. 19). Nach 10 min

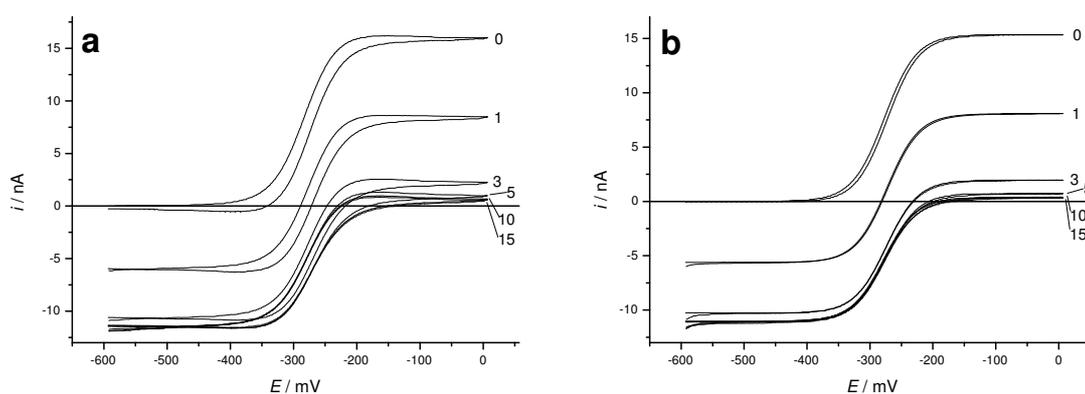


Abbildung 19: Cyclovoltammogramme ($v = 20$ mV/s) im Verlauf der Elektrolyse von TMPDA ($c^0 = 1.2 \cdot 10^{-3}$ mol/l) in $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1$ M $(n\text{-Bu})_4\text{NPF}_6$ bei -93 mV. a) $v = 20$ mV/s, grundstromkorrigiert b) $v = 1$ mV/s. Die Zahlen an den Kurven geben die Dauer der Elektrolyse an.

ist der Grenzstrom auf den Hintergrundwert abgesunken, nach einem zusätzlichen Elektrolyseintervall von 5 min bleibt das CV unverändert. Wie bei der Ferrocenoxidation (Abschnitt 4.1.2.4) wird in diesem Fall Δi_{lim} im Verlauf der Elektrolyse kleiner.

Demnach liegen auch hier eine Reaktion des Produkts und/oder unterschiedliche Diffusionskoeffizienten von Edukt und Produkt vor.

Zur Bestimmung der Stabilität des Radikalkations wurden mehrere Oxidations-/Reduktions-Elektrolysezyklen durchgeführt. Dazu wurde TMPDA 10 min bei -93 mV vs. Fc oxidiert. Die Produktlösung wurde anschließend bei -493 mV wieder reduziert, wobei die Lösung wieder farblos wie vor Beginn des Experiments wurde. Im Gegensatz zum analogen Experiment mit Ferrocen werden die Grenzströme im Verlauf des Experiments von Zyklus zu Zyklus kontinuierlich kleiner (Abb. 20 und Tabelle 10).

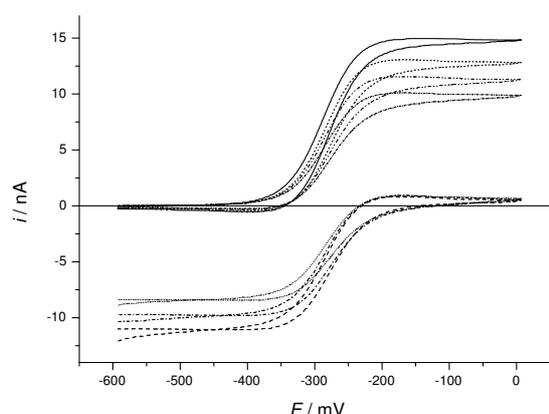


Abbildung 20: Cyclovoltammogramme ($v = 20$ mV/s) nach Oxidation von TMPDA ($c^0 = 1.2 \cdot 10^{-3}$ mol/l) in $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1$ M $(n\text{-Bu})_4\text{NPF}_6$ bei -93 mV und Reduktion des entstandenen $\text{TMPDA}^{\bullet+}$ bei -493 mV (mehrere Zyklen) (—) vor Elektrolyse; (---), (- · -), (· · ·) nach 1., 2., 3. Oxidation von TMPDA; (· · ·), (- · ·), (- · -) nach 1., 2., 3. Reduktion von $\text{TMPDA}^{\bullet+}$.

Die Gesamtkonzentration sinkt demnach im Lauf der Zeit. Daraus wird geschlossen, dass das Radikalkation von TMPDA unter diesen Bedingungen irreversible Reaktionen eingeht. Dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen aus der Literatur, in der $\text{TMPDA}^{\bullet+}$ als stabil beschrieben wird.

Eine interessante Beobachtung ergibt sich, wenn eine Lösung des Radikalkations mehrere Stunden stehen gelassen wird. Wird nach 21 Stunden ein CV aufgenommen ist die Kurve ähnlich wie nach elektrolytischer Reduktion wieder in Richtung positiver Stromwerte verschoben (Abb. 21). Die Lösung wurde erneut elektrolysiert und weitere 22 h stehen gelassen, dabei kann die Verschiebung erneut beobachtet

Tabelle 10: Grenzströme nach mehrfacher elektrolytischer Oxidation und Reduktion von TMPDA.

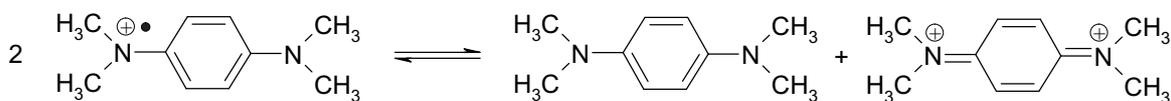
	$i_{\text{lim}}^{\text{ox a}}/\text{nA}$	$i_{\text{lim}}^{\text{red b}}/\text{nA}$	$\Delta i_{\text{lim}}/\text{nA}$
TMPDA	14.83	0	14.83
TMPDA \bullet^+ nach 1. Ox.	0.51	-11.02	11.53
TMPDA nach 1. Red.	12.79	0	12.79
TMPDA \bullet^+ nach 2. Ox.	0.57	-9.71	10.28
TMPDA nach 2. Red.	11.30	0	11.30
TMPDA \bullet^+ nach 3. Ox.	0.66	-8.41	9.07
TMPDA nach 3. Red.	9.86	0	9.86

a) bei +7 mV.

b) bei -593 mV.

werden. TMPDA wird also beim Stehen wieder zurückgebildet. Die Differenz der Grenzströme Δi_{lim} ist nach dem Stehenlassen kleiner als direkt nach der Elektrolyse (Tabelle 11). Wurde TMPDA \bullet^+ dagegen elektrolytisch zu TMPDA reduziert, stieg Δi_{lim} nach der Elektrolyse an (vgl. Tabelle 10).

Der Effekt, dass die Cyclovoltammogramme beim Stehenlassen von TMPDA \bullet^+ zu positiveren Stromwerten verschoben werden, kann auf ein Disproportionierungsgleichgewicht von TMPDA \bullet^+ mit TMPDA und dem entsprechenden Diiminiumion [89] zurückgeführt werden (Schema 2). Aus den Radikalkationen kann sich da-

Schema 2: Disproportionierung von TMPDA \bullet^+

her im Lauf der Zeit die Ausgangsverbindung zurückbilden. Aus zwei Molekülen TMPDA \bullet^+ bildet sich nur ein Molekül TMPDA. Während dem Stehenlassen sinkt daher die Gesamtkonzentration. Die Disproportionierungsreaktion wirkt sich in der

längeren Zeitskala des Stehenlassens von $\text{TMPDA}^{\bullet+}$ stärker aus als bei der sofortigen elektrolytischen Reduktion. Aus diesem Grund steigt die Differenz der Grenzströme beim Stehenlassen im Gegensatz zur elektrolytischen Reduktion nicht mehr an. Dieses Disproportionierungsgleichgewicht ist auch verantwortlich dafür, dass beim Monitoring der Elektrolyse $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ nicht 0 mA wird, da immer eine bestimmte Menge an TMPDA aus $\text{TMPDA}^{\bullet+}$ in der Zeitskala des Experiments zurückgebildet wird.

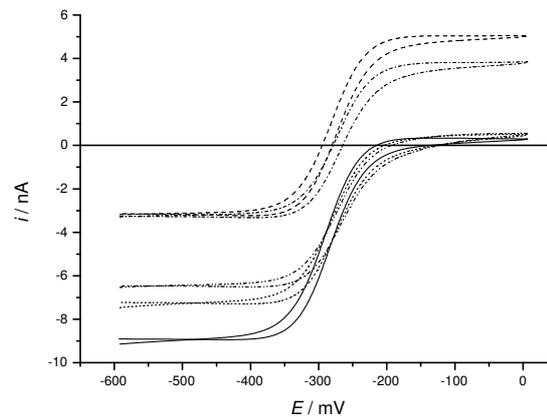


Abbildung 21: Voltammogramme ($v = 20 \text{ mV/s}$) von $\text{TMPDA}^{\bullet+}$ nach mehrfachem Stehenlassen und Reoxidation. (—) $\text{TMPDA}^{\bullet+}$, ($- - -$) nach 21 h Stehenlassen, ($\cdot \cdot \cdot$) Reoxidation zu $\text{TMPDA}^{\bullet+}$, ($- \cdot -$) weitere 22 h Stehenlassen, ($- \cdot \cdot$) erneute Reoxidation.

Aus den grundstromkorrigierten Grenzströmen des Monitoring-Experiments bei $v = 20 \text{ mV/s}$ (Tabelle 12) ergeben sich mit Gleichung 1 die Werte von $D = 2.76 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ für den Diffusionskoeffizienten von TMPDA und $D = 1.96 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ für $\text{TMDPA}^{\bullet+}$. Letzterer Wert ist allerdings mit einem Fehler durch die Abreaktion von $\text{TMDPA}^{\bullet+}$ behaftet.

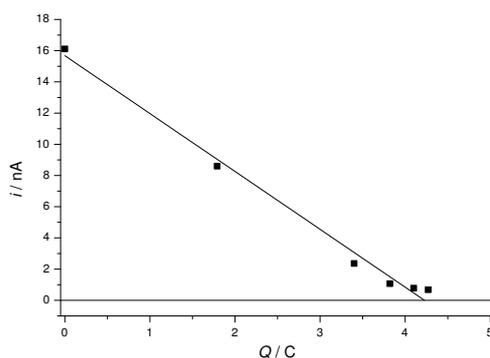
Die Punkte des i/Q -Plots erreichen auch bei hohen Q -Werten nicht die Nulllinie der Stromachse (Abb. 22). Dies liegt an dem Disproportionierungsgleichgewicht von $\text{TMPDA}^{\bullet+}$, wodurch TMDPA zurückgebildet wird. Aus dem Schnittpunkt der Regressionsgerade ergibt sich ein Wert von $Q = 4.22 \text{ C}$, welcher um 5.8 % höher als der theoretische Wert von 3.99 C liegt. Dieser zu hohe Ladungswert kann durch die erneute Oxidation von zurückgebildetem TMPDA erklärt werden. Da die Regressionsgerade aus allen Messpunkten berechnet wurde, beeinflussen auch die Punkte mit den Strömen von zurückgebildetem TMPDA den Ladungswert.

Tabelle 11: Grenzströme der Voltammogramme von $\text{TMPDA}^{\bullet+}$ nach mehrfachem Stehenlassen und Reoxidation.

	$i_{\text{lim}}^{\text{ox a}}/\text{nA}$	$i_{\text{lim}}^{\text{red b}}/\text{nA}$	$\Delta i_{\text{lim}}/\text{nA}$	Q_{ges}/C
TMPDA $^{\bullet+}$	0.29	-8.90	9.29	
nach 22h	5.06	-3.17	8.23	
Reox.	0.49	-7.23	7.72	1.40
nach 21h	3.83	-3.28	7.11	
Reox.	0.55	-6.46	7.01	1.90

a) bei +7 mV.

b) bei -593 mV.

Abbildung 22: Oxidationsgrenzströme von TMPDA als Funktion der geflossenen Gesamtladung. Regressionsgerade $i = -3.71Q + 15.68$.

Ein Vergleich der Experimente von Ferrocen und TMPDA zeigt, dass die Radikalkation von Ferrocen stabiler ist als die von TMPDA. $\text{TMPDA}^{\bullet+}$ disproportioniert zu TMPDA und TMPDA^{2+} . Dadurch kann beim Monitoring der Elektrolyse von TMPDA der Grenzstrom $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ im Gegensatz zu Ferrocen nicht den Wert von 0 A erreichen. Aus $\text{TMPDA}^{\bullet+}$ bildet sich immer eine gewisse Menge an TMPDA zurück. Fc^+ kann

zwar mit restlichen Verunreinigungen im Lösungsmittel reagieren, liegt aber dann stabil vor und kann vollständig zu Fc rückreduziert werden.

Bei den bisherigen Experimenten mit Ferro-/Ferricyanid, Ferrocen und TMPDA wurden die Voltammogramme mit $v = 20 \text{ mV/s}$ aufgenommen. Dabei war eine geringe Aufspaltung der Kurven von Hin- und Rückscan zu beobachten. Dieser Effekt sollte mit niedrigeren Vorschubgeschwindigkeiten verschwinden.

Es wurden daher zusätzlich Voltammogramme bei $v = 1 \text{ mV/s}$ aufgenommen (Abb. 19b). Damit wurde geprüft, ob eine geringere Vorschubgeschwindigkeit deutliche Abweichungen der Grenzstromwerte im Vergleich zu den Cyclovoltammogrammen mit $v = 20 \text{ mV/s}$ verursacht. Ist dies nicht der Fall, so ist die Vorschubgeschwindigkeit von 20 mV/s unter diesen Bedingungen ausreichend niedrig, um relevante Fehler bei der quantitativen Auswertung bzw. Beurteilung des Endpunkts der Elektrolyse zu vermeiden.

Bei $v = 1 \text{ mV/s}$ sind Hin- und Rückscan der Voltammogramme deckungsgleich (Abb. 19b). Die Kurven zeigen ideales Steady-State-Verhalten.

Die Grenzströme wurden für beide Vorschubgeschwindigkeiten bestimmt. Zusätzlich wurden bei $v = 20 \text{ mV/s}$ die nicht grundstromkorrigierten Kurven ausgewertet. Die Werte unterscheiden sich in allen Fällen nicht wesentlich (Tabellen 12, Abb. 23). Eine Vorschubgeschwindigkeit von 20 mV/s ist demnach ausreichend klein, um

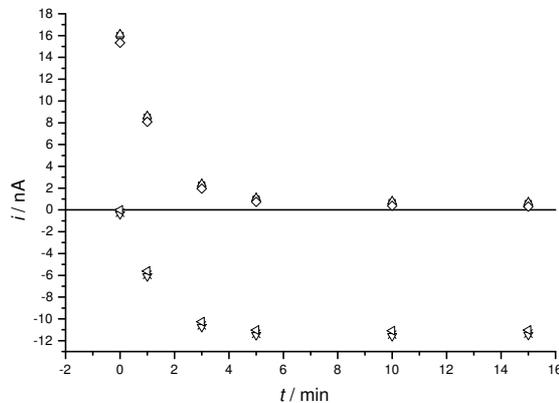


Abbildung 23: Grenzströme bei verschiedenen Zeiten der Elektrolyse. (\square) $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$, (\times) $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ $v = 20 \text{ mV/s}$, grundstromkorrigiert. (\triangle) $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$, (∇) $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ $v = 20 \text{ mV/s}$, nicht grundstromkorrigiert. (\diamond) $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$, (\blacktriangleleft) $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ $v = 1 \text{ mV/s}$.

Fehler bei der Bestimmung der Steady-State-Ströme zu vermeiden und dennoch den

Zeitvorteil der höheren Vorschubgeschwindigkeiten zu nutzen. Zum Vergleich: die Dauer einer CV-Aufnahme bei $v = 20 \text{ mV/s}$ beträgt 1 min, bei $v = 1 \text{ mV/s}$ dagegen 20 min. Trotz geringer Abweichungen der Grenzströme im Vergleich zu den Voltammogrammen mit $v = 1 \text{ mV/s}$, kann also an einer Mikroelektrode mit $d = 25 \text{ }\mu\text{m}$ Steady-State-Voltammetrie bei $v = 20 \text{ mV/s}$ durchgeführt werden.

Tabelle 12: Monitoring der Elektrolyse von TMPDA.

$v = 20 \text{ mV/s}$, grundstromkorrigiert					
Elektrolyse- dauer/min	$i_{\text{lim}}^{\text{red a}}$ /nA	$i_{\text{lim}}^{\text{ox b}}$ /nA	Δi_{lim} /nA	Δi_{lim} / $\Delta i_{\text{lim}}(t = 0)$	Q_{ges}/C
0	16.00	-0.26	16.26	1	0
1	8.49	-5.95	14.44	0.89	1.79
3	2.25	-10.61	12.86	0.79	3.40
5	0.97	-11.37	12.34	0.76	3.82
10	0.67	-11.44	12.11	0.74	4.10
15	0.57	-11.35	11.92	0.73	4.27

$v = 20 \text{ mV/s}$, nicht grundstromkorrigiert				
Elektrolyse- dauer/min	$i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ /nA	$i_{\text{lim}}^{\text{ox b}}$ /nA	Δi_{lim} /nA	Δi_{lim} / $\Delta i_{\text{lim}}(t = 0)$
0	16.11	-0.38	16.49	1
1	8.60	-6.08	14.68	0.89
3	2.36	-10.73	13.09	0.79
5	1.07	-11.49	12.56	0.76
10	0.78	-11.57	12.35	0.75
15	0.68	-11.47	12.15	0.74

$v = 1 \text{ mV/s}$, nicht grundstromkorrigiert				
Elektrolyse- dauer/min	$i_{\text{lim}}^{\text{red a}}$ /nA	$i_{\text{lim}}^{\text{ox b}}$ /nA	Δi_{lim} /nA	Δi_{lim} / $\Delta i_{\text{lim}}(t = 0)$
0	15.34	-0.02	15.36	1
1	8.09	-5.61	13.70	0.89
3	1.96	-10.26	12.22	0.80
5	0.73	-11.04	11.77	0.77
10	0.38	-11.09	11.47	0.75
15	0.31	-11.04	11.35	0.74

a) bei +7 mV.

b) bei -593 mV.

4.1.2.6 Monitoring der Elektrolyse von p-Phenylendiamin in Acetonitril Das Radikalkation von p-Phenylendiamin (PDA) sollte im Vergleich zu $\text{TMPDA}^{\bullet+}$ weniger stabil sein [89]. Eine Lösung von PDA in Acetonitril wurde mehrfach bei +107 mV vs. Fc oxidiert und bei -293 mV vs. Fc reduziert. Bei $v = 20 \text{ mV/s}$ war der Hin- und Rückscan der Cyclovoltammogramme stark aufgespalten, weshalb zur besseren Bestimmung der Ströme Voltammogramme bei 1 mV/s aufgenommen wurden. Nach 10 min Elektrolyse ist $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ nahezu 0 (Abb. 24).

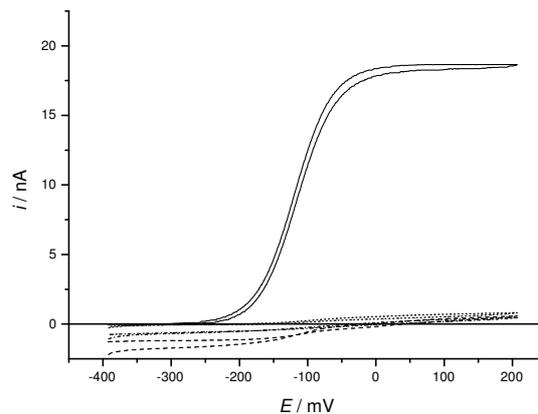


Abbildung 24: Cyclovoltammogramme ($v = 1 \text{ mV/s}$) nach Oxidation von PDA ($c^0 = 1.4 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$) in $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1 \text{ M (n-Bu)}_4\text{NPF}_6$ bei +107 mV und Reduktion des entstandenen $\text{PDA}^{\bullet+}$ bei -293 mV (mehrere Zyklen) (—) vor Elektrolyse; (— —), (- · -) nach 1. und 2. Oxidation von PDA; (· · ·) nach Reduktion von $\text{PDA}^{\bullet+}$ zwischen 1. und 2. Oxidation.

Die Werte für $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ sind allerdings deutlich kleiner als bei allen anderen Experimenten zuvor. Wird die Lösung dann reduziert, bleibt $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ klein und ist kaum höher als direkt nach der Oxidation. Nach einer weiteren Oxidation sinken $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ und $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ erneut. $\text{PDA}^{\bullet+}$ ist demnach, wie aus seiner Reaktivität zu erwarten, deutlich weniger stabil als $\text{TMPDA}^{\bullet+}$.

Elektrolysen können also durch Aufnahme von Steady-State-Voltammogrammen an Mikroelektroden nach bestimmten Zeiten im Verlauf der Elektrolyse verfolgt werden (Monitoring). Die Konzentrationsabnahme des Edukts korreliert dabei mit dessen Grenzstrom. Bei einfacheren Systemen ist der Endpunkt der Elektrolyse erreicht, wenn $i_{\text{lim}}^{\text{ox}} = 0$ wird oder sich nach einem weiteren Elektrolyseintervall nicht mehr ändert. Sind die Produkte im betrachteten Potentialfenster elektroaktiv, wie bei den

bisher betrachteten Beispielen, so kann deren Konzentrationsverlauf ebenfalls verfolgt werden. Eventuell könnte bei komplizierteren Reaktionen auch der Konzentrationsverlauf von elektroaktiven Zwischenprodukten beobachtet werden.

4.1.3 Monitoring von miniaturisierten Elektrolysen mit Steady-State-Voltammetrie

Wie in Abschnitt 4.1.2 gezeigt, lässt sich mittels Steady-State-Voltammetrie der Verlauf einer Elektrolyse sehr gut verfolgen. Daher wurde diese Monitoring-Methode bei der Miniaturisierung der Elektrodenanordnung eingesetzt, um die „Qualität“ der Elektrolysen zu überprüfen.

Zur Durchführung von Elektrolysen in den Vertiefungen von gewöhnlichen 96-Well-Mikrotiterplatten soll das bereits für analytische Zwecke etablierte Combi-SECM [54, 91] so modifiziert werden, dass Elektrolysen und Elektroanalytik synchron oder sequentiell in einem Well durchgeführt werden können (s. Einleitung). Da bisher für eine Elektrodenanordnung für Elektrosynthesen in Mikrotiterplatten keine Erfahrungen vorliegen, wurde zunächst von den bisherigen miniaturisierten Elektroden der Arbeitsgruppe SCHUHMANN für analytische Zwecke ausgegangen. Die in den herkömmlichen Elektrolysezellen verwendete Vierelektrodenanordnung wurde dabei im miniaturisierten Format wie folgt realisiert: die CV-Arbeitselektrode war eine Platin-Scheibenelektrode ($d = 25 \mu\text{m}$), wie sie auch bei den Experimenten in der konventionellen Elektrolysezelle eingesetzt wurde. Als Pseudoreferenzelektrode diente ein in einer Glaskapillare eingebetteter Silberdraht, der am hervorstehenden Ende mit einer Silberchloridschicht überzogen war. Für die Elektrolysen, bei denen eine möglichst große Fläche für die Arbeits- und Gegenelektrode nötig ist, wurden Platindrähte ($d = 1 \text{ mm}$) verwendet, die auf einer Länge von etwa 1 cm flach gepresst wurden, so dass eine Fläche von etwa $10 \times 3 \text{ mm}$ entstand. Diese Fläche wurde danach noch mit feinem Schleifpapier geglättet und blank poliert. Diese vier Elektroden wurden mit einem gegen Lösungsmittel inerten Band aus Teflon zu einem Bündel zusammengefügt und in einem Well der Mikrotiterplatte platziert.

Zunächst wurde mit dieser Anordnung eine Lösung von TMDPA in Acetonitril elektrolysiert. Das Elektrodenbündel blieb dabei unbewegt im Well. Beim Monitoring mit Steady-State-Voltammetrie sinkt $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ im Verlauf der Elektrolyse (Abb. 25). Die Farbe der Lösung änderte sich dabei von farblos zu tiefblau. Auffällig ist, dass $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ nicht in demselben Maß ansteigt, wie es bei den Elektrolysen von TMDPA in der konventionellen Elektrolysezelle der Fall war (vgl. Kap. 4.1.1). Es wird vermutet, dass durch die räumliche Nähe der Gegenelektrode $\text{TMPDA}^{\bullet+}$ im elektrischen Feld zu dieser wandert und dort wieder reduziert wird. Dieser Effekt sollte nicht auftreten, wenn Anoden- und Kathodenraum räumlich voneinander abgetrennt sind.

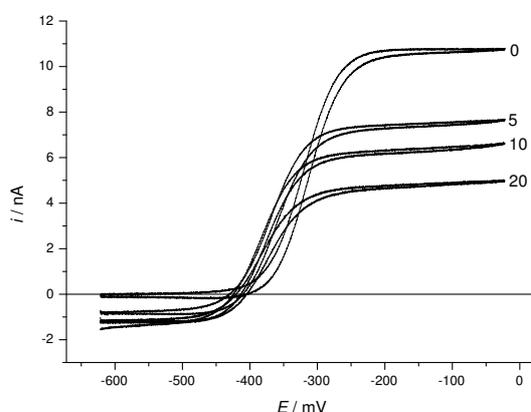


Abbildung 25: Cyclovoltammogramme ($v = 20 \text{ mV/s}$) im Verlauf der Elektrolyse von TMP-DA ($c^0 = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$) in $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1 \text{ M (n-Bu)}_4\text{NPF}_6$ bei -122 mV vs. Fc . Reaktionsvolumen $v = 0.25 \text{ ml}$.

Zur Bestätigung dieser Hypothese wurden zwei Lösungen von TMDPA in CH_3CN elektrolysiert. Dabei wurde im ersten Fall die bisherige Vier-Elektroden-Anordnung verwendet und im zweiten Experiment die Gegenelektrode durch eine Glasfritte vom Anodenraum abgetrennt. Die Reaktionen wurden aufgrund des Platzbedarfs der Glasfritte in Gefäßen mit 7 ml Elektrolytvolumen durchgeführt.

Bei separierter Arbeits- und Gegenelektrode nehmen die Grenzströme von TMDPA schneller ab als bei der Anordnung mit nicht abgetrennter Gegenelektrode (Abb. 26). Ohne Separierung von Arbeits- und Gegenelektrode beträgt der Wert $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ nach 30 min noch 87% seines Anfangswerts. Der Reduktionsgrenzstrom $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ steigt, wie bei dem Experiment im Well mit ungerührter Lösung, kaum an. Bei Abtrennung von Kathoden- und Anodenraum wird ein schnelleres Absinken von $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ mit gleichzeitigem Anstieg von $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$, ähnlich den Experimenten in konventionellen Elektrolysezellen beobachtet. Im Vergleich zum ersten Experiment sinkt der Reduktionsgrenzstrom nach 30 min bereits auf 68% seines Anfangswertes. Dieser Versuch zeigt, dass eine Abtrennung von Anoden- und Kathodenraum auch (und gerade) bei einer miniaturisierten Elektrolyse notwendig ist.

Es soll also eine in die Wells einer Mikrotiterplatte passende Separationsanordnung für die Arbeits- und Gegenelektrode konstruiert werden. Die oben genannte Glasfritte war aufgrund des hohen Platzbedarfs nicht geeignet. Die Dimension soll die Größe der bisher verwendeten Gegenelektrode nicht übersteigen.

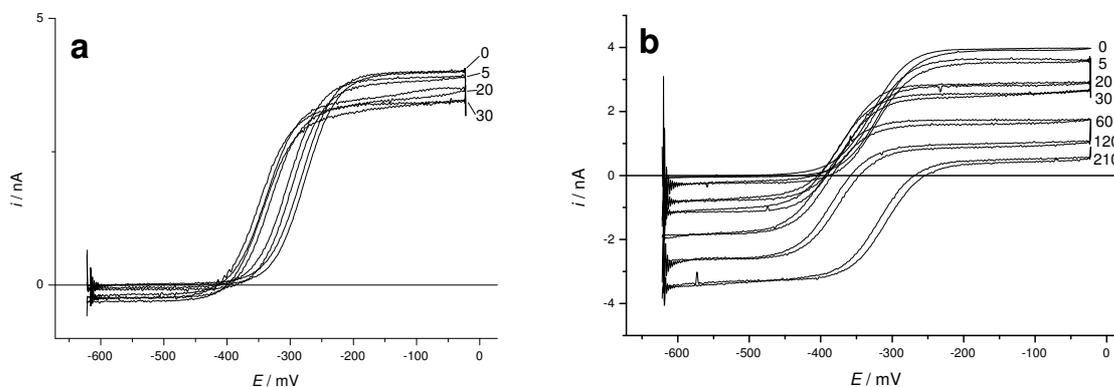


Abbildung 26: Cyclovoltammogramme ($v = 20 \text{ mV/s}$) im Verlauf der Elektrolyse von TMPDA ($c^0 = 4.5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$) in $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1 \text{ M (n-Bu)}_4\text{NPF}_6$ bei -122 mV vs. Fc . Reaktionsvolumen $v = 6 \text{ ml}$. a) ohne, b) mit Abtrennung der Gegenelektrode durch eine Glasfritte.

Es wurde ein dünner Platindraht ($d = 0.1 \text{ mm}$) an einem Ende mehrfach gefaltet, um die elektroaktive Oberfläche zu vergrößern. Dieser wurde in eine Glaskapillare eingeführt und am oberen Ende mit Kupferdraht kontaktiert. Vor dem Experiment wurde die Kapillare in den Elektrolyten eingetaucht. Aufgrund der Kapillarkräfte wurde dadurch der Innenraum der Kapillare mit Elektrolyt gefüllt. Der elektrische Kontakt des Platindrahtes mit dem Elektrolyten war somit gewährleistet. Der konvektive Transport von Teilchen aus dem Reaktionsraum an die Gegenelektrode soll aber mit dieser Konstruktion weitgehend verhindert werden.

Mit dieser neuen Elektrodenanordnung wurde TMDPA in CH_3CN elektrolysiert. Das Reaktionsvolumen wurde dabei auf 2 ml reduziert. Die Oxidations- und Reduktionsgrenzströme verhalten sich wie beim Experiment mit Abtrennung des Gegenelektrodenraums durch eine Glasfritte (Abb. 27). Während der Elektrolyse wurde Blasenbildung am Pt-Draht der Gegenelektrode beobachtet. Diese Blasen waren jedoch klein genug, um aus der Kapillare zu entweichen (vgl. Seite 100).

Durch das kleinere Reaktionsvolumen war die Elektrolyse bereits nach 90 min beendet, eine weitere Elektrolyse von 30 min führte zu keiner weiteren Veränderung von $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$. Die dennoch relativ lange Elektrolysedauer (vgl. 15 min in der Makrozelle) ist auf das höhere Verhältnis von Reaktionsvolumen und Elektrodenoberfläche im Vergleich zur konventionellen Elektrolysezelle zurückzuführen.

Ein Problem, welches bei diesen Elektrolysen auftrat, war die Instabilität der Potentialreferenz. In den meisten Fällen verschob sich das Halbstufenpotential von TMPDA

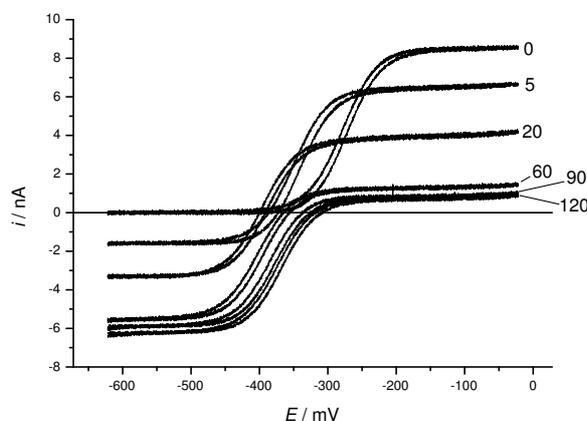


Abbildung 27: Cyclovoltammogramme ($v = 20 \text{ mV/s}$) im Verlauf der Elektrolyse von TMP-DA ($c^0 = 7.90 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$) in $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1 \text{ M (n-Bu)}_4\text{NPF}_6$ bei -122 mV vs. Fc . Verwendung eines Platindrahtes in einer Kapillare als Gegenelektrode.

nach dem ersten Elektrolyseintervall erst um ca. 50–100 mV in kathodische Richtung (vgl. Abb. 25, 26b, 27) und dann im Verlauf der Elektrolyse wieder zu positiveren Werten. Bei analogen Experimenten mit Ferrocen wurde derselbe Effekt beobachtet. Vermutlich hängt dieser Effekt mit den Temperaturänderungen in der Lösung zusammen. Zu Beginn der Elektrolyse fließt ein relativ hoher Strom und die Lösung erwärmt sich. Nach einer gewissen Zeit wird die Erwärmung aufgrund des kleiner werdenden Elektrolysestroms geringer und die Temperatur der Lösung gleicht sich wieder der Raumtemperatur an. Das Potential driftet wieder in Richtung seines ursprünglichen Wertes zurück.

Zur Überprüfung der Temperaturabhängigkeit der Pseudoreferenzelektrode wurde in einer temperierbaren Zelle Ferrocen einmal gegen eine Ag/AgCl-Pseudoreferenzelektrode gemessen und als Vergleich dazu gegen eine Ag/Ag⁺-Doppelreferenzelektrode. Die Ag/Ag⁺-Elektrode befand sich dabei wie beim gewöhnlichen makroskopischen Messaufbau außerhalb der Zelle, d. h. diese Elektrode wurde bei Raumtemperatur gehalten. Dadurch wurde nur die Temperaturabhängigkeit des Potentials von Ferrocen, nicht aber die der Referenz gemessen. Im Gegensatz dazu tauchte die Ag/AgCl-Elektrode direkt in die Lösung und ihre Temperaturabhängigkeit wurde mit erfaßt. Abbildung 28a,b zeigt die Ferrocenkurven bei 11 verschiedenen Temperaturen von -30 bis $+20 \text{ }^\circ\text{C}$. Bei der Doppelreferenzelektrode verschiebt sich das Potential mit steigender Temperatur nur um ca. 20 mV zu positiveren Potentialen, während

die Ag/AgCl-Referenz im gleichen Temperaturintervall um ca. 100 mV driftet (Abb. 28c).

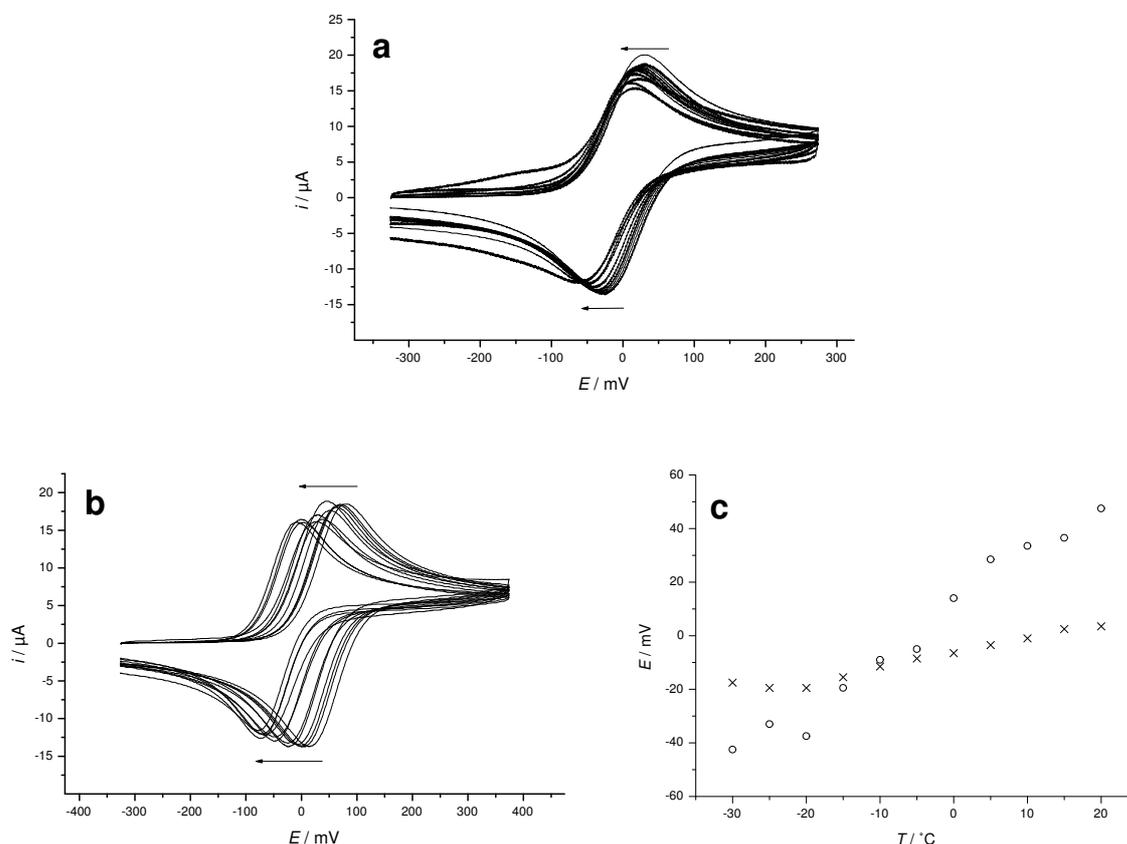


Abbildung 28: Voltammogramme ($v = 100 \text{ mV/s}$, Pt-Elektrode $d = 3 \text{ mm}$) von Ferrocen ($c^0 = 6.5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / 0.1 \text{ M (n-Bu)}_4\text{NPF}_6$ bei verschiedenen Temperaturen. a) gegen Ag/Ag⁺ b) gegen Ag/AgCl, Elektrode direkt in Lösung, die Pfeile geben den Verlauf mit sinkender Temperatur an. c) E^0 vs. T (x) vs. Ag/Ag⁺, (o) vs. Ag/AgCl.

Die Potentialverschiebung ist allerdings genau entgegengesetzt zu derjenigen, die bisher in den miniaturisierten Elektrolysen beobachtet wurde. Der Potentialdrift muss demnach andere Ursachen als die Erwärmung der Lösung haben.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist, dass der chloridierte Silberdraht der Pseudoreferenzelektrode direkt in die Reaktionslösung eintaucht und somit die Ag/AgCl-Schicht unmittelbar mit den Reaktanden in Berührung kommt. Die Zusammenset-

zung der Lösung ändert sich jedoch im Verlauf der Elektrolyse. Der Drift des Referenzpotentials könnte daher mit den sich verändernden Anteilen der Reaktanden in der Lösung zusammenhängen. Dass diese Hypothese wahrscheinlich korrekt ist, wird durch das Experiment mit den Ferro-/Ferricyanid-Mischungen (vgl. Kap. 4.1.2) bestätigt, bei dem trotz konstanter Temperatur das Potential ebenfalls zu negativeren Werten hin driftete. Die Ag/AgCl-Elektrode muss deshalb ebenfalls von der eigentlichen Reaktionslösung räumlich getrennt werden. Experimente mit einer Haber-Luggin-Kapillare analog den Experimenten in Makrozellen schlugen fehl, da die Voltammogramme stark verrauscht waren. Dieses Problem konnte nicht beseitigt werden. Zudem hatte diese Konstruktion einen hohen Platzbedarf. Die Referenzelektrode wurde daher analog zur Gegenelektrode konstruiert, indem ein chloridierter Silberdraht in eine Kapillare eingeführt wurde und diese vor dem Experiment mit Lösungsmittel befüllt wurde. Mit dieser neuen Referenzelektrode wurde die Elektrolyse von TMPDA wiederholt. Das Halbstufenpotential war nun deutlich konstanter (Abb. 29a). Nach der Elektrolyse von TMDPA konnte das entstandene $\text{TMDPA}^{\bullet+}$

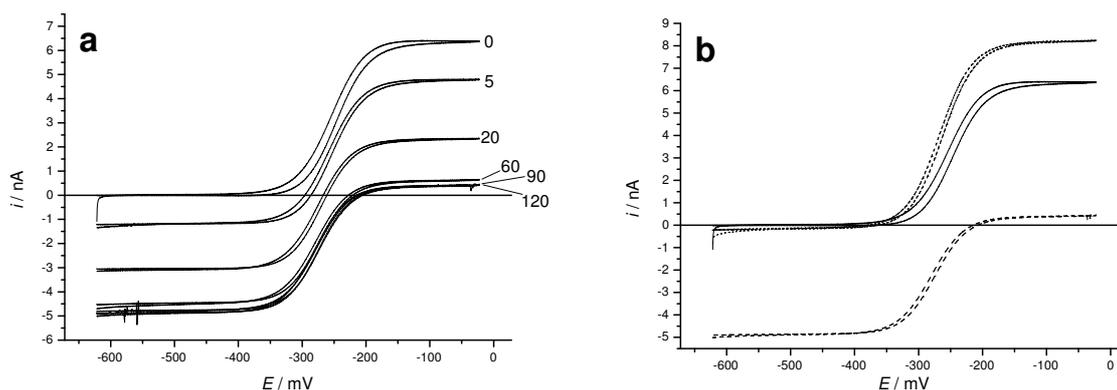


Abbildung 29: a) Cyclovoltammogramme ($v = 20 \text{ mV/s}$) im Verlauf der Elektrolyse von TMPDA ($c^0 = 1.0 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$) in $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1 \text{ M (n-Bu)}_4\text{NPF}_6$ bei -122 mV vs. Fc mit neu konstruierter Referenzelektrode. b) TMPDA vor (—), nach 120 min Oxidation bei -122 mV vs. Fc (---) und anschließender Reduktion (60 min) bei -422 mV vs. Fc (· · ·).

auch wieder vollständig reduziert werden. Die zuvor tiefblaue Lösung wurde wieder farblos.

Die Cyclovoltammogramme werden dabei wieder in die ursprüngliche Lage von vor der Elektrolyse verschoben (Abb. 29b). Dabei ist $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ höher als zu Beginn. Dies ist auf einen Konzentrationseffekt durch Verdunsten des Lösungsmittels aufgrund der

entstehenden Wärme zurückzuführen.

Diese Experimente zeigen, dass trotz einer Reihe technischer Probleme mit dem Vier-Elektroden-Bündel miniaturisierte Elektrolysen durchgeführt werden können. Die vier miniaturisierten Elektroden sind in Abbildung 30 gezeigt. Abbildung 31 zeigt schematisch die Anordnung dieser Elektroden in einem Teflon-Halter.



Abbildung 30: Miniaturisierte Elektroden zur Elektrolyse und Elektroanalytik. Von oben nach unten: Elektrolyse-Arbeits-Elektrode, Pt-Scheibenelektrode $d = 25 \mu\text{m}$, Gegenelektrode, Ag/AgCl-Referenzelektrode.

Die Elektrolysen wurden nun von den Reaktionsgefäßen mit $v = 2 \text{ ml}$ in das Mikrotiterplattenformat mit $V = 300 \mu\text{l}$ pro Well übertragen. Es wurde eine TMDPA-Lösung in $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1 \text{ M } (\text{n-Bu})_4\text{NPF}_6$ in ein Well einer Mikrotiterplatte gefüllt. In dieses Well wurde das Vier-Elektroden-Bündel eingetaucht. Es wurde bei -122 mV vs. Fc elektrolysiert und die Elektrolyse mit Steady-State-Voltammetrie verfolgt. Während der Elektrolyse wurde die Lösung mit einem Magnetrührstäbchen gerührt.

Der Oxidationsgrenzstrom $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ ändert sich bei diesem Experiment nach 10 min nicht mehr (Abb. 32a). Der Reduktionsgrenzstrom $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ steigt aufgrund eines Konzentrationseffekts nach einer weiteren Teilelektrolyse von 5 min noch leicht an.

Das Lösungsmittelvolumen nahm nämlich während der Elektrolyse aufgrund der Reaktionswärme deutlich ab. Das Well wurde daher nach der Elektrolyse mit $200 \mu\text{l}$ CH_3CN wieder aufgefüllt, um den Volumenverlust auszugleichen. Dadurch wurde die Konzentration vergleichbar mit der zu Beginn des Experiments. Sowohl $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ als

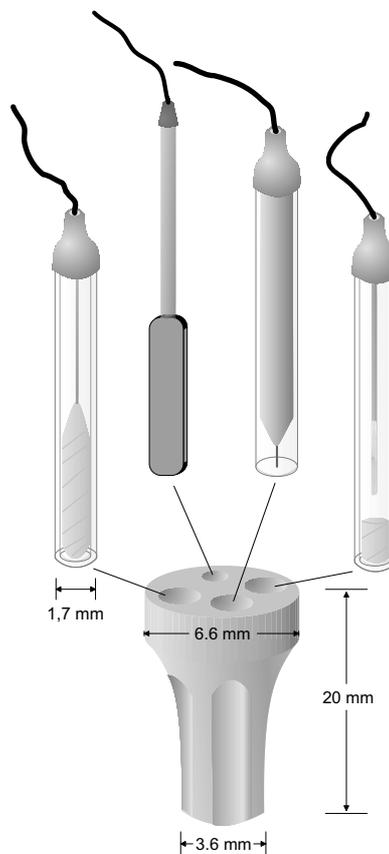


Abbildung 31: Schematische Anordnung der Elektroden in einem PFTE-Elektrodenhalter. Von links nach rechts: Gegenelektrode, Elektrolyse-Arbeitselektrode, Pt-Mikroscheibenelektrode und Referenzelektrode.

auch $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ werden kleiner.

Das entstandene $\text{TMPDA}^{\bullet+}$ wurde 15 min reduziert. Das Cyclovoltammogramm ist danach wieder in der ursprünglichen Lage, $i_{\text{lim}}^{\text{red}}$ ist nahezu 0 A (Abb. 32a, Kurve „Red“). Auch in den Wells von Mikrotiterplatten lassen sich also Elektrolysen mit dem Vier-Elektroden-Bündel durchführen. Die Zeitskala ist dabei aufgrund des geringeren Volumens deutlich schneller als bei den Experimenten mit 2 ml Lösungsvolumen.

Bei Elektrolysen in Mikrotiterplatten mit dem Combi-SECM ist es konstruktionsbedingt nicht möglich, die Lösung in den Wells mit einem Magnetrührstäbchen zu rühren. Es wurde daher untersucht, ob auch bei ungerührter Lösung ein vollständiger Umsatz des Edukts in den Wells erzielt werden kann. Der Transport des Edukts

an die Elektrode erfolgt dabei durch Diffusion und Konvektion aufgrund der entstehenden Reaktionswärme.

Eine Lösung von TMPDA wurde in einem Well einer Mikrotiterplatte elektrolysiert, wobei der Elektrolyt während der Elektrolyse *nicht* gerührt wurde. Das Monitoring zeigt auch hier das Abnehmen des Oxidationsgrenzstroms während der Elektrolyse (Abb. 32b). Die Zeitskala für die Elektrolyse ist allerdings langsamer als im gerührten Elektrolyten. Auch in diesem Fall musste nach 15 min Elektrolyse der Lösungsmittelverlust ausgeglichen werden, da ansonsten die eintauchende Fläche der Elektrolyselektrode sehr klein geworden wäre. Die Lösung wurde ebenfalls wieder reduziert,

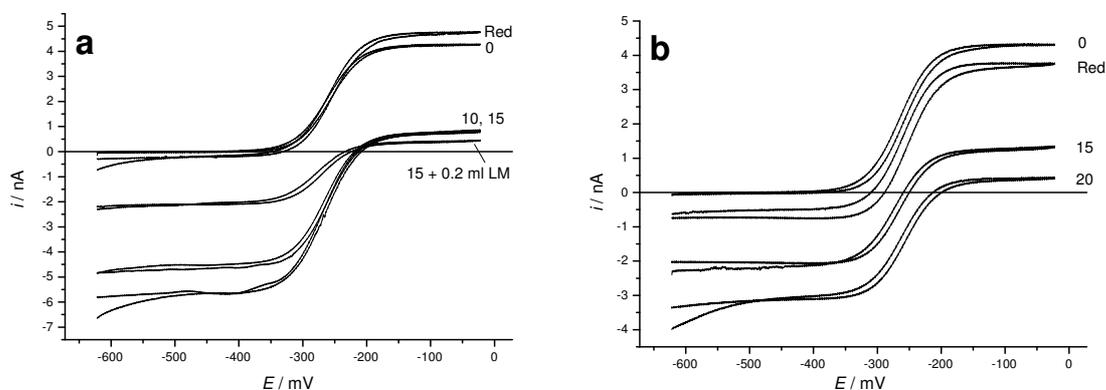


Abbildung 32: Elektrolysen von TMPDA ($c^0 = 6.3 \cdot 10^{-4}$ mol/l) in $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1 \text{ M (n-Bu)}_4\text{NPF}_6$ in einer Mikrotiterplatte a) gerührt, b) ungerührt während der Elektrolyse. Die Zahlen an den Kurven geben die Dauer der Oxidation bei $-122 \text{ mV vs. Fc an}$, Red = nach 15 min Reduktion bei -422 mV vs. Fc .

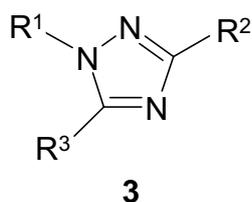
das Cyclovoltammogramm verschiebt sich wieder in positiver Richtung entlang der Stromachse.

Trotz der längeren Elektrolysedauer können auch in ungerührter Lösung Elektrolysen in Mikrotiterplatten durchgeführt werden. Die Lösung wird in dem geringen Volumen durch Konvektion und Diffusion ausreichend durchmischt.

Die Miniaturisierung der Elektrodenanordnung zur Durchführung von Elektrolysen im Mikrotiterplattenformat wurde erfolgreich durchgeführt. Diese Methodik soll im weiteren von den einfachen Redoxsystemen Ferrocen/Ferricinium und TMPDA/TMPDA \bullet^+ zu kombinatorischen Elektrosynthesen von organischen Verbindungen übertragen werden.

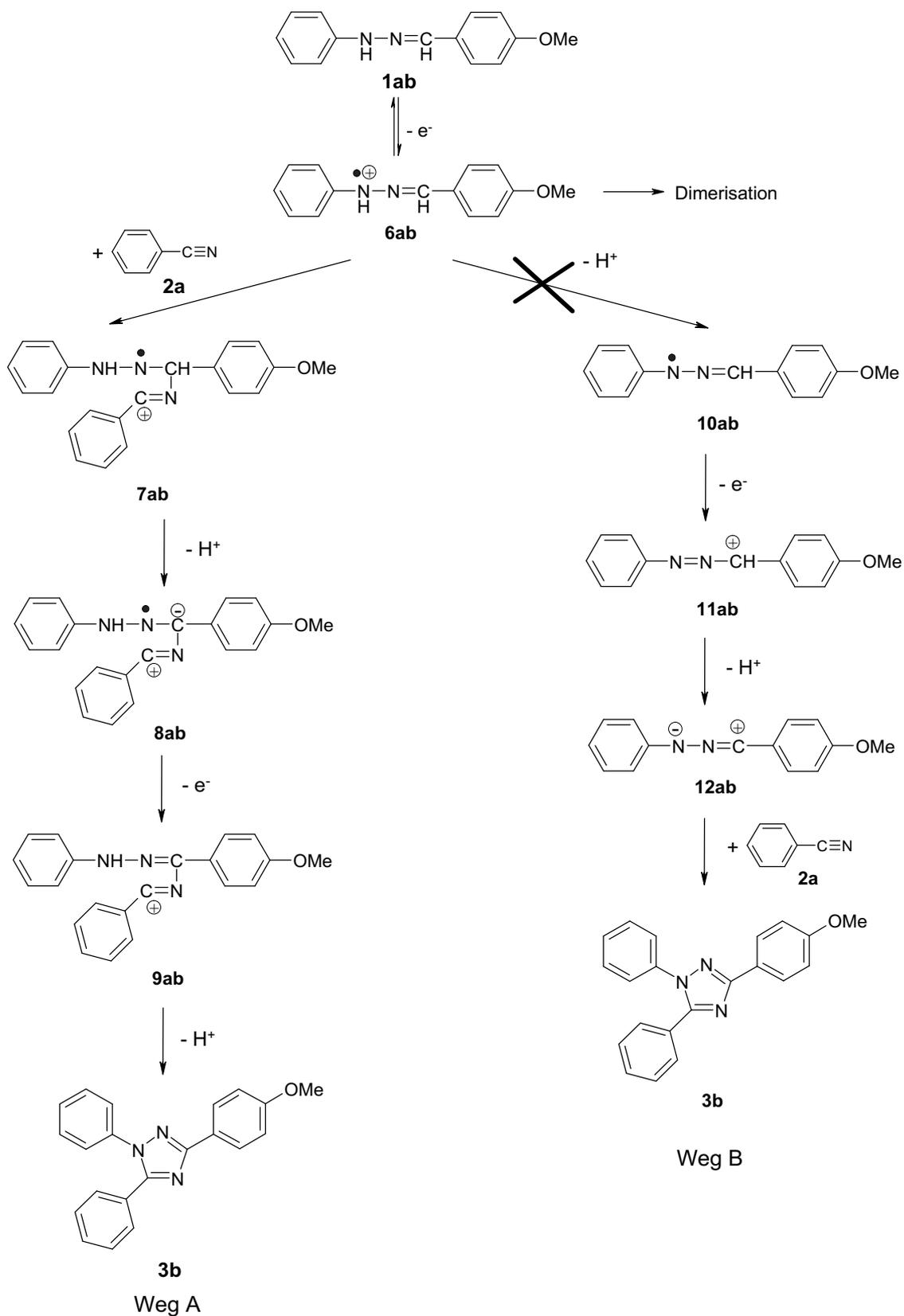
4.2 Elektrochemische Synthesen von 1,3,5-triphenylsubstituierten 1,2,4-Triazolen

Mit dem im vorigen Abschnitt beschriebenen miniaturisierten Elektrodenbündel soll nun auf elektrochemischem Weg eine Kollektion von 1,3,5-triphenylsubstituierten 1,2,4-Triazolen **3** in einer Mikrotiterplatte dargestellt werden. Diese Synthese verläuft durch anodische Oxidation von Benzaldehydphenylhydrazonen **1** in Gegenwart von Benzonitrilen **2** (vgl. Schema 1).



Der Mechanismus dieser Reaktion wurde in früheren Arbeiten am Beispiel der Umsetzung von Anisaldehydphenylhydrazon **1ab** mit Benzonitril **2a** aufgeklärt [60]. Die Reaktion läuft wohl nicht über die Bildung eines Nitrilimins **12ab** mit anschließender 1,3-dipolarer Cycloaddition von **2a** zu 3-(4-Methoxyphenyl)-1,5-diphenyl-1,2,4-triazol **3aba** wie bei analogen Reaktionen mit anderen Dipolarophilen [3, 55–57, 92, 93]. Vielmehr greift **2a** das im primären Oxidationsschritt entstandene Radikalkation **6ab** nucleophil an und in anschließenden Deprotonierungs- und Oxidationsschritten entsteht **3aba** über die Zwischenstufen **7ab-8ab-9ab**. Unerwünschte Nebenreaktionen bei diesem System sind die Dimerisierung von **6ab** und die Protonierung der Eduktmoleküle **1ab** durch frei werdende Protonen [94] (Schema 3). Entscheidend für die Charakterisierung des Mechanismus war, dass das Triazol **3aba** in basischem Medium *nicht* gebildet wurde. Da nämlich die Deprotonierung von **6ab** in Gegenwart einer Base schneller als der Angriff von **2a** verlaufen sollte, konnte der Weg über die Nitriliminbildung **10ab-11ab-12ab** ausgeschlossen werden.

Diese Reaktion soll nun zunächst anhand des bereits untersuchten Beispiels in makroskopischem Maßstab optimiert werden, wobei auch analytische Nachweismethoden erprobt werden sollen. Danach sollen zunächst weitere 1,2,4-Triazole synthetisiert und der Einfluß der Substituenten in den Phenylgruppen untersucht werden. Anschließend sollen diese Experimente analog den Experimenten mit Ferrocen und TMPDA (vgl. Abschnitt 4.1.3) in das Mikrotiterplattenformat übertragen werden.



Schema 3: Mögliche Reaktionswege zur Darstellung von 3-(4-Methoxyphenyl)-1,5-diphenyl-1,2,4-triazol **3ba**

4.2.1 Optimierung der Aufarbeitung und Analytik

Bei der Aufklärung des Reaktionsmechanismus wurden in den bisherigen Arbeiten Elektrolysen von Anisaldehydphenylhydrazon **1ab** in Gegenwart von Benzonitril **2a** in basischem und neutralem Medium durchgeführt [60]. Dabei entstand **3aba** nur in der neutralen Lösung. Als analytische Methode wurde zum Nachweis der Produkte die Elektrospray-Massenspektrometrie [75] verwendet. Zur Vorbereitung für die Analyse wurden nach der Elektrolyse überschüssiges Lösungsmittel (CH_2Cl_2) und Benzonitril aus der Reaktionslösung im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Petrolether/Ethylacetat 9:1 gereinigt. Trotz Reinigung wurden jedoch in den Massenspektren noch erhebliche Mengen an Leitsalz kationen (Tetrabutylammonium) gefunden. Für weitere Experimente, insbesondere im Hinblick auf einfache Anwendbarkeit bei kleinen Substanzmengen, aber auch um quantitative Aussagen treffen zu können, soll eine praktikablere Aufarbeitungs- und Analyse methode gefunden werden. Dadurch sollen in kombinatorischen Synthesen die entstandenen Produkte schnell analysiert werden können (Screening). Als Methode zur Analyse der entstandenen Verbindungen ohne aufwendige Reinigung der Reaktionslösung könnte auch die HPLC angewendet werden.

Als Referenzsystem zur Optimierung der Aufarbeitung wurde die Synthese von **3aba** aus Anisaldehydphenylhydrazon **1ab** und Benzonitril **2a** verwendet.

Um eine möglichst vollständige Reaktion des elektrochemisch entstandenen Radikalkations **6ab** mit dem Nitril zu gewährleisten, ist ein hoher Überschuss an Benzonitril notwendig. Hierdurch werden Nebenreaktionen zurückgedrängt. In den meisten Fällen wurde ein 200-facher Überschuss eingesetzt.

Vor den Elektrolysen wurden Cyclovoltammogramme bei $v = 300 \text{ mV/s}$ aufgenommen, um das erforderliche Elektrolysepotential zu bestimmen. Nach dem Experiment wurde mit Cyclovoltammetrie die Lösung auf nicht umgesetztes Edukt untersucht. Gegebenenfalls schlossen sich weitere Elektrolysen an, bis das Edukt signal verschwunden war.

Die Lösung wurde nach der Elektrolyse aufgearbeitet, die Produkte wurden analysiert. Im folgenden wird zunächst die Elektrolyse von **1ab** in Gegenwart von **2a** besprochen. Danach werden mehrere Aufarbeitungs- und Analysemethoden vergleichend diskutiert.

4.2.1.1 Elektrolyse von Anisaldehydphenylhydrazon in Gegenwart von Benzonitril Anisaldehydphenylhydrazon **1ab** wurde in Gegenwart von Benzonitril **2a** in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/0.01 \text{ M NBu}_4\text{PF}_6$ elektrolysiert. Das Cyclovoltammogramm vor der Elektrolyse zeigt einen Oxidationspeak von **1ab** bei +490 mV, aber keinen Reduktionspeak

(Abb. 33a). Hydrazon **1ab** reagiert also chemisch irreversibel ab. Im kathodischen

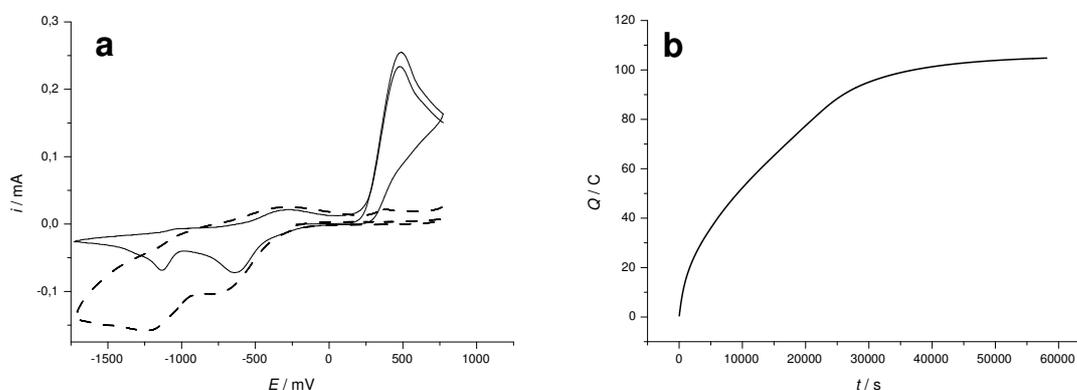


Abbildung 33: Elektrolyse von **1ab** ($c \approx 9.3 \cdot 10^{-3}$ mol/l) mit 200fachem Überschuß Benzonnitril in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/0.01$ M $(n\text{-Bu})_4\text{NPF}_6$ a) Cyclovoltammogramme ($v = 300$ mV/s) vor (—) und nach (---) Elektrolyse bei +774 mV. b) Ladungsverlauf während der Elektrolyse.

Potentialbereich treten zwei Signale auf, die auf Folgereaktionen von anodisch entstandenen Zwischenstufen hindeuten.

Nach 16 h Elektrolyse bei +774 mV ist das Oxidationssignal des Hydrazons **1ab** verschwunden (Abb. 33a, gestrichelte Linie). Im Reduktionsscan tritt ein höherer „Hintergrundstrom“ im kathodischen Bereich auf, wobei sich die beiden Signale, die auch schon vor der Elektrolyse zu beobachten waren, abheben. Offensichtlich bilden sich im Verlauf der Elektrolyse mehrere Produkte (u.a. Dimere [95,96]), die für den höheren Reduktionsstrom verantwortlich sind.

Die Ladungs-Zeit-Kurve weicht vom idealen exponentiellen Verlauf bei einer Elektrolyse ab. Zwischen etwa 40 und 80 C ist die Kurve nahezu linear (Abb. 33b). Dieses Verhalten kann auf eine langsame chemische Reaktion der kationischen Hydrazonzwischenstufe (nachfolgender Elektronenübergang wird verzögert) zurückgeführt werden. Weiterhin können im Verlauf der Reaktion freiwerdende Protonen noch nicht umgesetztes **1ab** protonieren. Diese protonierten Hydrazonmoleküle stehen mit nicht protonierten im Gleichgewicht. Die freie Base wird daher nur langsam für die Oxidation nachgeliefert. Dies erklärt auch die lange Dauer der Elektrolyse.

Die Coulometrie ergab mit 3.1 Elektronen/Molekül einen zu hohen Wert. Für den vorliegenden Mechanismus wurden 2 Elektronen/Molekül erwartet. Dies deutet ebenfalls auf zusätzliche Reaktionen hin, z. B. die Oxidation von Nebenprodukten. Sowohl bei Elektrolysen von **1ab** als auch von Hydrazonen mit anderen Phenylresten

wich die Ladungs-Zeit-Kurve teilweise deutlich vom Idealverlauf ab. Gleichzeitig ergaben sich zu hohe Ladungswerte aus der Coulometrie.

Die Elektrosynthese der Triazole **3** aus Hydrazonen **1** und Nitrilen **2** läuft demnach nicht glatt ab, sondern wird offensichtlich durch Nebenreaktionen wie Protonierung des Edukts **1** und das Entstehen von Nebenprodukten gestört.

Im Folgenden werden mehrere Aufarbeitungsmethoden vergleichend besprochen.

4.2.1.2 Aufarbeitung der Lösung und Analytik der Produkte. Methode A: Analyse der Reaktionsprodukte mit HPLC, Rückstand nicht aufgearbeitet Es wurde überprüft, ob eine sinnvolle HPLC-Analytik des Reaktionsgemisches nach der Elektrolyse ohne weitere Aufreinigung möglich ist. Als Referenz wurden die Retentionszeiten der reinen Eduktkomponenten Anisaldehydphenylhydrazon **1ab** ($t = 33.4$ min) und Benzonitril **2a** ($t = 19.8$ min) sowie des auf chemischem Weg (von PROBST [61]) dargestellten Produkts 3-(4-Methoxyphenyl)-1,5-diphenyl-1,2,4-triazol **3aba** ($t = 30.8$ min) bestimmt.

Nach der Elektrolyse von **1ab** in Gegenwart von **2a** wurde das Lösungsmittel sowie überschüssiges Benzonitril im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst und direkt mittels HPLC analysiert.

Das Chromatogramm zeigt eine große Zahl von Signalen (Abb. 34). Ein intensiver Peak tritt bei $t = 20.3$ min auf. Trotz einem Unterschied von 0.9 min in den Retentionszeiten bei Probe und Referenz muss dieses Signal von Benzonitril stammen. Bei der Dünnschicht-Chromatographie tritt ebenfalls einen Spot von **2a** auf. Das Benzonitril konnte also am Hochvakuum nicht vollständig entfernt werden.

Die Peaks von **1ab** und **3aba** lassen sich aus der Vielzahl von Signalen nicht eindeutig bestimmen. Die direkte Analyse der Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung ist demnach nicht sinnvoll. Das Entstehen einer erheblichen Anzahl von Nebenprodukten erschwert die Bestimmung der gesuchten Triazole. Das Triazol soll daher aus dem Rückstand mit einem geeigneten Lösungsmittel extrahiert werden.

4.2.1.3 Methode B: Extraktion der Produkte aus dem Rückstand mit unpolarem Lösungsmittel Nach einer weiteren Elektrolyse von **1ab** mit **2a** wurde das Produkt aus dem trockenen Reaktionsrückstand mit n-Hexan als unpolarem Lösungsmittel extrahiert. Geladene Nebenprodukte und Benzonitril sollten dabei im Rückstand verbleiben. Im HPLC-Chromatogramm des Extraktes treten ein intensiver Peak bei 30.75 min und mehrere kleinere Signale zwischen 24 min und 30 min (Abb. 35) auf. Das Signal von Benzonitril bei 20.45 min ist im Vergleich zum Experiment ohne Extraktion (Methode A) deutlich kleiner.

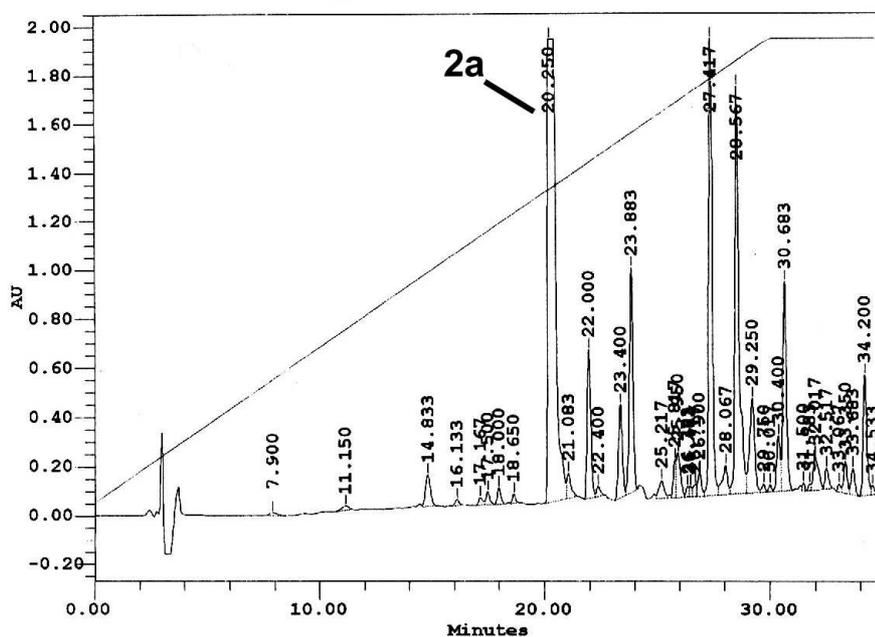


Abbildung 34: HPLC-Chromatogramm der Produkte nach Elektrolyse von **1ab** mit **2a**. Aufarbeitung nach Methode A.

Zur Identifikation des Signals bei 30,75 min wurde der Extrakt mittels präparativer HPLC gereinigt [61]. Das Massenspektrum dieses Signals zeigt den für **3aba** erwarteten Molekülpeak von $m/z = 328$ ($M+H^+$). Das Triazol lässt sich auch im 1H -NMR-Spektrum identifizieren [61].

Zum Nachweis von elektrochemisch synthetisierten Triazolen ist es somit offensichtlich notwendig, das Produkt zu extrahieren. Durch die Verwendung eines unpolaren Lösungsmittels zur Extraktion verbleibt ein Großteil der Nebenprodukte im Rückstand.

4.2.1.4 Methode C: Neutralisation der Lösung nach Elektrolyse und Extraktion der Produkte aus dem Rückstand mit unpolarem Lösungsmittel Bei den Elektrolysen von **1** in Gegenwart von **2** werden Protonen frei (vgl. Seite 56 und Schema 3). Diese protonieren möglicherweise während des Reaktionsverlaufes die Produktmoleküle **3aba**. In diesem Fall wäre die Extraktion von **3aba** mit n-Hexan erschwert. Daher wurde die Reaktionslösung direkt nach einer Elektrolyse von **1ab** mit **2a** mit

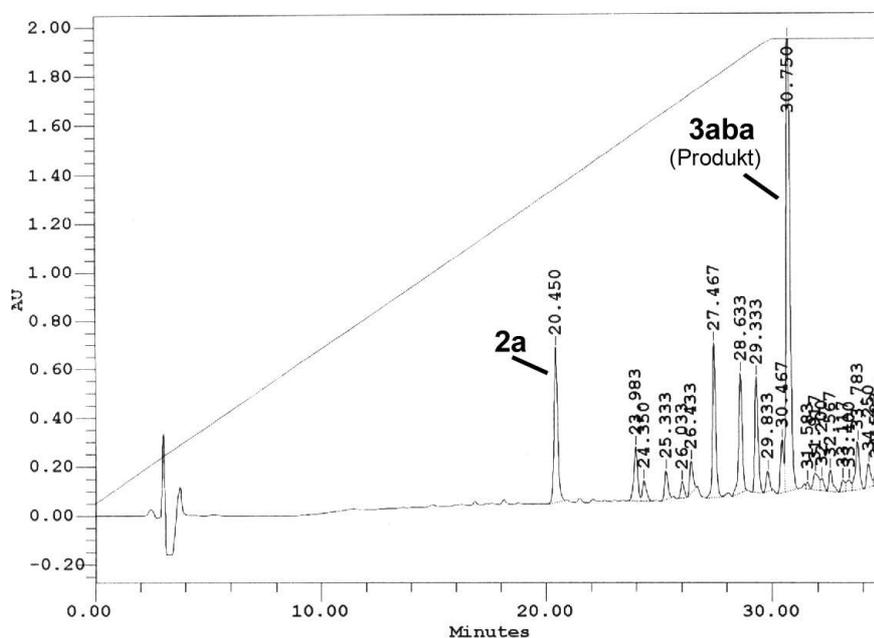


Abbildung 35: HPLC-Chromatogramm der Produkte nach Elektrolyse von **1ab** mit **2a**. Aufarbeitung nach Methode B.

dem gleichen Volumen 2%iger Natronlauge versetzt, um die Protonen zu neutralisieren [97]. Nach Schütteln mit der Natronlauge wurden CH_2Cl_2 und Benzonnitril aus der organischen Phase entfernt und erst der hierbei verbleibende Rückstand mit n-Hexan versetzt.

Im HPLC-Chromatogramm tritt bei 29.4 min ein intensives Signal von **3aba** auf (Abb. 36). Durch Reinigung des Extraktes mittels präparativer HPLC und anschließender massenspektrometrischer Analyse konnte das Produkt wieder eindeutig identifiziert werden [61]. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird deshalb die Methode, bei der die Reaktionslösung direkt nach der Elektrolyse mit Natronlauge versetzt wird, beibehalten. Neben den Peaks von Benzonnitril bei 19.26 min und **3aba** tritt erneut eine sehr große Zahl kleinerer Signale auf. Wird **2a** nicht vollständig entfernt, wirkt sich dieses möglicherweise auf die Polarität des Extraktionsmittels aus und es wird mehr Nebenprodukt mitgeschleppt (vgl. Abb. 35, bei diesem Experiment konnte das Benzonnitril effektiver entfernt werden).

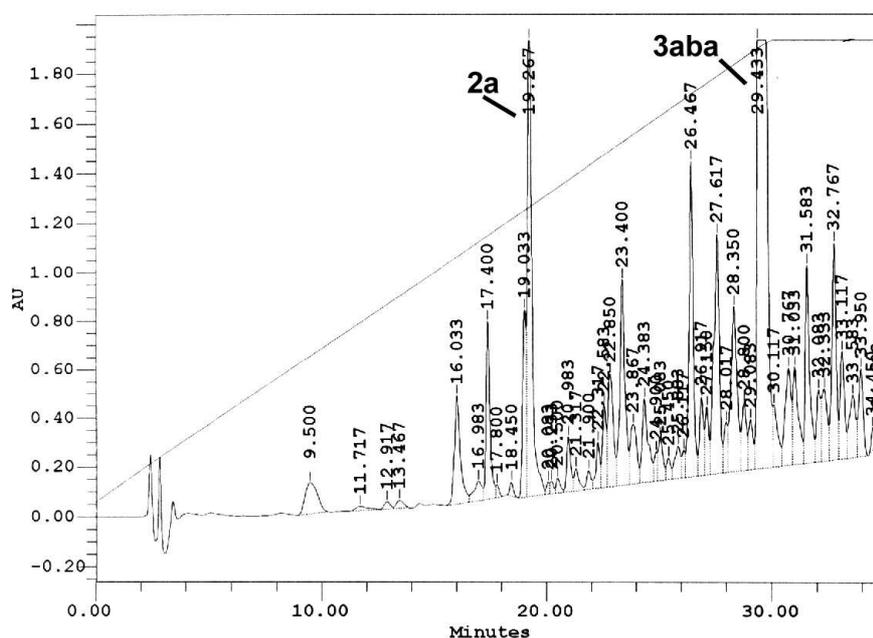


Abbildung 36: HPLC-Chromatogramme der Produkte nach Elektrolyse von **1ab** mit **2a**. Aufarbeitung nach Methode C.

4.2.1.5 Methode D: Durchführung der Elektrolyse in gepuffertem Medium Bei Verwendung eines Puffers zum direkten Abfangen der entstehenden Protonen würde die basische Aufarbeitung entfallen. Es wurde daher untersucht, ob bei der Elektrolyse von Anisaldehydphenylhydrazon mit Benzonitril auch in Gegenwart von Na_2CO_3 als Protonenakzeptor, 3-(4-Methoxyphenyl)-1,5-diphenyl-1,2,4-triazol **3aba** entsteht.

Im Cyclovoltammogramm wird der zweite Oxidationspeak nach Zugabe von Na_2CO_3 zu der Lösung von **1ab** und **2a** kleiner, während der erste nahezu unverändert bleibt (Abb. 37). Der zweite Peak entspricht der Oxidation von protonierten Eduktmolekülen [3,60]. Der kleinere Peakstrom zeigt demnach, dass weniger protoniertes **1ab** vorliegt. Die entstehenden Protonen werden durch den Puffer tatsächlich teilweise abgefangen. Der Effekt ist nicht sehr stark, da Na_2CO_3 fest vorliegt und nur ein geringer Teil gelöst ist. Bei der Elektrolyse ist dies nicht von entscheidender Bedeutung, da der Elektrolyt im Gegensatz zur Cyclovoltammetrie gerührt und das Na_2CO_3 suspendiert wird.

Im Verlauf der Elektrolyse bilden sich Gasblasen, was auf die Freisetzung von CO_2

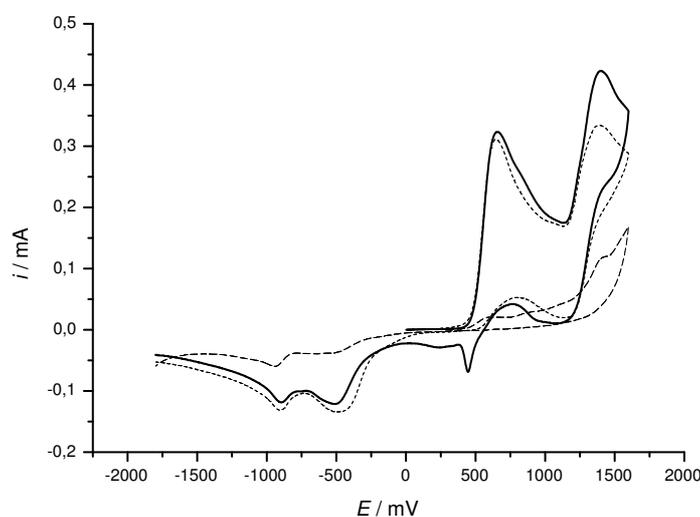


Abbildung 37: Cyclovoltammogramme von **1ab** ($c \approx 1.3 \cdot 10^{-2}$ mol/l) in Gegenwart von **2a** (200f. Überschuß) vor der Elektrolyse (—), nach Zugabe von Na_2CO_3 ($\cdot \cdot \cdot$) und nach der Elektrolyse (---).

aus dem Carbonat hindeutet. Die Reaktionslösung ist nach der Elektrolyse in Gegenwart von Na_2CO_3 gelb, während sie in ungepuffertem Medium dunkelrot wird. Dieses Verhalten war auch bei Experimenten mit Zusatz anderer Basen zu beobachten. Nach der Elektrolyse nimmt der Peakstrom des Edukts **1ab** im CV ab. Hydrazon **1ab** wurde also umgesetzt. Die Ströme der Signale im kathodischen Potentialbereich sind kleiner als vor der Elektrolyse. In neutralem Medium ohne Zusatz von Puffer oder Base ist das Verhalten genau umgekehrt (vgl. S. 56). Die Reduktionssignale müssen somit von protonierten Spezies stammen.

In der Na_2CO_3 -gepufferten Lösung konnte das Triazol **3aba** nachgewiesen werden, allerdings nur in Spuren. Wurden die Elektrolysen unter Zusatz anderer Basen durchgeführt, entstand das Produkt nicht. Damit wird einerseits der postulierte Reaktionsmechanismus bestätigt, andererseits ist es zwingend notwendig, die Elektrolyse in einem Medium ohne Basenzusatz durchzuführen.

4.2.1.6 Fazit aus den Methoden A-D Die Analyse der Produkte aus den Elektrolysen mittels HPLC ist für die vorliegende Reaktion als Routinemethode wenig geeignet. In der Regel wurde ein hoher Benzonitrilpeak gefunden, obwohl der Reakti-

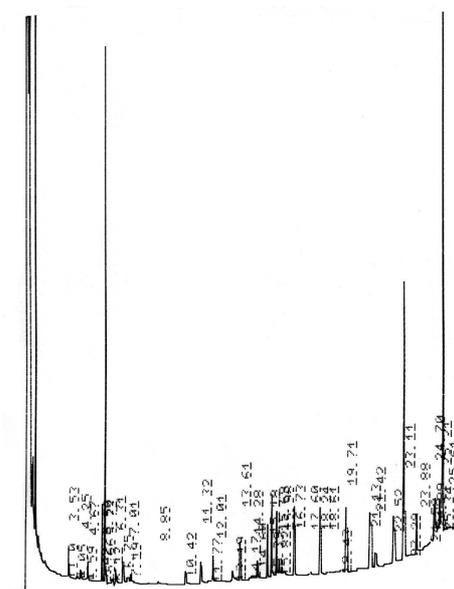
onsrückstand für mehrere Stunden im Hochvakuum bei ca. 60 °C getrocknet wurde. Daneben traten eine Reihe weiterer Signale auf, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Die Analysen waren zudem nur schwer reproduzierbar. Im Hinblick auf die kombinatorische Synthese vieler Triazole in kurzer Zeit muss daher eine andere Analysenmethode gefunden werden, die das Benzonitrilproblem umgeht und Auskunft darüber geben kann, ob und wieviel Produkt bei der Elektrolyse entsteht. Die Analysen wurden daher mittels Gaschromatographie (GC) durchgeführt. Durch Wahl eines geeigneten Temperaturprogramms, wobei die Säulentemperatur im Laufe der Trennung kontinuierlich oder schrittweise erhöht wird [98], kann die Erfassung des Benzonitrils bei der Analyse vermieden werden [61].

4.2.1.7 Methode E: Analyse der Reaktionsprodukte mit GC, Rückstand nicht aufgearbeitet Nach einer Elektrolyse von **1ab** in Gegenwart von **2a** wurde die Reaktionslösung zunächst ohne Aufarbeitung gaschromatographisch analysiert. Die Leitsalzen verunreinigten die Säule dabei stark. Physikalische Adsorption von polaren Substanzen an den Packungsmaterialien oder den Kapillarwänden der Säule führt zu unsymmetrischen, verbreiterten Peaks [99]. Im vorliegenden Fall führen diese Verunreinigungen zu einer Schwanzbildung („Tailing“) und zu einem Wegdriften der Basislinie (Abb. 38).

Im Gaschromatogramm der nicht aufgearbeiteten Elektrolyselösung treten ebenfalls viele Peaks von Verunreinigungen auf, die Signale sind jedoch insgesamt schärfer als bei den HPLC-Chromatogrammen. Im weiteren Verlauf wurde daher vor allem die Gaschromatographie als Analysenmethode verwendet. Zur direkten Analyse der entstandenen Verbindungen wurde auch ein GC mit gekoppeltem Massenspektrometer (GC/MS-Kopplung) verwendet.

Nach einer Elektrolyse von Anisaldehydphenylhydrazon **1ab** mit Benzonitril **2a** wurde die Reaktionslösung in drei Teile aufgeteilt. Zum ersten Teil wurde als Standard für eine spätere Quantifizierung 1,5-Diphenyl-3-(4-nitrophenyl)-1,2,4-triazol **3aca** zugesetzt und ohne weitere Aufarbeitung mit GC/MS vermessen.

Im Chromatogramm tritt bei $t = 35.6$ min ein Signal auf (Abb. 39), bei dem der Molekülpeak im Massenspektrum der Masse von **3aba** ($m/z = 327$) entspricht. Ein Fragment dieses Moleküls hat das Masse/Ladungs-Verhältnis $m/z = 224$. Es wurde also vom Produkt **3aba** im Massenspektrometer Benzonitril abgespalten ($m = 103$) und es verbleibt der Nitriliminrest **12ab** mit Masse 224. Der Peak bei $t = 37.3$ min im GC ist das Signal des Standards **3aca**. Bei $t = 37.9$ min liegt im MS der Molekülpeak bei $m/z = 361$. Dieses Signal zeigt das typische Aufspaltungsmuster bei Anwesenheit von Chlor [75] mit einem Isotopenpeak bei $m/z = 363$. Die Subtraktion der Mas-



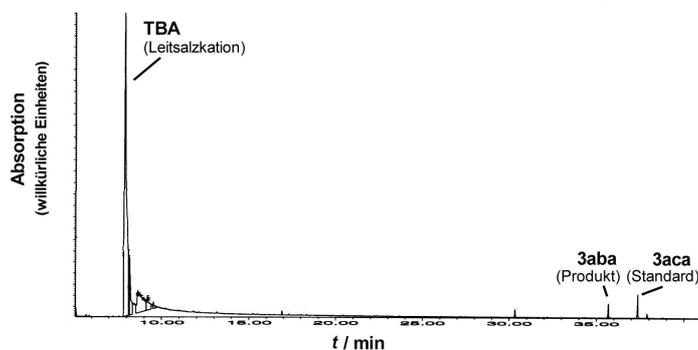


Abbildung 39: GC/MS-Analyse einer Reaktionslösung nach Elektrolyse von **1ab** (0.09 mmol) mit **2a** (18.2 mmol).

von Tributylamin treten auch in den Massenspektren aller weiterer GC-Banden auf. Das TBA verteilt sich offensichtlich über die Säule und macht sich daher als „Hintergrund“ im Chromatogramm bemerkbar. Das Leitsalz muss also bei der Aufarbeitung entfernt werden.

4.2.1.8 Methode F: Analyse der Reaktionsprodukte mit GC, nach Neutralisation der Protonen mit NaOH und Extraktion der Produkte mit n-Hexan Der zweite Teil der Elektrolyselösung wurde mit NaOH-Lösung neutralisiert, CH_2Cl_2 und Benzonitril wurden aus der organischen Phase entfernt und die Produkte mit n-Hexan extrahiert. Im GC ist das Tributylaminsignal deutlich kleiner als bei Methode E (Abb. 40). Methode F ist daher Methode E vorzuziehen.

4.2.1.9 Methode G: Analyse der Reaktionsprodukte mit GC, nach Neutralisation der Protonen mit NaOH und Extraktion der Produkte mit Diethylether In einem weiteren Optimierungsschritt wurde das am besten geeignete Extraktionsmittel evaluiert. In diesem Lösungsmittel soll $(n\text{-Bu})_4\text{NPF}_6$ unlöslich, die Triazole jedoch gut löslich sein. Durch Löseversuche, durchgeführt von PROBST [61], erwies sich Diethylether als das am besten geeignete Solvens.

Das Gaschromatogramm des Diethyletherextrakts zeigt das Produktsignal von **3aba** bei $t = 15.63$ min (Abb. 41). Weiterhin tritt ein Peak bei $t = 14.29$ min auf. Dieses Signal hat im Massenspektrum den Molekülpeak bei $m/z = 309$ und ein Fragment bei m/z

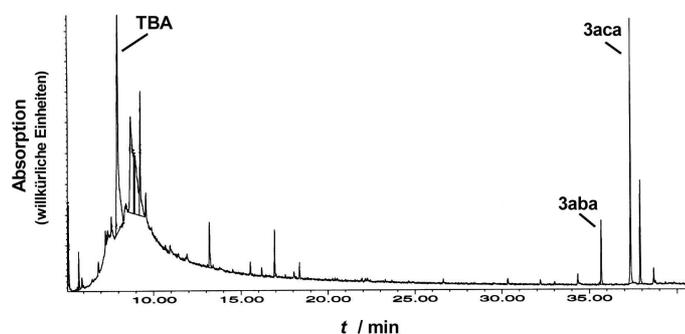


Abbildung 40: GC-Analyse des n-Hexan-Extraktes nach Elektrolyse von **1ab** (0.09 mmol) mit **2a** (18.2 mmol), Aufarbeitung nach Methode F.

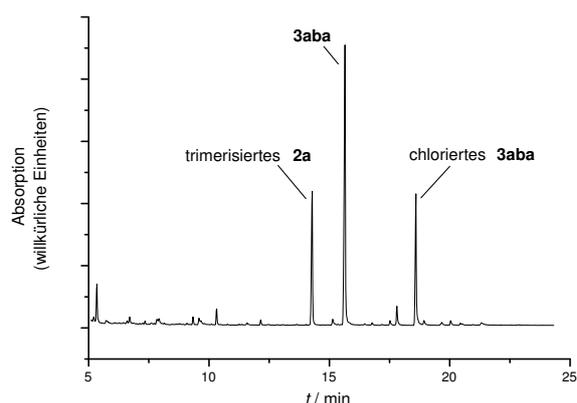


Abbildung 41: GC-Analyse des n-Hexan-Extraktes nach Elektrolyse von **1ab** (0.09 mmol) mit **2a** (18.2 mmol), Aufarbeitung nach Methode G.

= 103, also einem Drittel der Masse des Molekülpeaks. Die Masse von 103 entspricht Benzonitril, somit wurde dieses wahrscheinlich zu einem 1,3,5-Triazin trimerisiert. 1,3,5-Triazine können durch Cyclotrimerisation aus Nitrilen unter Säure- oder Base-Einfluß gebildet werden [100]. Da bei der anodischen Oxidation von Hydrazonen Protonen freierwerden, ist diese Nebenreaktion nicht zu vermeiden. Der Peak bei $t = 18.58$ min entspricht zweifach chloriertem **3aba**.

Aus diesen Ergebnissen ergab sich demnach folgende optimierte Methode zur Aufarbeitung der Elektrosynthesen (Methode G):

- Entnehmen der Reaktionslösung nach Elektrolyse und Versetzen mit dem äquivalenten Volumen 2%iger NaOH-Lösung.
- Abtrennen der organischen Phase, dreimaliges Ausschütteln der wässrigen Phase mit Dichlormethan, Vereinigen der organischen Phasen.
- Waschen der organischen Phase mit dem äquivalenten Volumen Wasser zur Entfernung von Hydroxid-Ionen aus der organischen Phase.
- Abrotieren des CH_2Cl_2 , Entfernen des Benzonnitrils am Hochvakuum.
- Dreifaches Extrahieren der Produkte mit Diethylether.

Im folgenden wurde deshalb bei der Aufarbeitung vor allem diese Methode angewendet, da sie, wenn auch mit gewissen Einschränkungen, auf kleine Volumina, zum Beispiel bei Arbeiten im Mikrotiterplattenformat, übertragbar ist.

4.2.2 Elektrochemische Darstellung einer Kollektion von 1,2,4-Triazolen

Es soll nun eine Reihe von 1,3,5-Triphenyl-1,2,4-triazolen **3**, mit verschiedenartig substituierten Phenylresten dargestellt und mit Hilfe chromatographischer Methoden quantifiziert werden.

4.2.2.1 1,3,5-Triphenyl-1,2,4-triazol 3aaa aus Benzaldehydphenylhydrazon 1aa und Benzonnitril 2a Benzaldehydphenylhydrazon **1aa** wurde mit dem 200fachen Überschuß an **2a** elektrolysiert. Im CV tritt vor der Elektrolyse bei +550 mV das Oxidationssignal von **1aa** zum Radikalkation, sowie ein weiterer Elektronentransfer bei +1500 mV (Abb. 42a) auf. Im kathodischen Bereich ist ein Signal bei -960 mV zu beobachten. Nach Zugabe von Benzonnitril sinkt der Strom des zweiten Oxidationspeaks sowie des Reduktionssignales. Im Vergleich zu **1ab** ist der zweite Oxidationspeak, bei dem protoniertes **1aa** oxidiert wird, deutlich schwächer ausgeprägt (vgl. Abb. 37). Die Basizität von **1aa** ist offensichtlich geringer als die von Anisaldehydphenylhydrazon.

Nach der Elektrolyse ist das 1. Oxidationssignal des Edukts verschwunden, der Peak des protonierten Hydrazons ist noch schwach vorhanden. Bei negativen Potentialwerten treten zwei Wellen auf. Insgesamt ist das Muster ähnlich wie bei der Elektrolyse von **1ab** in Gegenwart von **2a**. Der Verlauf der Ladung zeigt einen exponentiell

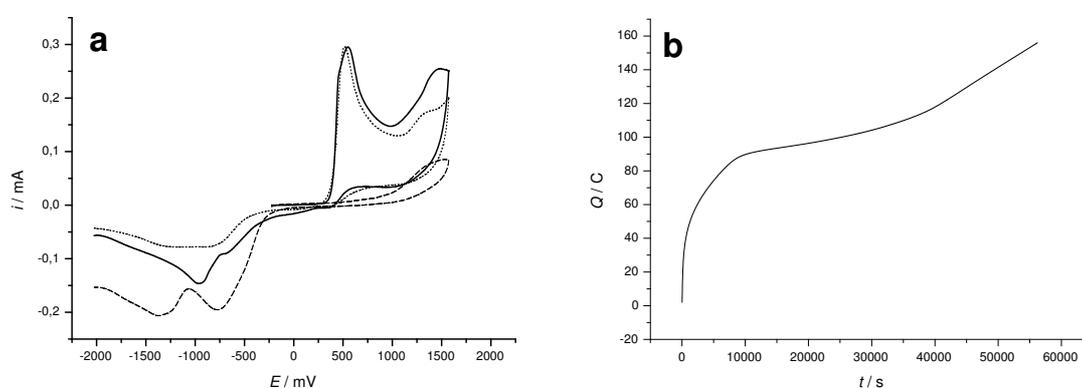


Abbildung 42: a) Cyclovoltammogramme ($v = 300 \text{ mV/s}$) von **1aa** ($c \approx 1.5 \cdot 10^{-2} \text{ mol/l}$) ohne (—) und mit **2a** (200facher Überschuß), vor ($\cdot \cdot \cdot$) und nach der Elektrolyse (— —) bei +674 mV. b) Ladungs-Zeit-Verlauf der Elektrolyse.

kleiner werdenden Anstieg bis ca. 90 - 100 C (entspricht etwa 2 Elektronen/Molekül), danach steigt die Kurve wieder stärker an. Der Elektrolysestrom fällt also zunächst ab und wird dann wieder größer. Cyclovoltammetriemessungen mit dem chemisch dargestellten 1,3,5-Triphenyl-1,2,4-triazol **3aaa** ergaben, dass dieses bei dem angelegten Elektrolysepotential nicht oxidiert wird. Daher kann das Ansteigen des Elektrolysestroms ab ca. 40000 s nur durch Oxidation von während der Elektrolyse gebildeten Nebenprodukten erklärt werden. Bei der Elektrolyse flossen 156 C, was 3.2 Elektronen/Molekül entspricht.

Im GC-Spektrum der nach Methode G aufgearbeiteten Reaktionslösung treten neben dem Signal von Triazol **3aaa** bei der Retentionszeit $t = 15.67 \text{ min}$ noch eine Reihe weiterer Peaks von Nebenprodukten auf (Abb. 43).

Das Signal bei $t = 17.75 \text{ min}$ entspricht trimerisiertem Benzonitril. Die Verbindung, die bei $t = 16.6 \text{ min}$ im GC auftritt, zeigt im MS den Molekülpeak bei $m/z = 197$, was protoniertem **1aa** entspricht. Bei diesem System wird das protonierte **1aaH⁺** offensichtlich in der Zeitskala der Elektrolyse nicht wieder vollständig zu **1aa** deprotoniert und kann daher auch im CV noch nachgewiesen werden.

4.2.2.2 1,5-Diphenyl-3-(4-nitrophenyl)-1,2,4-triazol 3aca aus 4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon 1ac und Benzonitril 2a Das Cyclovoltammogramm einer Lösung von 4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon **1ac** zeigt ein Oxidationssignal bei +900 mV (Abb. 44). Der Peak ist breit und symmetrisch, dies deutet auf Adsorptionserschei-

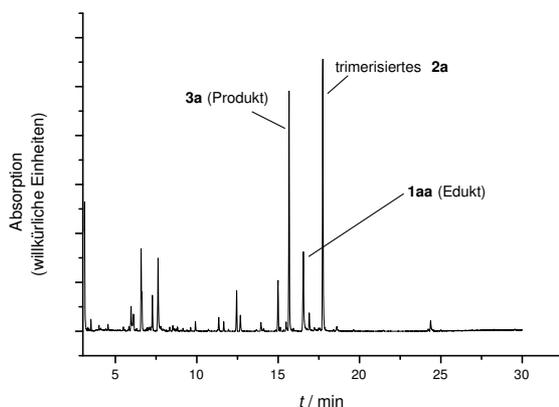


Abbildung 43: GC-Analyse des Diethylether-Extraktes nach Elektrolyse von Benzaldehyd-phenylhydrazon **1aa** (0.51 mmol) mit **2a** (102 mmol), Aufarbeitung nach Methode G.

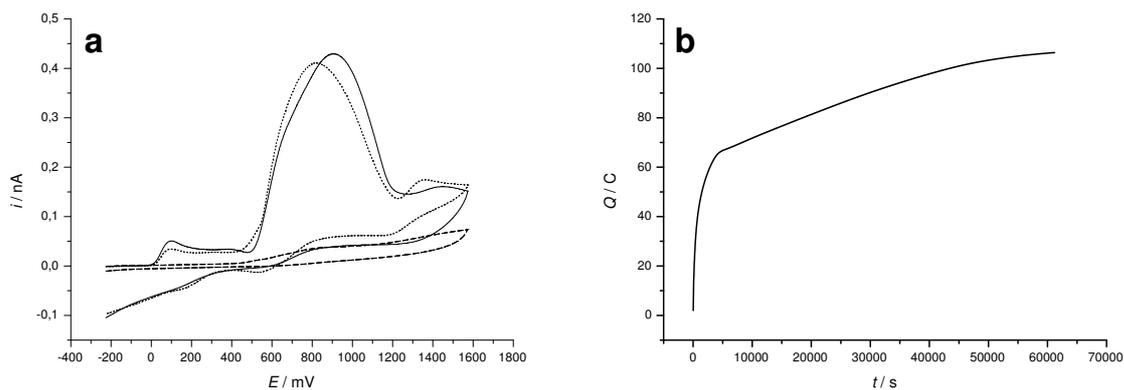


Abbildung 44: a) Cyclovoltammogramme ($v = 300 \text{ mV/s}$) von 4-Nitrobenzaldehyd-phenylhydrazon **1ac** ($c \approx 1.2 \cdot 10^{-2} \text{ mol/l}$) ohne (—) und mit **2a** (200facher Überschuß) vor (···) und nach der Elektrolyse (---) bei +974 mV. b) Ladungs-Zeit-Verlauf der Elektrolyse.

nungen an der Elektrodenoberfläche hin [101]. Bei +1450 mV ist ein sehr schwaches Signal von protoniertem **1ac** zu beobachten. Der Peak bei +100 mV wird auf eine Verunreinigung zurückgeführt.

Nach Zugabe von Benzonitril **2a** verschieben sich die Signale um ca. -100 mV. Die-

ses Verhalten deutet auf eine basische Wirkung des Benzonitrils hin. Da die Nitrogruppe aufgrund ihrer elektronenziehenden Wirkung positive Ladungen schlecht stabilisiert, kann das Radikalkation **6ac** durch Protonenakzeptoren leicht deprotoniert werden. Der Peakstrom des ersten Oxidationssignals sollte dabei ansteigen, da aber Benzonitril nur schwach basisch wirkt, überwiegt der Verdünnungseffekt durch die Volumenerhöhung nach Zugabe von **2a**.

In der Ladungs-Zeit-Kurve der Elektrolyse bei +974 mV vs. Fc ist ein Knick bei etwa 60-70 C zu beobachten. Der Anstieg ist danach linear und wird zum Schluß flacher (Abb. 44b). Auch dieser Verlauf weicht vom Idealverhalten ab, jedoch steigt die Kurve nach einer gewissen Zeit nicht mehr stärker an, wie bei der Elektrolyse von Benzaldehydphenylhydrazon **1aa** mit **2a**. Bei der Elektrolyse flossen 106 C, was 2.7 Elektronen/Molekül entspricht. Im CV sind nach der Elektrolyse beide Oxidationssignale von **1ac** verschwunden, das Edukt wurde vollständig umgesetzt.

Nach Aufarbeitung treten im GC/MS nur zwei signifikante Signale auf (Abb. 45). Der

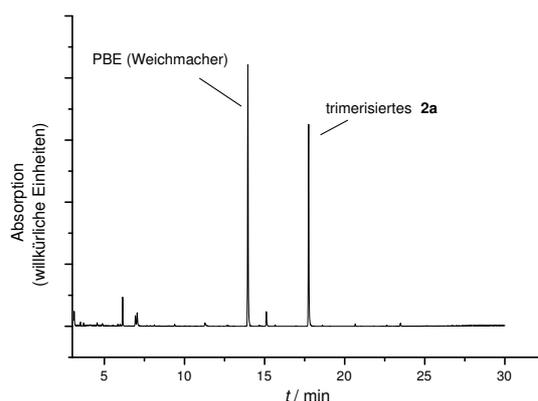


Abbildung 45: GC-Analyse des Diethylether-Extraktes nach Elektrolyse von 4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon (0.41 mmol) mit **2a** (81.6 mmol), Aufarbeitung nach Methode G.

Peak bei 17.75 min entspricht trimerisiertem Benzonitril. Das Signal bei 13.94 min zeigt im Massenspektrum den Molekülpeak bei $m/z = 279$. Durch einen Vergleich mit Referenzspektren konnte diese Verbindung als Phthalsäuredibutylester (PBE) – ein Weichmacher – identifiziert werden [75]. Das PBE wurde offensichtlich im Lauf der Aufarbeitung aus Kunststoff- oder Gummiteilen von Laborgeräten aufgenommen. Es handelt sich somit um einen Artefakt. Das eigentliche Produkt **3aca** konnte

bei diesem Experiment nicht nachgewiesen werden. Wahrscheinlich stabilisiert sich das Radikalkation der Primäroxidation schnell durch Protonenabgabe und ist dann einem nucleophilen Angriff durch das Benzotrifil nicht mehr zugänglich.

4.2.2.3 3,5-Diphenyl-1-(4-nitrophenyl)-1,2,4-triazol 3ca aus Benzaldehyd-4-nitrophenylhydrazon 1ca und Benzotrifil 2a Ist die Nitrogruppe am Phenylhydrazinrest substituiert, liegt der Oxidationspeak von **1ca** zu **1ca^{•+}** bei +830 mV (Abb. 46). Nach Zugabe von **2a** tritt ein sehr schwaches zweites Signal bei +1290 mV auf. In beiden Fällen ist kein Rückpeak zu erkennen. Die Lösung wurde bei +1074 mV vs.

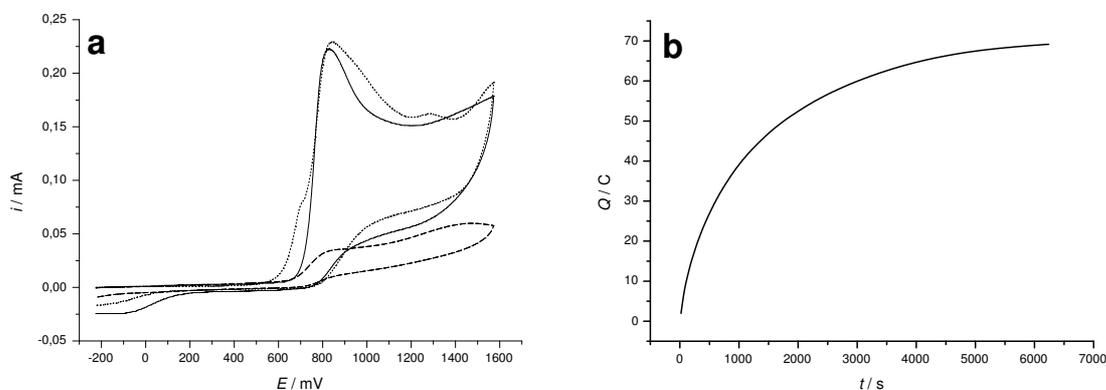


Abbildung 46: a) Cyclovoltammogramme ($v = 300$ mV) von Benzaldehyd-4-nitrophenylhydrazon **1ca** ($c \approx 1.1 \cdot 10^{-2}$ mol/l) ohne (—) und mit **2a** (200facher Überschuss), vor (···) und nach der Elektrolyse (---) bei +1074 mV. b) Ladungs-Zeit-Verlauf der Elektrolyse

Fc elektrolysiert. Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Elektrolysen entspricht die Ladungs-Zeit-Kurve dem typischen exponentiellen Verlauf. Nach der Elektrolyse war im CV noch das Signal des Edukts zu beobachten. Die Lösung wurde deshalb nochmals elektrolysiert. Die Coulometrie ergab einen Wert von 4.8 Elektronen/Molekül.

Im Gaschromatogramm ist der Produktpeak bei $t = 20.5$ min relativ klein. Weiterhin tritt ein schwaches Signal von noch vorhandenem Benzaldehyd-4-nitrophenylhydrazon bei 15.2 min auf (Abb. 47). Der intensivste Peak bei 13.9 min entspricht Phthalsäuredibutylester, welcher bei der Aufarbeitung aufgenommen wurde (vgl. S. 69).

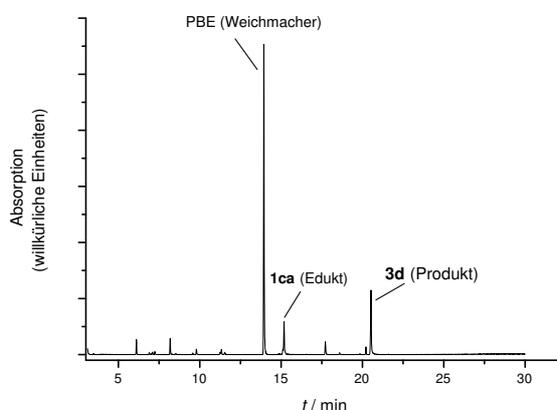


Abbildung 47: GC-Analyse des Diethylether-Extraktes der Elektrolyse von Benzaldehyd-4-nitrophenylhydrazon **1ca** in Gegenwart von **2a**, Aufarbeitung nach Methode G.

4.2.2.4 1,3-Di-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol 3bba aus Anisaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon 1bb und Benzonitril 2a Ist das Hydrazon an beiden Phenylgruppen in p-Stellung mit einer Methoxygruppe substituiert, so treten im CV die beiden Signale, welche der Oxidation von **1bb** bzw. protoniertem **1bb** entsprechen, bei +200 und +900 mV auf (Abb. 48a). Daneben ist noch ein dritter Peak bei +1400 mV zu beobachten. Es wird vermutet, dass dieses dritte Signal von einem Nebenprodukt stammt, welches im betrachteten Potentialfenster oxidiert wird.

Der Ladungs-Zeit-Verlauf der Elektrolyse ähnelt dem der Elektrolyse von 4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon **1ac** mit Benzonitril (Abb. 48b). Auch hier liegt die Ladung mit 4.7 Elektronen/Molekül deutlich über dem erwarteten Wert von 2 Elektronen/Molekül. Nach der Elektrolyse sind im CV die ersten beiden Oxidationspeaks verschwunden, während der dritte bei +1400 mV nach wie vor vorhanden ist. Im Gaschromatogramm wird ein deutlicher Peak des Produkts **1bb** bei $t = 22.1$ min und ein kleineres Signal bei 17.8 min, welches trimerisiertem Benzonitril entspricht, beobachtet. Zusätzlich treten zwei weitere signifikante Peaks bei 5.5 und 6.9 min auf (Abb. 49), die beide im Massenspektrum einen Molekülpeak von $m/z = 209$ zeigen. Bei diesen beiden Massenspektren treten Fragmentensignale bei $m/z = 194$, 166 und 140 auf. Die Differenzen zwischen diesen Peaks betragen 15 ($-\text{CH}_3$ der Methoxygruppe), 28 ($-\text{N}_2$ der Hydrazongruppe) und 26 ($-\text{CN}$ aus aromatischen Nitrilen) [75]. Dies deutet auf ein Addukt von Benzonitril an ein Hydrazonfragment hin. Der Verbindung die im dritten Peak des CV bei -1400 mV oxidiert wird, können die GC-Signale bei 5.5

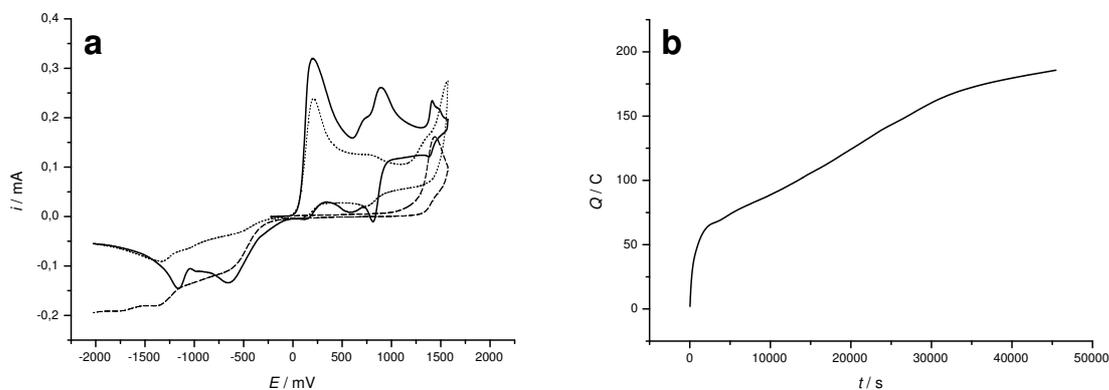


Abbildung 48: a) Cyclovoltammogramme ($v = 300 \text{ mV/s}$) von Anisaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon ($c \approx 1.2 \cdot 10^{-2} \text{ mol/l}$) ohne (—) und mit **2a** (200facher Überschuß), vor (···) und nach der Elektrolyse (---) bei +374 mV. b) Ladungs-Zeit-Verlauf der Elektrolyse.

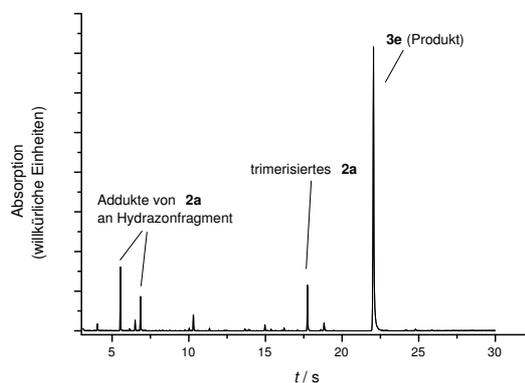


Abbildung 49: GC-Analyse des Diethylether-Extraktes der Elektrolyse von Anisaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **1bb** (0.41 mmol) mit **2a** (83 mmol), Aufarbeitung nach Methode G.

und 6.9 min nicht entsprechen. Im Massenspektrum wurde bei diesen Peaks das Vorhandensein einer aromatischen Nitrilgruppe nachgewiesen und das dritte Oxidationssignal tritt auch ohne Zusatz von Benzonnitril auf. Es handelt sich bei diesem dritten Oxidationspeak möglicherweise um einen Artefakt, oder die Verbindung wird

wie Benzonitril im GC nicht erfasst.

4.2.2.5 1-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol **3bca** aus 4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **1bc** und Benzonitril.

Eine weitere Substitutionsvariante ist die Einführung sowohl eines elektronenziehenden als auch eines elektronenschiebenden Substituenten in die Phenylgruppen des Hydrazons wie bei 4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **1bc**. Im CV von **1bc** treten zwei Oxidationssignale bei +480 und +1000 mV auf (Abb. 50a). Im

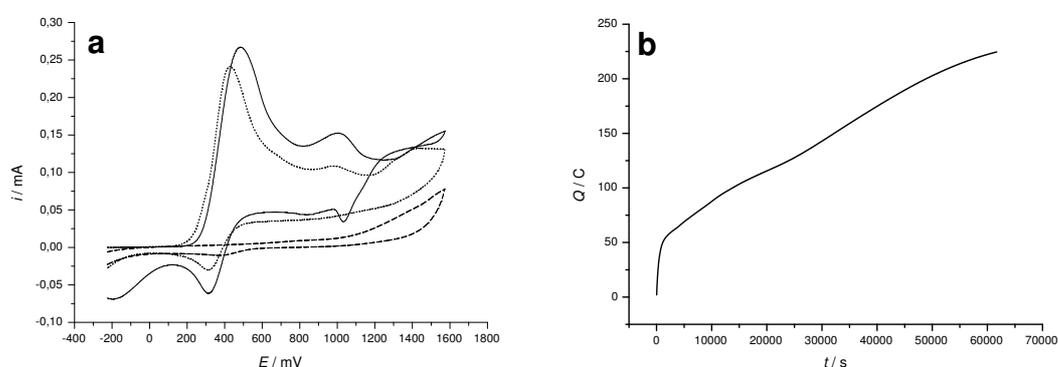


Abbildung 50: a) Cyclovoltammogramme ($v = 300$ mV/s) von 4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **1bc** ($c \approx 1.1 \cdot 10^{-2}$ mol/l) ohne (—) und mit **2a** (200facher Überschuss), vor (···) und nach der Elektrolyse (---) bei +574 mV. b) Ladungs-Zeit-Verlauf der Elektrolyse.

Rückscan ist ein Signal bei +310 mV zu beobachten, welches auf eine Reduktion des Radikalkations hindeutet. Die Peakpotentialdifferenz ΔE_p ist mit 170 mV allerdings größer als für einen Einelektronentransfer ($\Delta E_p = 58$ mV [102]) erwartet wird. Solche erhöhten Differenzen können davon herrühren, dass die die Elektronenübertragung aus der Lösung auf die Elektrode (bzw. umgekehrt) kinetisch gehemmt ist (Quasireversibilität) [101]. Dieser Effekt kann aber auch durch nicht oder schlecht kompensierten iR -Fehler auftreten [101].

Das Radikalkation **6bc** kann also bei dieser Zeitskala in der Cyclovoltammetrie nachgewiesen werden. Bei den bisher untersuchten Hydrazonen wurde kein entsprechendes Reduktionssignal im CV beobachtet. Demnach ist **6bc** stabiler als die Radikalkationen der anderen Hydrazone.

Die erhöhte Stabilität ist auf den sogenannten captodativen Effekt zurückzuführen [103,104]. Die kombinierten Einflüsse von elektronenziehenden (*captor*) und elek-

tronenschiebenden (*donor*) Substituenten auf ein Radikalzentrum führt zu einer erhöhten Stabilisierung.

Diese Stabilisierung kann über die Anzahl der Grenzformeln bei der Valence-Bond-Methode erklärt werden. Im Detail wird darauf in Kapitel 4.2.3 eingegangen. Der Energiegewinn beim captodativen Substituenteneffekt kann auch über die Molekülorbitaltheorie gedeutet werden. Dabei wechselwirkt das „Single Occupied Molecular Orbital“ (SOMO) einerseits mit einem Akzeptor-Orbital A (Abb. 51a). Aus dieser Einelektronen-Wechselwirkung resultiert eine Stabilisierung des Radikalzentrums. Andererseits stabilisiert ein Donor D über eine Dreielektronen-Wechselwirkung mit dem SOMO (Abb. 51c). Das resultierende einfach besetzte Orbital ψ_2 liegt energetisch höher als das ungestörte SOMO. Ein Donor-substituiertes Radikal ist folglich ein besserer Einelektronendonator als ein unsubstituiertes Radikal.

Die Wechselwirkung zwischen ψ_2 und dem Akzeptororbital A ist in Abbildung 51b dargestellt. Ist die Energiedifferenz zwischen ψ_2 und A kleiner als die zwischen SOMO und A, ist die Stabilisierung durch den Akzeptor im capto-dativen Radikal größer als im monosubstituierten Radikal.

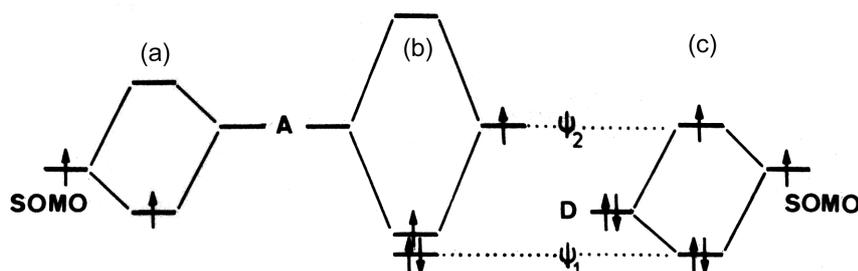


Abbildung 51: Wechselwirkung eines ungestörten Radikalorbitals (SOMO) a) mit einem unbesetzten Akzeptororbital A; c) mit einem besetzten Donororbital D, woraus ein neues, einfach besetztes Orbital ψ_2 resultiert. b) Captodative Stabilisierung durch Wechselwirkung von ψ_2 mit A. Abbildung aus [103].

Nach der Zugabe von **2a** ist der Peak wie im Falle von 4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon **1ac** zu negativeren Potentialwerten hin verschoben und der Strom wird kleiner. Die Ladungs-Zeit-Kurve der Elektrolyse zeigt das für dieses System offenbar typische, vom exponentiellen Verlauf abweichende Verhalten. Die Coulometrie ergab einen Wert von 6.3 Elektronen/Molekül. Die CV-Kontrolle nach der Elektrolyse bestätigt die vollständige Abreaktion des Edukts.

Im Gaschromatogramm tritt ein intensives Produktsignal bei $t = 23.5$ min auf (Abb.

52). Weiterhin ist der Peak des trimerisierten Benzonitrils zu beobachten.

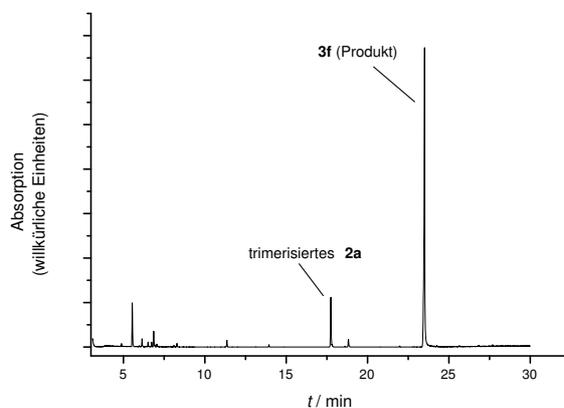


Abbildung 52: GC-Analyse des Diethylether-Extraktes der Elektrolyse von 4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **1bc** mit **2a**, Aufarbeitung nach Methode G.

4.2.2.6 3,5-Di(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol 3abb aus Anisaldehydphenylhydrazon 1ab und 4-Methoxybenzonitril 2b Eine weitere Variationsmöglichkeit ist die Substitution der Phenylgruppe in 5-Position des Triazols. Dies wird durch Substitution im Phenylring von Benzonitril erreicht. Es wird erwartet, dass die elektronenschiebende Methoxygruppe die Nucleophilie des Nitrilstickstoffs erhöht. Als Beispiel wurde **1ab** in Gegenwart von 4-Methoxybenzonitril **2b** elektrolysiert. Im Cyclovoltammogramm treten die beiden Oxidationspeaks bei +390 und +1020 mV auf (Abb. 53a). Nach Zugabe von 4-Methoxybenzonitril wird der Peak des protonierten Hydrazons deutlich schwächer. Dieser Effekt ist stärker ausgeprägt als bei Benzonitril. 4-Methoxybenzonitril scheint demnach stärker basisch zu sein als **2a**.

Nach der Elektrolyse wird im CV kein Signal des Edukts mehr beobachtet. Im kathodischen Potentialbereich wird ein hoher Strom gemessen. Im Ladungs-Zeit-Verlauf treten die typischen Störungen mit Abknicken der Kurve und erneutem Anstieg auf. Bei dieser Elektrolyse wurden 7 Elektronen pro Molekül übertragen.

Nach Aufarbeitung der Reaktionslösung ist im GC-MS praktisch nur der Produktpeak zu beobachten (Abb. 54). Das Edukt wurde demnach vollständig umgesetzt und

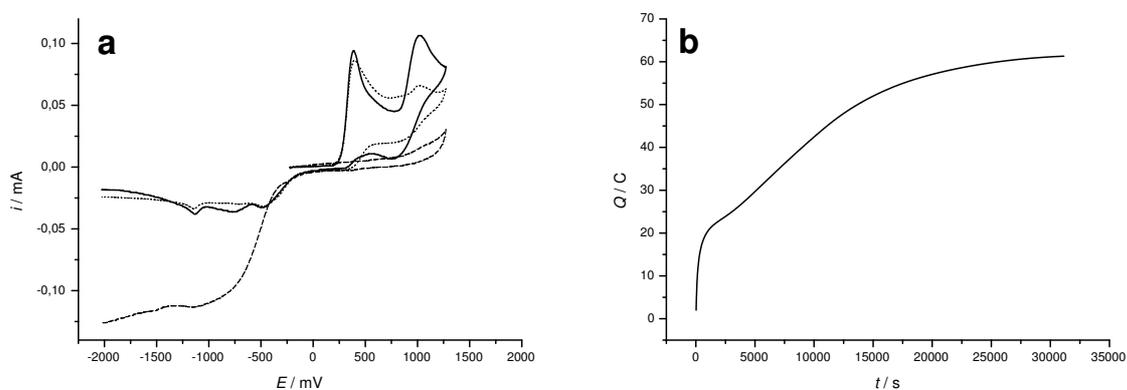


Abbildung 53: a) Cyclovoltammogramme ($v = 300 \text{ mV/s}$) von Anisaldehydphenylhydrazon **1ab** ($c \approx 3 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$) ohne (—) und mit 4-Methoxybenzonitril **2b** (200facher Überschuß), vor (···) und nach der Elektrolyse (---) bei +574 mV. b) Ladungs-Zeit-Verlauf der Elektrolyse.

Nebenreaktionen finden kaum statt. Weiterhin tritt bei p-Methoxybenzonitril keine Trimerisierung auf wie im Fall von Benzonitril.

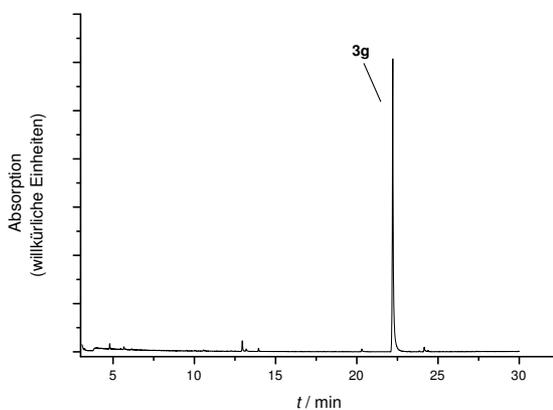


Abbildung 54: GC-Analyse des Diethylether-Extraktes der Elektrolyse von Anisaldehydphenylhydrazon **1ab** mit 4-Methoxybenzonitril **2b**, Aufarbeitung nach Methode G.

4.2.2.7 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol 3abc aus Anisaldehydphenylhydrazon und 2,4-Dimethoxybenzonnitril 2c Die Einführung einer weiteren Methoxygruppe in **2b** sollte die Nucleophilie des Nitrils noch weiter erhöhen. In einem weiteren Experiment wurde daher 2,4-Dimethoxybenzonnitril **2c** als Eduktkomponente neben **1ab** verwendet.

Nach Zugabe des Nitrils wird der erste Oxidationspeak von **1ab** im CV um etwa 70 mV in kathodische Richtung verschoben (Abb. 55a). Das zweite Signal verschwindet vollständig. Nitril **2c** ist demnach tatsächlich noch basischer als p-Methoxybenzonnitril. Nach der Elektrolyse bei +474 mV ist kein Oxidationspeak mehr zu beobachten, **1ab**

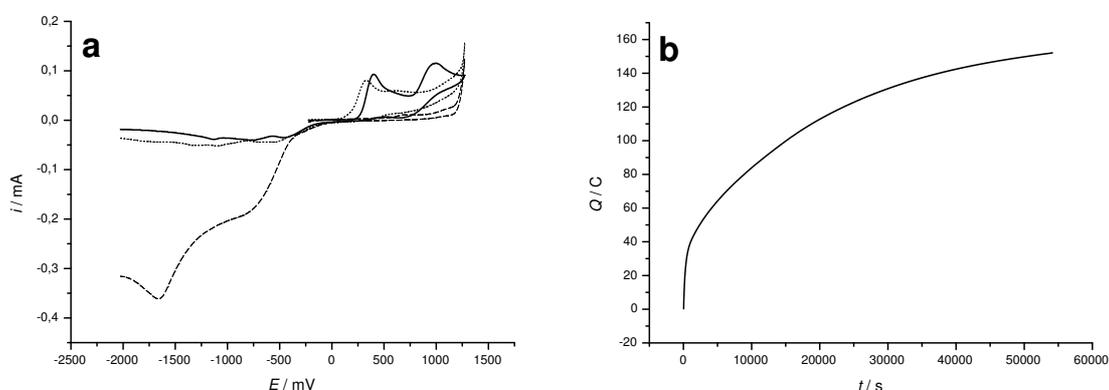


Abbildung 55: a) Cyclovoltammogramme von Anisaldehydphenylhydrazon ($c \approx 3 \cdot 10^{-3}$ mol/l) (—) in Gegenwart von 2,4-Dimethoxybenzonnitril (200f. Überschuß) vor (···) und nach der Elektrolyse (---) bei +474 mV. b) Ladungs-Zeit-Verlauf der Elektrolyse

hat abreagiert. Die Ladungs-Zeit-Kurve hat einen fast idealen, exponentiellen Verlauf. Allerdings ergab die Coulometrie einen Wert von 17,5 Elektronen/Molekül. Dies kann eigentlich nicht mehr ausschließlich mit Nebenreaktionen erklärt werden, sondern nur durch Regeneration einer oxidierbaren Spezies. Dabei wird eine Verbindung, die an der Elektrode oxidiert wurde, durch Lösungsmittelmoleküle, Leitsalzionen oder überschüssige Eduktmoleküle wieder reduziert. Das Molekül kann danach erneut oxidiert werden, durch diesen Kreislauf wird die geflossene Ladung kontinuierlich höher. Um 2,4-Dimethoxybenzonnitril kann es sich bei dieser Verbindung nicht handeln, da sonst ein intensives Oxidationssignal im CV auftreten müsste. Dieses Signal wäre aufgrund des hohen Überschusses an **2c** deutlich höher als die Peaks des Hydrazons.

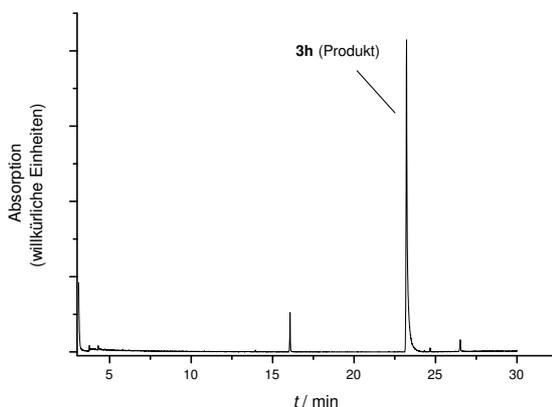


Abbildung 56: GC-Analyse des Diethylether-Extraktes der Elektrolyse von Anisaldehydphenylhydrazon (0.09 mmol) mit 2,4-Dimethoxybenzonnitril (18 mmol) Aufarbeitung nach Methode G.

Die Spezies, die bei dieser möglichen Nebenreaktion beteiligt sein könnte, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Im Gaschromatogramm tritt im wesentlichen der Produktpeak von **3abc** bei $t = 23.2$ min auf (Abb. 56). Im Gegensatz zu den Experimenten mit Benzonnitril werden bei den methoxysubstituierten Nitrilen nahezu keine Nebenprodukte nachgewiesen. Insbesondere wurde keine Trimerisierung des Nitrils beobachtet.

4.2.3 Quantifizierung der Elektrosyntheseprodukte

Um eine Aussage über den Einfluß der Substituenten auf die Produktausbeute zu treffen wurden die aufgearbeiteten Elektrolyselösungen mittels Gaschromatographie quantifiziert. Dabei wurde die Methode des *inneren Standards*[105] verwendet, bei der die gleiche oder eine dem gesuchten Produkt chemisch ähnliche Substanz in bekannter Menge zur Probe gegeben wird. Das Peakflächenverhältnis dient dann als analytischer Parameter. Dabei werden Unsicherheiten bedingt durch die Probeninjektion vermieden.

In den vorliegenden Experimenten wurden für die untersuchten Triazole Eichgeraden erstellt. Dazu wurden verschiedene Massenverhältnisse der zu untersuchenden reinen Substanz mit einer Standardverbindung gaschromatographisch gemessen und die Peakflächenverhältnisse gegen die Massenverhältnisse aufgetragen. Im Idealfall sollte sich dann eine Gerade ergeben (Eichgerade). Die Steigung dieser Eich-

geraden ist der Responsefaktor.

Zur Ermittlung der Ausbeute wird zu der Probe die Standardverbindung zugegeben. Im Gaschromatogramm wird dann das Peakflächenverhältnis Standard/Probe ermittelt. Über den Responsefaktor lässt sich das Massenverhältnis Standard/Probe bestimmen, daraus kann die Ausbeute der Probe über die eingesetzte Standardmenge ermittelt werden. Liegen die Eichgeraden bzw. die Responsefaktoren für verschiedene Verbindungen vor, so braucht in späteren (z. B. miniaturisierten) Experimenten nur das Peakflächenverhältnis zwischen Standard und Probe ermittelt zu werden, um die Ausbeute zu bestimmen.

Von den hier elektrochemisch dargestellten Triazolen wurden von PROBST die entsprechenden Referenzverbindungen **3aaa**, **3aba**, **3aca**, **caa 3bba**, **3bca**, **3abb** und **3abc** auf chemischem Weg dargestellt [61]. Als Standard wurde 1,5-Diphenyl-3-(4-nitrophenyl)-1,2,4-triazol **3aca** verwendet. Von PROBST wurden die Triazole **3aaa**, **3aba**, **3aca**, **caa 3bba**, **3bca**, **3abb** und **3abc** jeweils in verschiedenen Verhältnissen mit **3aca** vermessen und die entsprechenden Eichgeraden bzw. Responsefaktoren ermittelt [61]. Anhand dieser Geraden wurden die Ausbeuten der Triazole aus den Elektrosynthesen bestimmt.

Wie in Kap. 4.2.1 erwähnt, wurde die Reaktionslösung nach der Elektrolyse von **1ab** mit **2a** direkt gaschromatographisch vermessen. Die Ausbeute von **3aba** betrug dabei 49%. Dies erscheint relativ wenig, allerdings muss berücksichtigt werden, dass ein Teil der Hydrazonmoleküle durch freiwerdende Protonen protoniert wird und somit nicht oxidiert werden kann. Allerdings führt die gaschromatographische Analyse der unaufgearbeiteten Lösung aufgrund der Gegenwart des Leitsalzes zur Verunreinigung der Säule. Nach der Optimierung der Aufarbeitung (Methode G, vgl. Abschnitt 4.1.2.9) wird für **3aba** eine Ausbeute von 36 % erhalten.

Die Ausbeuten der in dieser Arbeit makroskopisch dargestellten Triazole **3** sind in Tabelle 13 dargestellt. Weiterhin sind zur Diskussion der Substituenteneffekte die Peakpotentiale $\Delta E_p^{\text{ox}1}$ der Primäroxidation aus den Cyclovoltammogrammen und die Potentiale E_{EL} bei denen die Hydrazone bei den untersuchten Elektrosynthesen oxidiert wurden, aufgeführt.

Die Peakpotentiale des ersten Oxidationspeaks sind im Einklang mit den erwarteten Substituenteneffekten: elektronenziehende Gruppen ($-\text{NO}_2$) verschieben das Potential zu positiveren, elektronenschiebende Gruppen ($-\text{OCH}_3$) zu negativeren Werten [106]. Am Beispiel von verschiedenen Benzaldehydphenylhydrazonen war dies bereits früher belegt worden [60, 94, 107].

Im Fall der an R^2 unterschiedlich substituierten Triazole steigt die Reihenfolge der Ausbeuten an Triazol in der Reihenfolge **3aca** – **3aaa** – **3aba**. Ein elektronenschiebender Substituent wirkt sich also günstig auf die Synthese aus, während bei der elektro-

Tabelle 13: Peakpotentiale der Hydrazone **1** in Gegenwart der Nitrile **2**, Elektrolysepotentiale und Ausbeuten der elektrochemisch dargestellten Triazole

Triazol	R ^{1a}	R ²	R ³	E _p ^{ox1b} /mV	E _{EL} ^c /mV	Ausbeute/% ^d
3aaa	H	H	H	+550	+674	6
3aba	H	p-CH ₃ O	H	+400	+574	36
3aca	H	p-NO ₂	H	+900	+974	0
3caa	p-NO ₂	H	H	+830	+1074	10
3bba	p-CH ₃ O	p-CH ₃ O	H	+200	+374	22
3bca	p-CH ₃ O	p-NO ₂	H	+480	+574	25
3abb	H	p-CH ₃ O	p-CH ₃ O	+390	+574	6
3abc	H	p-CH ₃ O	m-CH ₃ O, p-CH ₃ O	+330	+474	22

a) R¹,R²,R³ bezeichnen hier die Substituenten an den Phenylgruppen in 1,3- und 5-Position des Triazols **3**

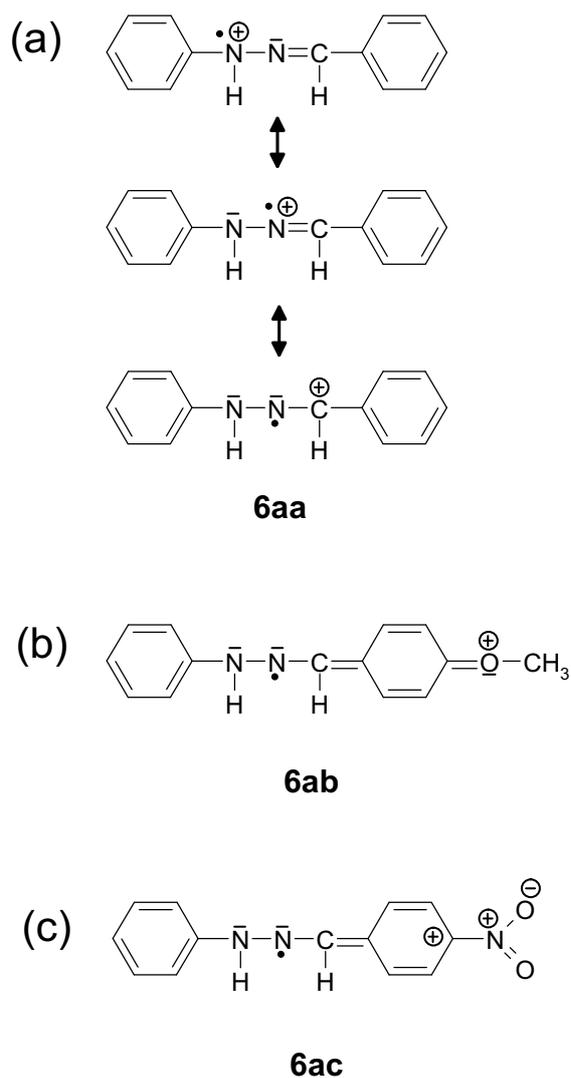
b) Peakpotential (vs. Fc) des ersten Oxidationspeaks

c) Elektrolysepotential (vs. Fc)

d) nach Aufarbeitungsmethode G

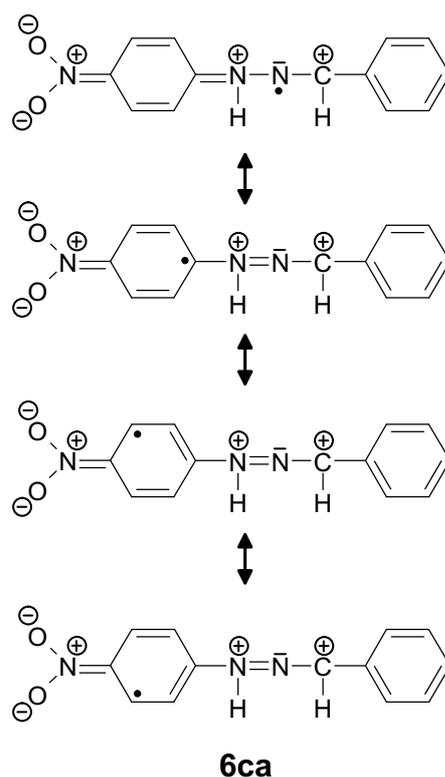
nenziehenden Nitrogruppe überhaupt kein Produkt nachgewiesen werden konnte. Ein entscheidender Schritt bei der Triazolsynthese ist der Angriff des Nitrilmoleküls **2** an das Radikalkation **6**. Dabei ist wichtig, dass das Radikalkation für eine gewisse Zeit stabil ist, um vom Nitril angegriffen werden zu können und nicht zum Beispiel durch Deprotonierung abreagiert. Die einfachste Erklärung für die Stabilität eines Radikals basiert auf der Anzahl der Grenzformeln bei der Valence-Bond-Methode. Je mehr solcher Grenzstrukturen für das Radikal möglich sind, desto stabiler ist es. Schema 4a zeigt die Grenzstrukturen des Radikalkations **6aa** aus Benzaldehydphenylhydrazon **1aa**. Wird der Aldehydrest des Hydrazons mit einer elektronenschiebenden Methoxygruppe substituiert (Hydrazon **1ab**), ist im Vergleich zu **6aa** eine

zusätzliche Grenzstruktur für **6ab** möglich (Schema 4b). Somit ist **6ab** stabiler als **6aa**. Ist dagegen in p-Stellung eine Nitrogruppe vorhanden, so ist verglichen mit **6aa** keine weitere Grenzformel von **6ac** möglich. Es ergibt sich sogar eine ungünstige Wechselwirkung, da bei **6ac** zwei positive Ladungen relativ dicht nebeneinander liegen können (Schema 4c). Somit wird **6ac** im Vergleich zu **6aa** eher destabilisiert. Die



Schema 4: Grenzstrukturen der Radikalkationen aus der Oxidation von a) **1aa**, b) **1ba** und c) **1ca**.

Ausbeuten der Triazole korrelieren also mit der Stabilität der Radikalkationen. Ist die Nitrogruppe dagegen am Hydrazinrest substituiert (Hydrazon **1ca**), wird mit 10 % sogar eine höhere Ausbeute an **3aca** erhalten als beim unsubstituierten **3aaa**. Das Radikalkation **6ca** ist offensichtlich stabiler als **6aa** und **6ac**. Im Vergleich zu **6aa** sind vier zusätzliche Grenzstrukturen möglich (Schema 5). Aufgrund einer hohen Anzahl

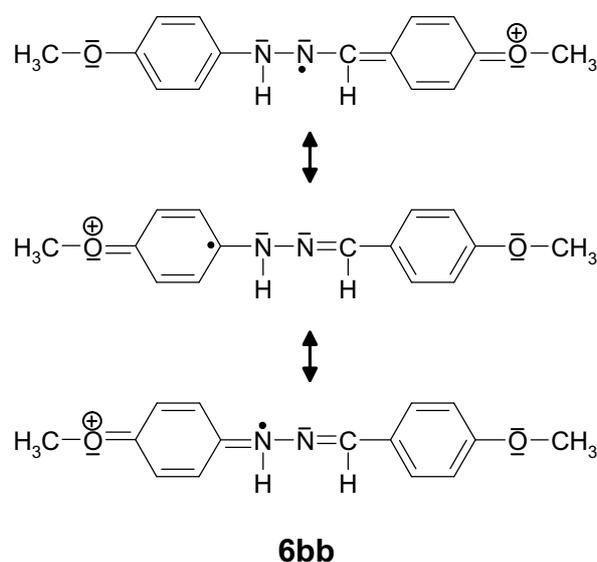


Schema 5: Grenzstrukturen des Radikalkations aus der Oxidation **1ca**.

an Ladungen in den Grenzstrukturen sind diese jedoch energetisch ungünstig, was die Stabilität wiederum erniedrigt. Die Ausbeute bleibt deshalb relativ gering.

Bei zwei Methoxysubstituenten in p-Stellung an den Phenylresten (Hydrazon **1bb**) sind 5 zusätzliche Grenzstrukturen von **6bb** möglich (Schema 6, zwei Grenzstrukturen bei denen das Radikalelektron im Phenylring des Hydrazinrests delokalisiert ist, sind nicht dargestellt). Es wird mit 25 % demnach auch eine höhere Ausbeute an **3bba** im Vergleich zu **3aaa**, **3aca** und **3caa** erhalten.

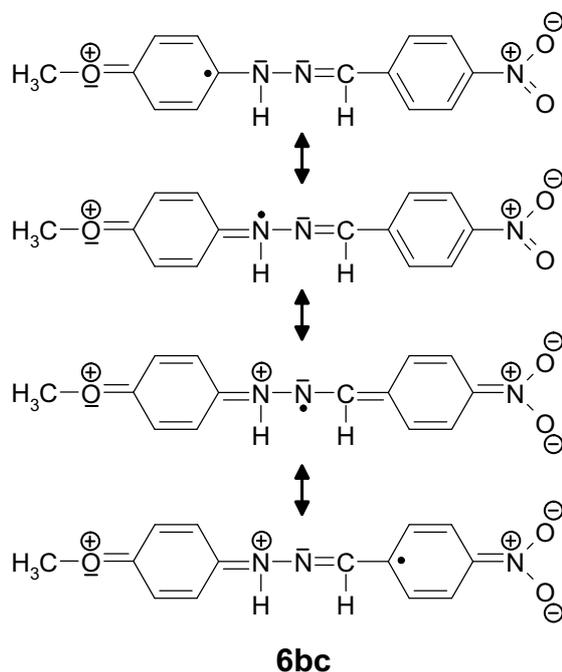
Noch stabiler ist das Radikalkation **6bc**. Hier wird der captodative Effekt wirksam (vgl. Kapitel 4.2.2.5). Bei **6bc** ist die höchste Anzahl an Grenzstrukturen möglich (Schema 7, vier weitere Grenzformeln mit delokalisiertem Radikalelektron in den



Schema 6: Grenzstrukturen des Radikalkations aus der Oxidation **1bb**. Zwei weitere Grenzstrukturen mit Delokalisation des Radikalelektrons im Phenylring sind nicht dargestellt.

Phenylringen sind nicht dargestellt). Einige dieser Strukturen sind jedoch wie bei **6ca** aufgrund der hohen Anzahl an Ladungen ungünstig. Die Ausbeute ist daher mit 25 % nur wenig höher als bei **6bb**.

Die Ausbeuten der Triazole **3** korrelieren also mit der Stabilität der Radikalkationen **6**. Eine Ausnahme bildet die Synthese von **3aba** aus **1ab** und **2a**. Diese Reaktion zeigt die höchste Ausbeute an Triazol, obwohl **6ab** nach der Valence-Bond-Betrachtung nicht das stabilste Radikalkation von allen hier betrachteten ist. Der zweite Oxidationspeak von **1ab** in Gegenwart von **2a** ist im Vergleich zu den anderen Hydrazonen viel deutlicher ausgeprägt (vgl. Abb. 37). Dieser Peak entspricht dem protonierten Hydrazon **1abH⁺** (vgl. Seite 4.2.1.1). Die Protonen können in einer neutralen Lösung bei diesem System nur durch Deprotonierung von **7aba** und **9aba** stammen (vgl. Schema 3). Diese Deprotonierungsreaktion verläuft beim System **1ab** mit **2a** offensichtlich am schnellsten ab. Untersuchungen von HEISS zeigten, dass **1ab** im Vergleich zu anderen Hydrazonen stärker basisch ist [108]. Die Bildung des Triazols wird durch schnelle Deprotonierung von **7** begünstigt. Dieser Effekt ist von den untersuchten Hydrazonen bei **1ab** aufgrund seiner relativ hohen Basizität am stärksten. Daher ist die hohe Ausbeute von **3aba** im Vergleich zu den anderen Triazolen zu erklären. Die Ausbeuten der Triazole korrelieren nicht mit den Oxidationspeakpotentialen der



Schema 7: Grenzstrukturen des Radikalkations aus der Oxidation **1bc**. Vier weitere Grenzstrukturen mit Delokalisation des Radikalelektrons in den Phenylringen sind nicht dargestellt.

korrespondierenden Hydrazone. Dies liegt daran, dass bei der Oxidation von **1** die Elektronendichte in der Hydrazongruppe die entscheidende Rolle spielt, und weniger die Stabilität von **6**.

Für den Einfluß des Nitrils auf die Reaktion wurde erwartet, dass mit zunehmender Anzahl an elektronenschiebenden Substituenten (Methoxygruppen) im Phenylrest des Nitrils die Nucleophilie des Stickstoffatoms erhöht wird und damit die Ausbeute der Triazole in der Reihenfolge **3aba** – **3abb** – **3abc** steigt. Dies ist jedoch nicht der Fall, vielmehr wurde die höchste Ausbeute mit unsubstituiertem Benzonitril **2a** erhalten und die niedrigste mit **2b**. Der Grund dafür könnte sein, dass zwei gegenläufige Effekte die Triazolbildung beeinflussen: einerseits die steigende Nucleophilie des Nitrils, andererseits die zunehmende Basizität mit steigender Zahl an elektronenschiebenden Gruppen am Phenylrest des Nitrils. Ein basisches Medium wirkt sich ungünstig auf die Triazolbildung aus (vgl. Kap. 4.1.1).

1,3,5-trisubstituierte 1,2,4-Triazole können also durch anodische Oxidation von Hydrazonen in Gegenwart von Nitrilen dargestellt werden. Je stabiler das bei der Oxi-

dation des Hydrazons entstandene Radikalkation ist, desto höher ist die Ausbeute des Produkts. Ein weiterer Effekt, der die Ausbeute beeinflusst, ist die Basizität von **1**. Ist das Hydrazon relativ stark basisch wie bei **1ab**, verläuft die Deprotonierung der Zwischenstufen **7** und **9** schneller und die Triazolbildung wird begünstigt. Ist das Medium jedoch zu stark basisch, wird bereits das Radikalkation **6** deprotoniert und kann dann von Nitril nicht mehr angegriffen werden.

Im folgenden sollen nun mehrere Triazole parallel in einer Reaktionslösung dargestellt werden.

4.2.4 Experimente zur parallelen Synthese von 1,2,4-Triazolen nach dem „Reagent-Mixture“-Konzept

Mehrere phenylsubstituierte 1,2,4-Triazole **3** sollen simultan in *einer* Reaktionslösung dargestellt werden, indem eine Mischung einer Eduktkomponente mit einer *einzigsten* Spezies der anderen umgesetzt wird. Diese Methode ist angelehnt an das kombinatorische Konzept der „Reagent-Mixture“-Synthese (vgl. Einleitung). Dabei soll einmal eine Mischung mehrerer Hydrazone in Gegenwart einer einzigen Nitrilkomponente oxidiert werden. In einem weiteren Fall soll ein Hydrazon in Gegenwart einer Nitrilmischung elektrolysiert werden.

Im ersten Fall wurden zur parallelen Darstellung der Triazole **3aaa**, **3aba**, **3aca**, **3bba**, **3bca** die entsprechenden Hydrazone **1aa**, **1ab**, **1ac**, **1bb**, **1bc** simultan in Gegenwart von Benzonitril **2a** oxidiert. In den Cyclovoltammogrammen vor der Elektrolyse verschmelzen sowohl ohne als auch mit **2a** die Oxidationspeaks der Hydrazone ineinander (Abb. 57). Um alle Hydrazone gleichzeitig zu oxidieren, wurde mit +974 mV vs. Fc das Elektrolysepotential der Verbindung mit dem höchsten Oxidationspotential, 4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon, gewählt. Nach 24 h wurde die Elektrolyse abgebrochen, es floss eine Ladung von 550 C, was 5.3 Elektronen/Molekül entspricht. Im Cyclovoltammogramm nach der Elektrolyse sind die Oxidationssignale aller Hydrazone verschwunden, die Edukte wurden umgesetzt.

Bei der Analyse der Produkte aus der nach Methode G aufgearbeiteten Lösung konnte jedoch nur **3aba** aus Anisaldehydphenylhydrazon und **2a** nachgewiesen werden [61]. Dieses Produkt lieferte auch bei den Einzelsynthesen die beste Ausbeute. Die Bildung der anderen Triazole wird in diesem System offensichtlich unterdrückt.

In einem weiteren Experiment wurde daher **1ab** weggelassen. Damit wurde geprüft, ob unter diesen Konkurrenzbedingungen die bei den Experimenten zur Darstellung einzelner Triazole am besten ablaufende Reaktion, **1ab** mit **2a**, alle anderen verdrängt. Diese Elektrolyse wurde bereits nach 3 h 40 min beendet, da das Abbruchkriterium (Absinken des Elektrolysestroms auf 0.1 % seines Anfangswerts) erreicht war. Die

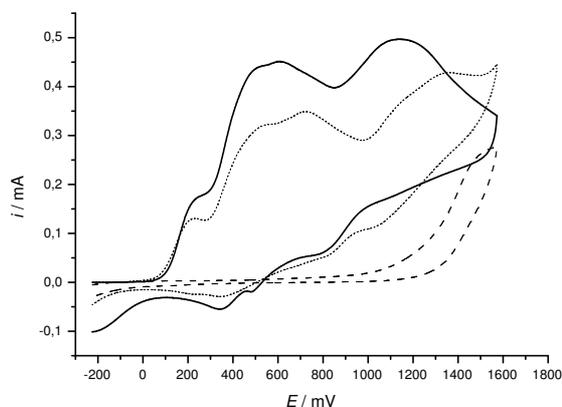


Abbildung 57: Cyclovoltammogramme ($v = 200 \text{ mV/s}$) einer Mischung von Benzaldehydphenylhydrazon **1aa** ($c \approx 7.3 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$), Anisaldehydphenylhydrazon **1ab** ($c \approx 6.3 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$), Anisaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **1bb** ($c \approx 5.6 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$), 4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon **1ac** ($c \approx 6.0 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$), 4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **1bc** ($c \approx 5.5 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$) ohne (—) und mit Benzonitril **2a** (200facher Überschuß), vor ($\cdot \cdot \cdot$) und nach Elektrolyse (---) bei +974 mV.

geflossene Ladung beträgt 102 C, was 3.4 Elektronen/Molekül entspricht. Bei dieser Reaktion konnten die erwarteten Triazole nach Aufarbeitung nur in Spuren gaschromatographisch nachgewiesen werden.

Die Methode der parallelen Synthese bei der die elektrochemisch zu oxidierende Verbindung, also die Hydrazone, variiert werden und das Nucleophil gleich bleibt, war also nicht erfolgreich. Ein Hauptgrund dafür ist, dass alle Hydrazone bei einem einzigen Potential oxidiert werden. Die Potentialselektivität, ein Vorteil der potentiostatischen Elektrolyse, geht dabei verloren. Offensichtlich läuft nur die Reaktion von Anisaldehydphenylhydrazon mit **2a** unter diesen Bedingungen ab. Eine Erklärung, warum bei der Mischung ohne **2a** die Triazole **3aaa**, **3aca**, **3bba** und **3bca** nicht entstanden, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht gefunden werden.

In einem weiteren Ansatz wurde umgekehrt verfahren und verschiedene Nitrile wurden als Mischung in Gegenwart eines einzelnen Hydrazons eingesetzt. Die Hydrazonkomponente kann dann selektiv elektrochemisch oxidiert werden und mit den Nitrilmolekülen abhängig von deren Reaktivität reagieren. Bei diesen Experimenten wurde zudem eine zeitliche Verfolgung der Reaktionen durchgeführt, indem in bestimmten Zeitabständen Proben aus der Lösung entnommen und analysiert wurden.

Dadurch wurde geprüft, ob das Mengenverhältnis der entstehenden Produkte zueinander im Verlauf der Reaktion gleich bleibt.

Zur parallelen Darstellung von 3-(4-Methoxyphenyl)-1,5-diphenyl-1,2,4-triazol **3aba**, 3,5-Di(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol **3abb**, 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol **3abc** und 3-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol **3abd** wurde Anisaldehydphenylhydrazon **1ab** in Gegenwart von Benzonitril **2a**, 4-Methoxybenzonitril **2b**, 2,4-Dimethoxybenzonitril **2c** und 4-Nitrobenzonitril **2d** oxidiert. Es wurde von allen Nitrilen jeweils nur der 20fache Überschuss eingesetzt. Die dem 200fachen Überschuss aller Nitrile entsprechende Menge konnte nicht vollständig in dem vorliegenden Volumen an Lösungsmittel gelöst werden. Bei den Elektrolysen von **1ab** in Gegenwart von unterschiedlichen Nitrilen wurde festgestellt, dass die Produktausbeute nicht mit der Anzahl der die Nucleophilie beeinflussenden Substituenten an der Phenylgruppe der Nitrilkomponente zusammenhängt (vgl. Abschnitt 4.2.3). Als Grund wurde die mit steigender Zahl an Methoxygruppen zunehmende Basizität der Nitrile vermutet. Dadurch wird die Deprotonierung des Radikalkations **6ab** unterstützt und die Reaktion in Richtung von Weg B in Schema 3 gedrängt. Dieser Effekt ist gegenläufig zu der erhöhten Nucleophilie der Nitrile wenn elektronenschiebende Substituenten vorhanden sind. Beim Experiment mit der Mischung der Nitrile ist die Basizität des Mediums für alle Komponenten gleich. Es wird daher erwartet, dass nur der nucleophile Effekt die Ausbeuten beeinflusst.

Ähnlich dem Einzelexperiment von **1ab** mit 2,4-Dimethoxybenzonitril ist im CV vor der Elektrolyse der erste Peak nach Zugabe der Nitrilmischung um 100 mV in kathodischer Richtung verschoben (Abb. 58). Weiterhin treten zwei ineinander verschmolzene Signale im Bereich von +800 bis +1100 mV auf. Bei den Synthesen der Einzelverbindungen wurden keine solchen zusätzlichen Signale beobachtet. Vermutlich handelt es sich dabei um einen Artefakt, bedingt durch eine Verunreinigung.

Die Mischung wurde bei +674 mV elektrolysiert. Dabei wurde dreimal nach jeweils 30 min Elektrolyse Proben aus der Reaktionslösung entnommen. Die Proben wurden nach Methode G aufgearbeitet und analysiert. Danach wurde 15 h ohne Unterbrechung elektrolysiert und dann abgebrochen. Das erste Oxidationssignal des Edukts **1ab** ist im Cyclovoltammogramm bereits nach 30 min sehr klein, es tritt ein zusätzliches Signal bei etwa +720 mV auf, welches möglicherweise von einer Reaktionszwischenstufe stammt. Nach 1 h Elektrolyse tritt im CV kein Signal von **1ab** mehr auf, das entsprechende GC der aufgearbeiteten Lösung zeigt dennoch erhebliche Mengen von **1ab** (Abb. 59, Retentionszeit $t = 5.9$ min). Daraus wird geschlossen, dass das Edukt in der Lösung während der Elektrolyse teilweise in einer Form vorliegt, die beim CV im untersuchten Potentialfenster nicht erfaßt wird. Vermutlich bil-

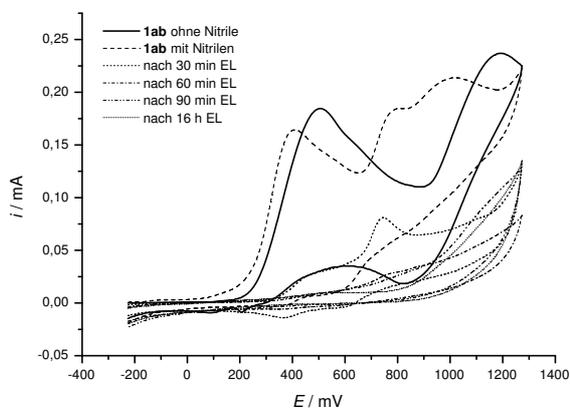


Abbildung 58: Cyclovoltammogramme ($v = 300 \text{ mV/s}$) einer Mischung von Anisaldehyd-phenylhydrazon ($c \approx 1.0 \cdot 10^{-2} \text{ mol/l}$) mit Benzonitril **2a**, 4-Methoxybenzonitril **2b**, 2,4-Dimethoxybenzonitril **2c** und 4-Nitrobenzonitril **2d** (jeweils im 20fachen Überschuß) im Verlauf der Elektrolyse bei +674 mV.

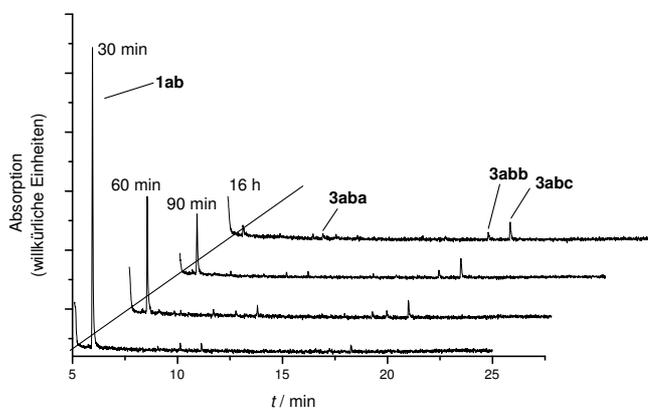


Abbildung 59: Gaschromatogramme von aufgearbeiteten Proben nach bestimmten Zeiten der Elektrolyse von **1ab** mit der Nitrilmischung.

det sich unter den schwach basischen Bedingungen das Nitrilimin **12ab**. Im Verlauf der Aufarbeitung bildet sich **1ab** aus **12ab** wahrscheinlich wieder zurück. Weiterhin können protonierte Eduktmoleküle **1abH⁺** (vgl. S. 4.2.1.1), die beim angelegten Potential nicht umgesetzt werden, während der Aufarbeitung deprotoniert werden. Damit kann nach der Aufarbeitung in der Analyse noch **1ab** detektiert werden.

Die weiteren Gaschromatogramme zeigen, dass die Konzentration von **1ab** im Verlauf der Elektrolyse kontinuierlich abnimmt, es sind jedoch nur schwache Signale der Triazole **3aba**, **3abb**, **3abc** zu beobachten. Ein Grund dafür ist vermutlich der relativ geringe Überschuss an Nitril (bezogen auf die einzelnen Nitrilkomponenten) verglichen zu den Elektrosynthesen der Einzelkomponenten. Weiterhin fördern die basischen Bedingungen die Bildung des Nitrilimins **12ab** (Weg B in Schema 3), wodurch der nucleophile Angriff der Nitrile zurückgedrängt wird.

Die Peakflächen der Produkte wurden von PROBST mittels „Single Ion Monitoring“ (SIM) ausgewertet. Dadurch wurden die relativen Mengen der entstandenen Triazole ermittelt [61] (Tabelle 14).

Tabelle 14: Mengenverhältnisse (in %) der 1,2,4-Triazole aus der Elektrolyse von **1ab** mit einer Nitrilmischung.

Zeit (h)	3aba	3abb	3abc	3abd
0.5	10.7	30.7	58.5	0
1	13.7	31.0	55.4	0
1.5	9.4	28.3	62.3	0
16	8.1	33.7	58.1	0

Im Verlauf der gesamten Elektrolyse bildet sich am meisten 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol **3abc**, vor 3,5-Di(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol **3abb** und 3-(4-Methoxyphenyl)-1,5-diphenyl-1,2,4-triazol **3aba**. Das Reaktionsprodukt **3abd** aus **1ab** mit 4-Nitrobenzonnitril konnte nicht nachgewiesen werden. Wie erwartet, erhöhen elektronenschiebende Gruppen am Nitril die Nucleophilie, wodurch die Ausbeute der entsprechenden Triazole steigt.

Das Experiment wurde mit Benzaldehydphenylhydrazon **1aa** und derselben Nitrilkombination durchgeführt. Vor der Elektrolyse wird im CV der Primärpeak von **1aa**

bei +670 beobachtet (Abb. 60). In Gegenwart der Nitrilmischung tritt ein sehr spitzer

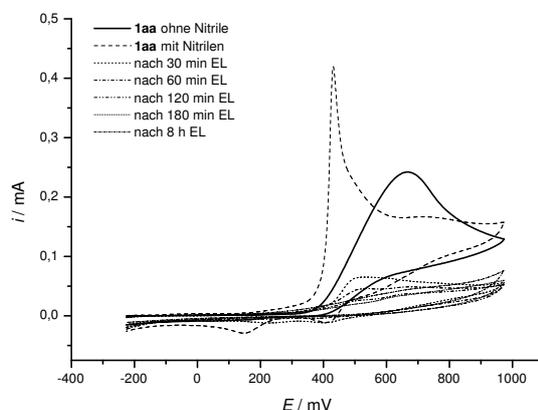


Abbildung 60: Cyclovoltammogramme ($v = 300 \text{ mV/s}$) einer Mischung von Benzaldehydphenylhydrazon **1aa** ($c \approx 1.0 \cdot 10^{-2} \text{ mol/l}$) mit **2a**, **18**, **20** und **21** (jew. 20-facher Überschuß) im Verlauf der Elektrolyse bei +674 mV.

Peak bei +410 mV auf, welcher auf Adsorptionerscheinungen hindeutet [101]. Der Effekt, dass Adsorption auf der Elektrodenoberfläche beim System Hydrazon/Benzonitril auftreten kann, wurde bereits beobachtet [60].

Im Experiment zur Darstellung von **3aaa** konnte dieser Adsorptionsspeak nicht beobachtet werden, daher wird vermutet, dass eines der substituierten Nitrile **2b**, **2c**, **2d** mit **1aa** eine Verbindung bildet, die an der Elektrodenoberfläche adsorbiert wird.

Im Cyclovoltammogramm ist der Oxidationsspeak von **1aa** erst nach 120 min verschwunden (Abb. 60). Somit scheint **1aa** langsamer oxidiert zu werden als **1ab**, bei dem bereits nach 60 min kein Oxidationssignal mehr beobachtet werden konnte (vgl. Abb. 58). Nach einer weiteren Teilelektrolyse verändert sich das Cyclovoltammogramm dann nicht mehr. Nach insgesamt 7 h ist der Elektrolysestrom auf 0.1 % seines Anfangswertes abgesunken, womit das Abbruchkriterium der Elektrolyse erfüllt wurde. Die gaschromatographische Analyse der Proben ergab, dass im Verlauf der Reaktion nur Spuren der Triazole entstanden sind, eine quantitative Auswertung war nicht möglich [61]. Wie bereits bei dem Experiment von **1aa** mit **2a** läuft die Triazolbildung mit Benzaldehydphenylhydrazon ungenügend ab.

Eine weitere Parallelsynthese wurde mit Anisaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon und derselben Nitrilmischung wie in den vorigen Experimenten durchgeführt. Dadurch sollen parallel 1,3-Di(4-methoxyphenyl)-5-diphenyl-1,2,4-triazol **3bba**, 1,3,5-

Tri(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol **3bbb**, 1,3-Di(4-methoxyphenyl)-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazol **3bbc** und 1,3-Di(4-methoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol **3bbd** dargestellt werden. Auch in diesem Fall tritt ein spitzer Adsorptionspeak im Cyclovoltammogramm vor der Elektrolyse auf (Abb. 61).

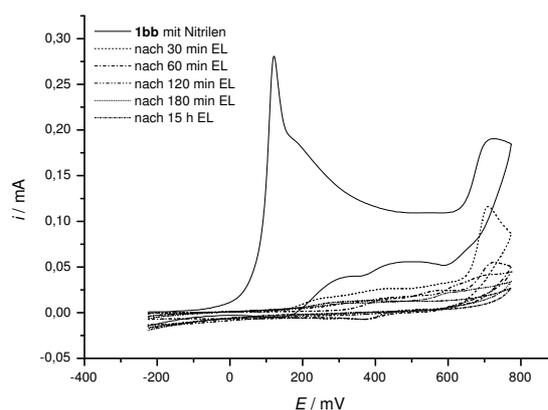


Abbildung 61: Cyclovoltammogramme einer Mischung von Anisaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon ($c \approx 9,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$) mit **2a**, **2b**, **2c** und **2d** (jew. 20-facher Überschuß) im Verlauf der Elektrolyse bei +574 mV.

Bereits nach 30 min Elektrolyse ist der Peak der Primäroxidation von **1bb** verschwunden. Die Abreaktion des Edukts verläuft demnach noch schneller als bei **1ab**. Die erwarteten Triazole lassen sich mit Ausnahme des Produkts mit 4-Nitrobenzonnitril nachweisen und quantifizieren (Tabelle 15)[61].

Zunächst entstehen die Triazole wie erwartet mit steigendem Anteil je nucleophiler die angreifende Nitrilkomponente ist. Mit zunehmender Reaktionsdauer nimmt aber der Anteil von 1,3-Di(4-methoxyphenyl)-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazol **3abc** zugunsten von 1,3,5-Tri(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol **3abb** ab. Auf Dauer ist möglicherweise das Triazol **3abc** bei den vorgegebenen Reaktionsbedingungen weniger stabil als **3abb** und zerfällt teilweise oder wird weiteroxidiert.

Auch in diesem Fall wurden bei den gaschromatographischen Analysen der Proben Nebenprodukte gefunden. In den Massenspektren der Nebenproduktpeaks treten mehrfach Signale auf, deren Aufspaltungsmuster auf eine Chlorierung der Verbindungen hindeutet.

Das Experiment wurde auch mit 4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon **1ac** durchgeführt. Dabei konnten wie im Fall von Benzaldehydphenylhydrazon **1aa** keine Pro-

Tabelle 15: Mengenverhältnisse (in %) der 1,2,4-Triazole aus der Elektrolyse von **1bb** mit einer Nitrilmischung.

Zeit (h)	3bba	3bbb	3bbc	3bbd
0.5	12.3	43.0	44.7	0
1	25.5	32.1	42.3	0
2	38.6	30.2	31.1	0
16	28.5	43.4	28.1	0

dukte nachgewiesen werden. Auch die Nitrile mit hoher Nucleophilie wie **2b,2c** führen nicht zu den entsprechenden Triazolen.

Es können also elektrosynthetisch mehrere Triazole gleichzeitig in *einer* Lösung dargestellt werden. Dies gelingt jedoch nur, wenn die zu oxidierende Verbindung als Einzelkomponente eingesetzt wird und das nicht elektroaktive Edukt als Mischung. Von der parallelen Synthese in einer Reaktionsmischung soll nun mit dem optimierten Elektrodenbündel (vgl. Kapitel 4.1.3) zur Synthese von Einzelverbindungen in den Wells von Mikrotiterplatten übergegangen werden.

4.2.4.1 Experimente zur Synthese von 1,2,4-Triazolen in einer Mikrotiterplatte

Die Synthese von 1,2,4-Triazolen soll nun in den Wells einer Mikrotiterplatte durchgeführt werden. Dazu wurde die Vier-Elektroden-Anordnung („Elektrodenbündel“), die bei den Monitoring-Experimenten mit TMPDA und Ferrocen optimiert wurde, verwendet (vgl. Kapitel 4.1.3).

Als erstes Beispiel wurde wiederum die Synthese von **3aba** aus **1ab** und **2a** untersucht. Bei den Cyclovoltammogrammen in einer Lösung von **1ab** in Gegenwart von **2a** an einer Mikroelektrode ($d = 25 \mu\text{m}$) wird bei mehreren aufeinanderfolgenden Scans der Grenzstrom immer kleiner (Abb. 62a). Hin- und Rückscan werden dabei in zunehmendem Maße aufgespalten. Die Elektrode wird demnach bei der Oxidation von **1ab** in Gegenwart von **2a** durch Adsorption passiviert.

Eine mechanische Reinigung der Elektrode durch Polieren kann im Fall einer automatisierten Elektrolyse vieler Lösungen nicht durchgeführt werden. Das Adsorbat soll daher entfernt werden, indem in reinem Elektrolyten ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$) eine

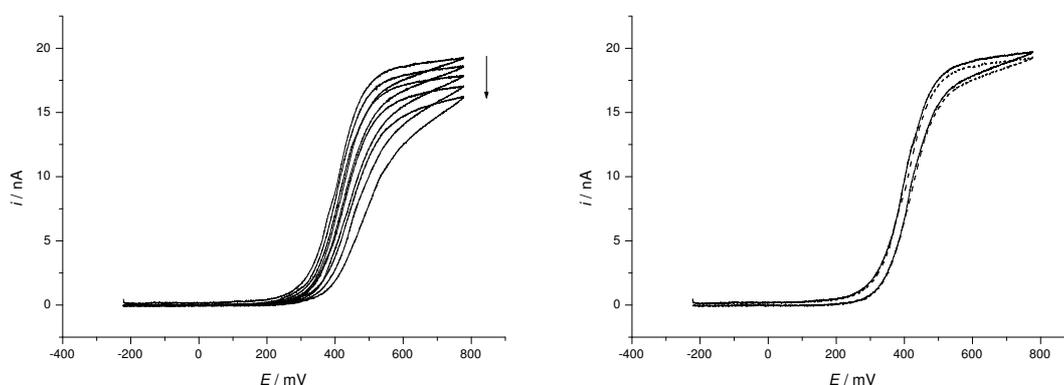


Abbildung 62: Cyclovoltammogramme ($v = 20 \text{ mV/s}$) von **1ab** ($c^0 = 1.6 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$) in Gegenwart von **2a** (200facher Überschuß). a) Multicyclus-Experiment mit 5 Scans. b) CV im Anschluß an das Multicyclus-Experiment nach Reinigung der Arbeitselektrode durch Cyclisieren in einer Waschlösung (—). Zum Vergleich ist in (b) der erste Scan des Multicyclus-Experiments aus (a) mit abgebildet (---).

Dreiecksspannung mehrfach in einem weiten Potentialbereich an die Elektrode angelegt wird (im folgenden Kontext „Cyclisieren“ genannt). Auf diese Weise soll das Adsorbat von der Elektrodenoberfläche elektrochemisch „abgesprengt“ werden [101].

Bei der Reinigung durch Cyclisieren wurde im Anschluß an ein Cyclovoltammogramm von **1ab** in Gegenwart von **2a** das Elektrodenbündel in ein Waschwel gefahren. Es wurden 10 Potentials scans im Bereich von -2000 bis $+2000 \text{ mV}$ durchgeführt. Die Elektroden wurden im Anschluß daran wieder in die Reaktionslösung getaucht und erneut ein Cyclovoltammogramm aufgenommen. Der Grenzstrom steigt nach dem Cyclisieren wieder auf den ursprünglichen Wert an (Abb. 62b). Die Elektrodenoberfläche wird also durch Cyclisieren in der Waschlösung gereinigt. Es sollen nun multiple Elektrosynthesen in den Wells einer Mikrotiterplatte durchgeführt werden. Mit dem Combi-SECM können die Elektroden dabei automatisch in den Wells platziert und über einen Potentiostat angesteuert werden. Die Position der Wells und die darin auszuführenden elektrochemischen Experimente werden über ein Scriptfile gesteuert (vgl. Experimenteller Teil).

Zunächst wurde in mehreren Wells die Synthese von **3aba** durch Oxidation von Anisaldehydphenylhydrazon in Gegenwart von Benzonitril in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ durchgeführt. Die Mikrotiterplatte wurde dabei in der Weise befüllt, dass die erste Spalte (A) mit Ferrocenlösungen als Potentialstandard belegt wurde (Standard). Drei wei-

tere Spalten (C, E, G) wurden mit Lösungen von **1ab** mit dem 200fachen Überschuß an **2a** befüllt (Reaktionswells). Jeweils dazwischen wurden die Spalten B, D, F und H mit Waschlösung beschickt (Waschwells). Abb. 63 zeigt die schematische Befüllung der 8 Spalten der Mikrotiterplatte. Für dieses Experiment wurden 6 Reihen der Platte befüllt, es ergaben sich somit 18 Reaktionslösungen. Im ersten Schritt wurden in den

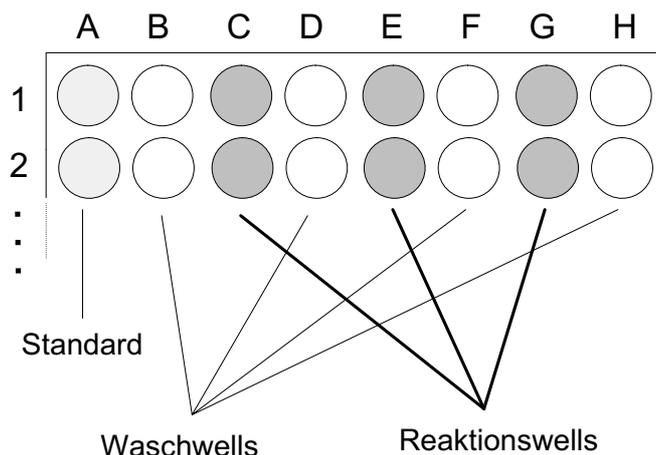


Abbildung 63: Schematische Befüllung der Wells der Mikrotiterplatte bei den miniaturisierten Elektrosynthesen.

Ferrocen- und Syntheselösungen automatisiert Cyclovoltammogramme aufgenommen. Dazwischen wurde die Arbeitselektrode durch Cyclisieren gereinigt. Die entsprechenden CV- und Cyclisierungsparameter wurden dem Steuerungsprogramm durch das Scriptfile übergeben (Details dazu siehe Experimenteller Teil). Das aus den Cyclovoltammogrammen ermittelte Elektrolysepotential wurde in ein weiteres Scriptfile übertragen und dann jeweils 15 min lang in den Reaktionswells elektrolysiert. Die Elektrolyse-Arbeitselektrode wurde zwischen zwei Elektrolysen durch Cyclisieren gereinigt. Zur Kontrolle der Umsetzung des Edukts wurden danach erneut Cyclovoltammogramme in den Ferrocen- und Synthesewells aufgenommen, wobei dasselbe Scriptfile wie vor der Elektrolyse verwendet wurde.

Alle Cyclovoltammogramme der Lösungen von **1ab** in Gegenwart von Benzonitril haben vor der Elektrolyse gut definierte Grenzströme (Abb. 64a). Die Halbstufenpotentiale sind von Well zu Well reproduzierbar. Die Ströme steigen in den „späteren“ Wells der Mikrotiterplatte etwas an, dies ist auf das Verdunsten eines Teils des Lösungsmittels zurückzuführen. Nach der Elektrolyse sind die Grenzströme auf etwa 1/4 ihrer Werte vor der Elektrolyse abgesunken (Abb. 64b). Das Edukt ist also

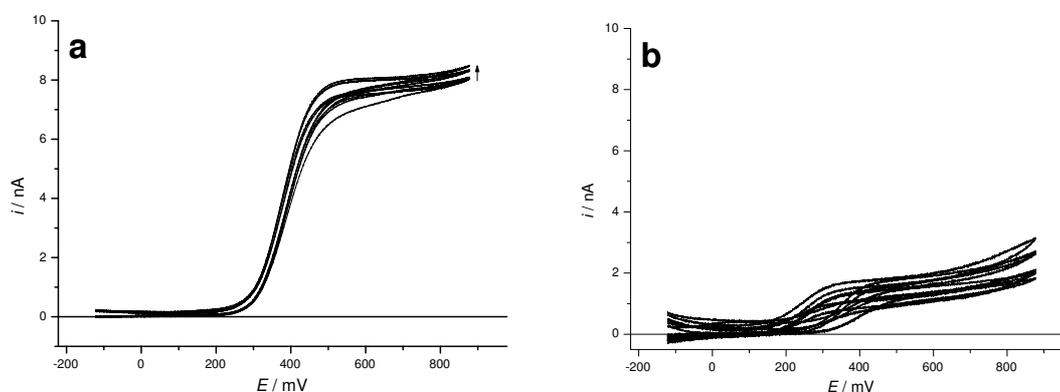


Abbildung 64: Cyclovoltammogramme ($v = 20 \text{ mV/s}$) von **1ab** ($c^0 = 8.1 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$) in Gegenwart von **2a** vor und nach Elektrolyse bei +678 mV vs. Fc in einer Mikrotiterplatte. Der Pfeil in (a) gibt den Trend während der Dauer des Experiments an.

nach 15 min noch nicht vollständig umgesetzt. Bei den Grenzströmen ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass die Konzentrationen der Lösungen aufgrund des Verlustes an Lösungsmittel höher geworden sind. Dies führt zu einer Erhöhung von $i_{\text{lim}}^{\text{ox}}$ (Gleichung 1).

Die Lösungen wurden nach den elektrochemischen Experimenten analog zu Methode G der Makrosynthesen aufgearbeitet und mit Hilfe der Gaschromatographie analysiert. Das Triazol **3aba** konnte dabei nur in wenigen Fällen in Spuren nachgewiesen werden.

Die Elektrolysedauer von 15 min ist für dieses System zu kurz, um das Edukt **1ab** vollständig umzusetzen. Ein Monitoring-Experiment von Anisaldehydphenylhydrazon in Gegenwart von Benzonitril ergab, dass sich erst nach 30 min Elektrolyse der Grenzstrom nicht mehr ändert und damit die Elektrolyse abgebrochen werden kann (Abb. 65). Bei weiteren Elektrolysen muss demnach in den Wells mindestens 30 min elektrolysiert werden. Mit den aus den bisherigen miniaturisierten Elektrolysen gewonnenen Erkenntnissen soll in einer Mikrotiterplatte die kombinatorische Synthese einer Kollektion von 36 unterschiedlich substituierten 1,2,4-Triazolen mit dem Combi-SECM durchgeführt werden. Dazu wurden die Hydrazone **1ca**, **1ab**, **1bb**, **1cb**, **1ac**, **1bc**, **1cc**, **1ad**, **1bd**, **1cd**, **1ae**, **1be**, **1ce**, **1af**, **1bf**, **1cf**, **1bg**, **1cg**, **1ah**, **1bh**, **1ch**, **1ai**, **1bi**, **1ci**, **1bj**, **1cj**, **1ak**, **1bk**, **1ck**, **1al**, **1bl**, **1cl**, **1cm**, **1bm**, **1cm**, **1ao** (vgl. Tabelle 1) jeweils in Gegenwart der 200fachen Überschussmenge an Benzonitril oxidiert. Die Wells der Mikrotiterplatte wurden dabei nach dem Muster in Abbildung 63 befüllt. In jedem

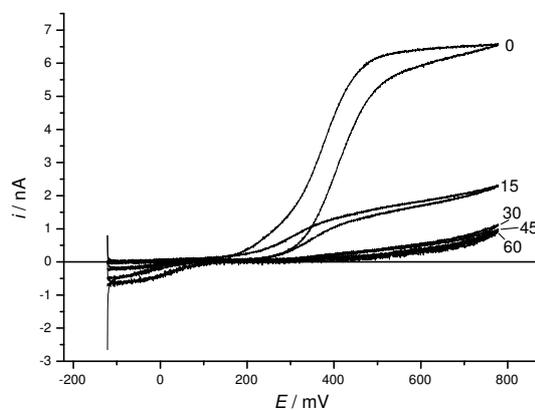


Abbildung 65: Cyclovoltammogramme ($v = 20 \text{ mV/s}$) im Verlauf der Elektrolyse von **1ab** ($c^0 = 1.0 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$) in Gegenwart von **2a** (200facher Überschuß) in einer Mikrotiterplatte. Die Zahlen an den Kurven geben die Dauer der Elektrolyse bei $+678 \text{ mV vs. Fc an}$.

Reaktionswell wurde 30 min elektrolysiert. Vor, nach 15 min und nach Ende der Elektrolyse wurden jeweils Cyclovoltammogramme aufgenommen. Zwischen zwei Reaktionswells wurde die Arbeitselektrode durch Cyclisieren gereinigt.

Im Cyclovoltammogramm hat das Eduktsignal nach 15 min Elektrolyse stark abgenommen, nach 30 min ist es verschwunden (Abb. 66 am Beispiel von 3-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon **1ae** in Gegenwart von **2a**). Das Edukt wurde demnach vollständig umgesetzt. Die Kurven waren jedoch in den meisten Fällen stark verzerrt. Solche unkontrollierten Anstiege und Abfälle des Stroms sind bei Steady-State-Voltammogrammen typisch für Adsorptionserscheinungen [109], die bis zur völligen Passivierung der Elektrodenoberfläche führen können [110].

Die Lösungen wurden danach analog Methode G aufgearbeitet und gaschromatographisch analysiert. Es gelang nur bei den Elektrolysen von **1ab** und 3-Methoxybenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon **1bd** in Gegenwart von **2a** Spuren der entsprechenden Triazole nachzuweisen. In allen anderen Fällen wurden die Produkte nicht gefunden.

Die Gründe für das Scheitern des Experiments liegen daran, dass die Reaktion bereits im makroskopischen Maßstab in vielen Fällen schlechte Ausbeuten lieferte. Nebenreaktionen wie Dimerisierung und Protonierung des Edukts vermindern die Ausbeute. Die Synthese verlief selbst in konventionellen Elektrolysezellen unter optimierten Bedingungen nicht in befriedigender Weise, auch wenn die Elektrolysedauer auf meh-

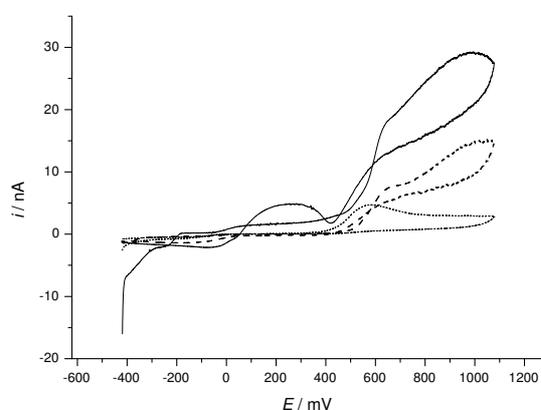


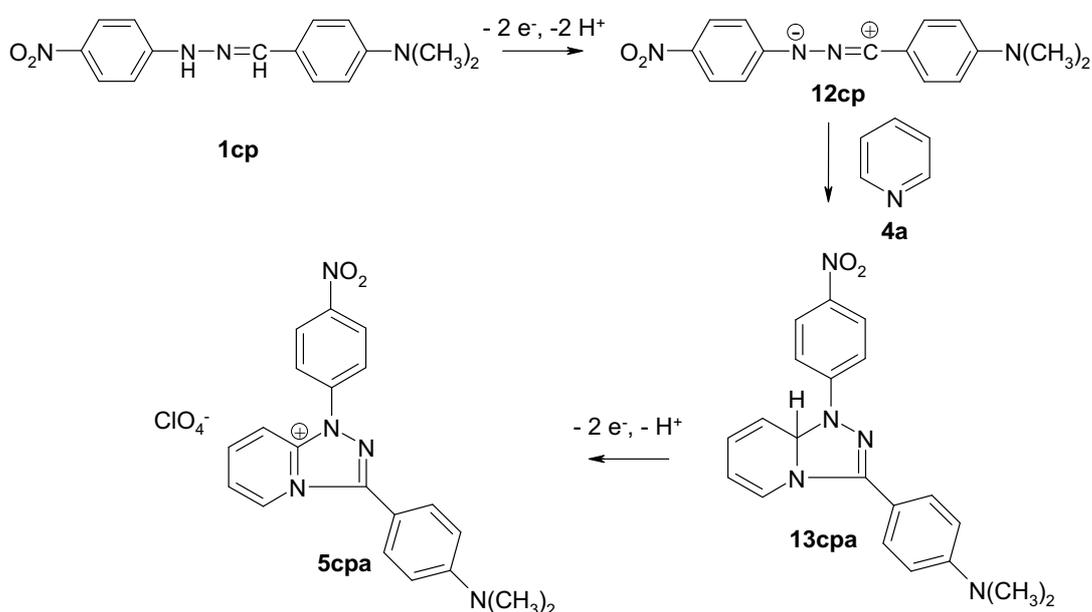
Abbildung 66: Cyclovoltammogramme ($v = 20 \text{ mV/s}$) von 3-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon **1ae** ($c^0 = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$) in Gegenwart von **2a** (200-f. Überschuß) vor (—), nach 15 min (---) und nach 30 min Elektrolyse (· · ·) bei +978 mV vs. Fc.

rere Stunden ausgedehnt wurde. Bei kombinatorischen Elektrosynthesen die nicht parallel, d. h. simultan in mehreren Wells der Mikrotiterplatte ablaufen, ist dies aufgrund des dann hohen Zeitaufwands nicht praktikabel. Im Lauf der Zeit kann sich die Zusammensetzung der Lösungen ändern, insbesondere verdampft das Lösungsmittel aus den Wells. Weiterhin ist die direkte Analytik der Lösungen mit HPLC oder GC aufgrund des hohen Überschusses von Benzonitril und Leitsalz nicht möglich. Die Lösung muss aufgearbeitet werden, wobei ein weiterer Verlust an Ausbeute auftritt.

Die miniaturisierte kombinatorische Elektrosynthese von 1,2,4-Triazolen durch anodische Oxidation von Benzaldehydphenylhydrazonen in Gegenwart von Benzonitril konnte also unter diesen Bedingungen mit dem Combi-SECM nicht durchgeführt werden. Daher wurde im weiteren Verlauf eine andere Reaktion verwendet, die auch im makroskopischen Maßstab gut verläuft: die Darstellung von [1,2,4]Triazolo[4,3a]pyridiniumperchloraten.

4.3 Elektrosynthese von [1,2,4]Triazolo[4,3a]pyridiniumperchloraten

Die multiple elektrochemische Synthese von 1,3,5-trisubstituierten 1,2,4-Triazolen durch anodische Oxidation von Benzaldehydphenylhydrazonen in Gegenwart von Nitrilen in Mikrotiterplatten war wie in Abschnitt 4.2.4.1 gezeigt, nicht erfolgreich. Die Monitoring-Experimente mit TMPDA und Ferrocen zeigten aber, dass durchaus miniaturisierte Elektrolysen in den Wells durchgeführt werden können. Es soll daher nun eine der Triazolsynthese ähnliche Reaktion für kombinatorische Elektrosynthesen angewendet werden: die Synthese von [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridiniumsalzen **5** durch anodische Oxidation von Hydrazonen in Gegenwart von Pyridin (Schema 8). Diese Reaktion wurde in früheren Arbeiten untersucht, wobei auch der Mechanismus aufgeklärt wurde [3, 55–58]. Im Gegensatz zum Mechanismus der Triazolsynthe-



Schema 8: Bildung von [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridiniumperchloraten durch anodische Oxidation von Hydrazonen in Gegenwart von Pyridin, am Beispiel von 1-(4-Nitrophenyl)-3-(N,N-dimethylaminophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridiniumperchlorat [55].

se reagiert das Hydrazon **1cp** durch anodische Oxidation zunächst zu einem Nitrilimin **12cp** in einem 2-Elektronen-2-Protonenschritt. Es folgt eine 1,3-dipolare Cycloaddition mit Pyridin **4a** als Dipolarophil, wobei ein 5H-1,2,4-Triazol **13cpa** gebildet wird. Die Gegenwart des basischen Pyridins fördert die Deprotonierung der Zwi-

schenstufen **10cp**, **11cp** (vgl. Schema 3), dadurch wird die Nitriliminbildung (Weg B) unterstützt. In einem weiteren Oxidationsschritt bei dem zwei Elektronen übertragen und ein Proton abstrahiert werden, bildet sich unter Rearomatisierung das [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridinium-Kation **5cpa**. Als Gegenion fungiert bei diesem System Perchlorat aus dem Leitsalz. Der Vorteil dieses Systems ist, dass die Basizität des Lösungsmittels die Reaktion unterstützt und nicht wie bei der Triazolsynthese störend wirkt.

4.3.1 Synthese von 1-(4-Nitrophenyl)-3-(N,N-dimethylaminophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridiniumperchlorat **5cpa**

Zunächst soll in einer konventionellen Elektrolysezelle 1-(4-Nitrophenyl)-3-(N,N-dimethylaminophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridiniumperchlorat synthetisiert werden [55]. Dazu wurde **1cp** in Gegenwart der 10-fachen Überschussmenge an **4a** in $\text{CH}_3\text{CN} / \text{Et}_4\text{NClO}_4$ elektrolysiert. Vor der Elektrolyse tritt im Cyclovoltammogramm der Mischung das Oxidationssignal von **1cp** zum Radikalkation bei +220 mV vs. Fc auf (Abb. 67a).

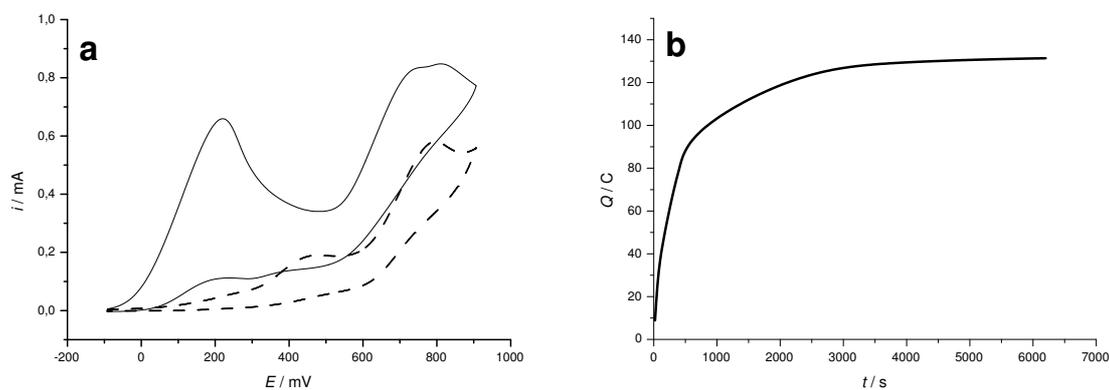


Abbildung 67: a) Cyclovoltammogramme ($v = 300 \text{ mV/s}$) von N,N-Dimethylaminobenzaldehyd-4-nitrophenylhydrazon **1cp** ($c \approx 1.1 \cdot 10^{-2} \text{ mol/l}$) mit Pyridin **28** (10facher Überschuß), vor (—) und nach Elektrolyse (---) bei +407 mV vs. Fc. b) Ladungs-Zeit-Verlauf der Elektrolyse.

Ein weiteres Signal liegt im Bereich von +700 bis +800 mV. GUNIĆ und TABAKOVIĆ beobachteten im analogen Experiment diese Signale bei +590 und +1370 mV vs. SCE, dabei wurde der zweite Peak der Oxidation des Produkts **5cpa** zugeschrieben [3].

Aufgrund der basischen Bedingungen tritt, im Gegensatz zu den Experimenten in neutralem Medium (vgl. Kap. 4.2.1), kein Signal des protonierten Hydrazons auf. Die Lösung wurde bei +500 mV vs. Fc elektrolysiert. Nach 1 h 43 min wurde die Elektrolyse abgebrochen, der Strom war dabei auf 0.1 % des Anfangswertes abgesunken. Die Ladungs-Zeit-Kurve hat einen nahezu idealen exponentiellen Verlauf (Abb. 67b). Es wurden 3.5 Elektronen/Molekül übertragen, dieser Wert ist etwas niedriger als der erwartete Wert von 4 Elektronen/Molekül. Im Cyclovoltammogramm nach der Elektrolyse erscheint ein Signal bei +890 mV, welches der Oxidation des Produkts **5cpa** entspricht. Weiterhin ist ein schwaches Signal bei +560 mV zu beobachten, welches wahrscheinlich auf ein Nebenprodukt zurückzuführen ist. In den Cyclovoltammogrammen von GUNIĆ und TABAKOVIĆ trat dieses Signal ebenfalls auf, es wurde jedoch nicht interpretiert.

Das 1-(4-Nitrophenyl)-3-(N,N-dimethylaminophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridiniumperchlorat konnte aus der Lösung isoliert und durch HPLC-MS- und NMR-Messungen identifiziert werden. Diese Synthese verläuft besser als die Triazolsynthese aus Hydrazonen und Nitrilen. Die Dauer der Elektrolyse ist kürzer und es finden weniger Nebenreaktionen statt.

4.3.2 Miniaturisierte Synthesen von 1-(4-Nitrophenyl)-3-(N,N-dimethylaminophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridiniumperchloraten

Eine miniaturisierte Elektrolyse von **1cp** in Gegenwart von Pyridin wurde mit dem Vier-Elektroden-Bündel in einer Mikrotiterplatte durchgeführt. Während der Elektrolyse bildeten sich dabei dunkelrote Schlieren an der Öffnung der Kapillare der Gegenelektrode. Weiterhin war die Bildung von Gasblasen am Pt-Draht der Gegenelektrode zu beobachten. Diese Blasen drifteten nicht nach oben ab, sondern blieben am Draht hängen und unterbrachen den Stromfluß. Dieser Effekt war bei den Experimenten mit Ferrocen und TMPDA und Anisaldehydphenylhydrazon deutlich schwächer ausgeprägt (vgl. Kapitel 4.1.3). Dabei trat zwar eine leichte Blasenbildung auf, die Blasen waren jedoch klein und konnten sofort aus der Kapillare entweichen. Vermutlich diffundiert ein Teil der Eduktmoleküle in die Kapillare und wird dort zersetzt, wobei sich im Fall von **1cp** gasförmige Produkte bilden. Prinzipiell können Gasblasen auch entstehen, indem Lösungsmittel, bedingt durch die Wärmeentwicklung aufgrund des elektrischen Widerstands verdampft. Dieser Effekt tritt insbesondere dann auf, wenn die Elektrodenflächen klein sind und dadurch hohe Stromdichten entstehen. In einem weiteren Experiment wurde **1cp** in CH₃CN und in Propylencarbonat elektrolysiert. Wenn die Gasblasen durch Verdampfen des Lösungsmittels entstehen, sollte dieser Effekt bei Propylencarbonat geringer sein, da Propylencarbonat

einen um 159 °C höheren Siedepunkt als CH₃CN hat. Als Gegenelektrode wurde eine Pt-Scheibenelektrode mit 200 µm Durchmesser verwendet, dadurch war eine bessere Beobachtung der Gegenelektrodenreaktion im Vergleich zum Pt-Draht möglich. Bei beiden Lösungen tritt die Bildung von Gasblasen an der Gegenelektrode auf. Daraus wird geschlossen, dass die Blasenbildung aus der Zersetzung von in die Kapillare diffundiertem **1cp** herrührt. Welches Gas hierbei frei wird, konnte in dieser Arbeit nicht geklärt werden.

Um die Unterbrechung des Stromflusses durch Gasblasen in der Gegenelektrode zu vermeiden, wurde der Platindraht mit Zellstoff umwickelt. Durch die Saugwirkung des Zellstoffs soll der ständige Kontakt des Elektrolyten mit dem Pt-Draht der Gegenelektrode gewährleistet sein. Zugleich soll die Umwicklung eine zusätzliche mechanische Barriere für das Vordringen der Eduktmoleküle bilden.

Bei Elektrolysen von **1cp** unter Verwendung dieser Gegenelektrode sammeln sich die Gasblasen nun an der Kapillarenöffnung und steigen außerhalb der Kapillare auf. Durch die Zellstoffbarriere können weniger Eduktmoleküle in das Innere der Kapillare diffundieren und die Gasblasen bilden sich am unteren Ende des Pt-Drahts. Somit ist diese Gegenelektrode für die miniaturisierten Elektrolysen besser geeignet als diejenige mit offener Kapillarenöffnung.

Mit dem verbesserten Elektrodenbündel wurden Elektrolysen von **1cp** in Gegenwart von Pyridin **4a**, 2-Methylpyridin **4b** und 4-Methylpyridin **4c** (jeweils im 10-fachen Überschuß) in den Wells einer Mikrotiterplatte durchgeführt. Der Elektrolyt wurde dabei gerührt. Das Hydrazon **1cp** wurde dabei jeweils 30 min bei +700 mV vs. Ag/AgCl oxidiert. Die Reaktionslösung konnte aufgrund der geringen Überschußmenge von Pyridin, im Vergleich zu den Experimenten mit Benzotrinitril, direkt mit HPLC/MS analysiert werden [111]. Die Anwesenheit des Leitsalzes stört bei der HPLC weit weniger als bei der Gaschromatographie. Dadurch konnte auf die Entfernung des Leitsalzes, wie es bei GC-Messungen notwendig war, verzichtet werden. Das Chromatogramm der Reaktionslösung nach Elektrolyse von **1cp** in Gegenwart von Pyridin zeigt ein Signal bei $t = 4.6$ min (Abb. 68a). Im Massenspektrum konnte dieser Peak dem Produkt **5cpa** zugeordnet werden. Die Übertragung der Elektrosynthese von **5cpa** in das miniaturisierte Format war also erfolgreich.

Nach Elektrolyse von **1cp** mit 2-Methylpyridin tritt ein schwaches Signal des Produkts **5cpb** bei $t = 4.7$ min auf (Abb. 68b). Das Pyridiniumsalz **5c** aus der Reaktion von **1cp** mit **4b** entstand nur in Spuren. Beim unsubstituierten Pyridin kann sowohl das Kohlenstoffatom in 2- als auch das in 6-Stellung an der dipolarophilen Gruppe beteiligt sein. Bei 2-Methylpyridin ist die C=N-Gruppe mit dem C-Atom in 2-Position sterisch stark gehindert. Bei der C=N-Doppelbindung mit dem Kohlenstoffatom in 6-Position liegt die Methylgruppe in α -Position zum Stickstoffatom. Somit kann eine

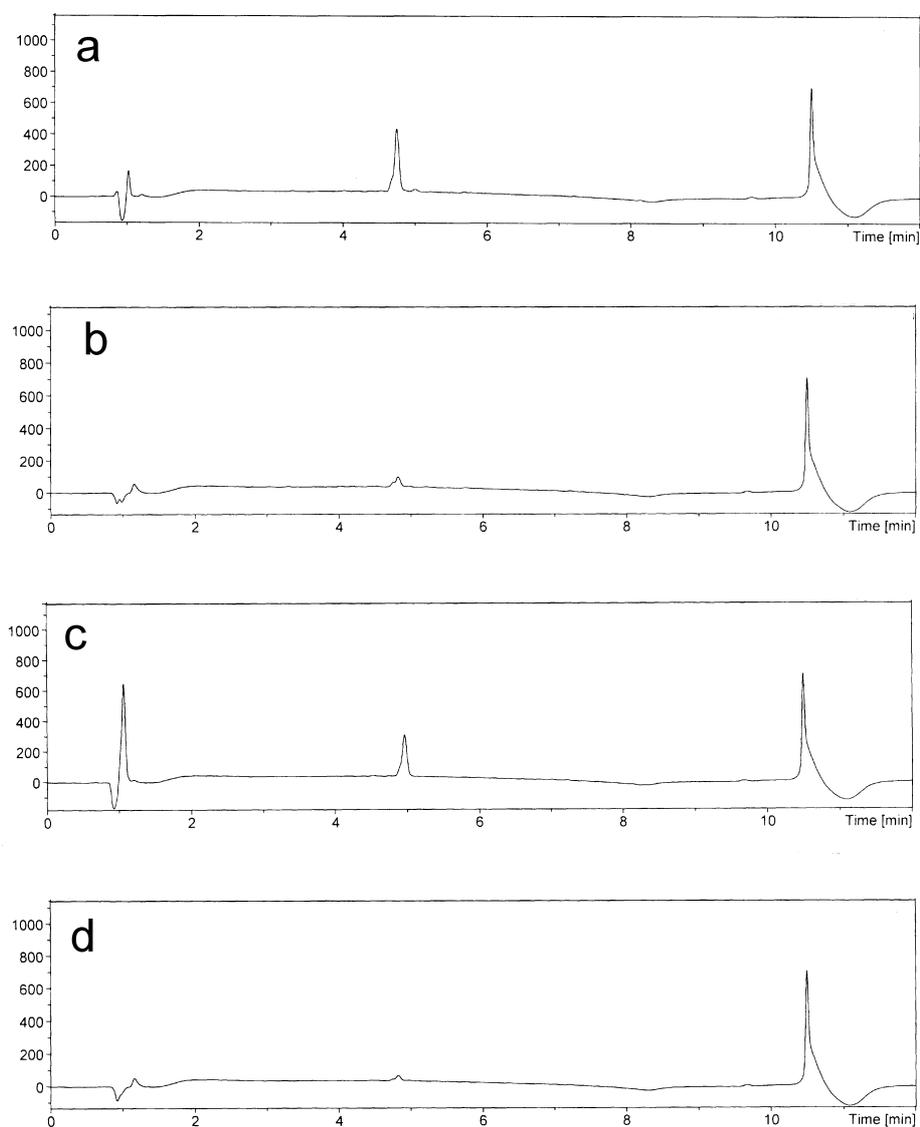


Abbildung 68: HPLC-Messungen (UV-Detektion) der Lösung nach Elektrolyse von **1cp** ($c = 3.5 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$) in Gegenwart von a) Pyridin **5a**, b) 2-Methylpyridin **5b**, c) 4-Methylpyridin **5c** (jeweils im 10fachen Überschuß). Der Elektrolyt wurde während der Elektrolyse gerührt. d) Lösung nach Elektrolyse von **1cp** in Gegenwart von Pyridin in nicht gerührtem Elektrolyten.

zusätzliche sterische Hinderung auftreten. Bei 4-Methylpyridin ist die Methylgruppe γ -ständig zum Stickstoff, die sterische Hinderung ist weit weniger stark. Dies wird durch das intensivere Signal von Produkt **5cpc** bei $t = 4.8$ min im Chromatogramm der Lösung nach der Elektrolyse von **1cp** mit 4-Methylpyridin **5c** bestätigt (Abb. 68b). Das Experiment wurde mit **1cp** und Pyridin wiederholt, wobei der Elektrolyt während der Elektrolyse nicht gerührt wurde. Im Chromatogramm der Lösung nach der Elektrolyse tritt auch in diesem Fall ein intensives Signal von **5cpa** auf (Abb. 68d). Der Stofftransport durch Diffusion und thermische Konvektion aufgrund der Erwärmung der Lösung reicht bei diesem System aus, um die Lösung zu durchmischen. Somit können die Produkte auch nachgewiesen werden, wenn der Elektrolyt während der Elektrolyse nicht gerührt wird.

4.3.3 Kombinatorische Elektrosynthesen von [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridiniumsalzen mit dem Combi-SECM

Die Synthese von 1-(4-Nitrophenyl)-3-(N,N-dimethylaminophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridiniumperchloraten in den Wells einer Mikrotiterplatte war erfolgreich (vgl. Kapitel 4.3.2). Anhand dieser Reaktion soll nun eine Kollektion von [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridiniumperchloraten durch Variation der Substituenten an den Phenylgruppen der Hydrazone und am Pyridin dargestellt werden. Diese Synthesen sollen in einer Mikrotiterplatte durch automatisierte Elektrolysen mit dem Combi-SECM durchgeführt werden.

Es wurden 12 unterschiedlich substituierte Benzaldehydphenylhydrazone mit jeweils 4 verschiedenartig substituierten Pyridinen in $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1 \text{ M Et}_4\text{NClO}_4$ elektrolysiert. Als Hydrazonkomponenten wurden **1aa**, **1ca**, **1ab**, **1bb**, **1cb**, **1aa**, **1bq**, **1cq**, **1ap**, **1bp**, **1cp**, **1ac** verwendet. Als Dipolarophile wurden Pyridin **4a**, 2-Methylpyridin **4b**, 4-Methylpyridin **4c** und 4-Dimethylaminopyridin **4d** jeweils im 10-fachen Überschuß über das Hydrazon eingesetzt.

Die Mikrotiterplatte wurde so befüllt, dass pro Zeile eine Hydrazonkomponente und pro Spalte eine Pyridinkomponente eingesetzt wurde. Die Spalten wurden abwechselnd mit Reaktions- und Waschlösung befüllt.

Zunächst wurden in allen Reaktionswells Steady-State-Voltammogramme aufgenommen. Zwischen den Messungen in den einzelnen Wells wurde die Elektrode in den dazwischenliegenden Waschwells durch Cyclisieren gereinigt. Dieses Vorgehen wurde in der gesamten Mikrotiterplatte automatisch mit dem Combi-SECM durchgeführt. Bei den Cyclovoltammogrammen wurde in den meisten Fällen eine Abweichung von der sigmoidalen Form einer Steady-State-Kurve beobachtet: die Ströme steigen zunächst durch die Oxidation der Hydrazone an, sind dann jedoch nicht konstant,

wie zum Beispiel bei TMPDA, sondern steigen unregelmäßig auf und ab. Hin- und Rückscan sind stark aufgespalten (4 Beispiele sind in Abbildung 69 gezeigt). Die Ar-

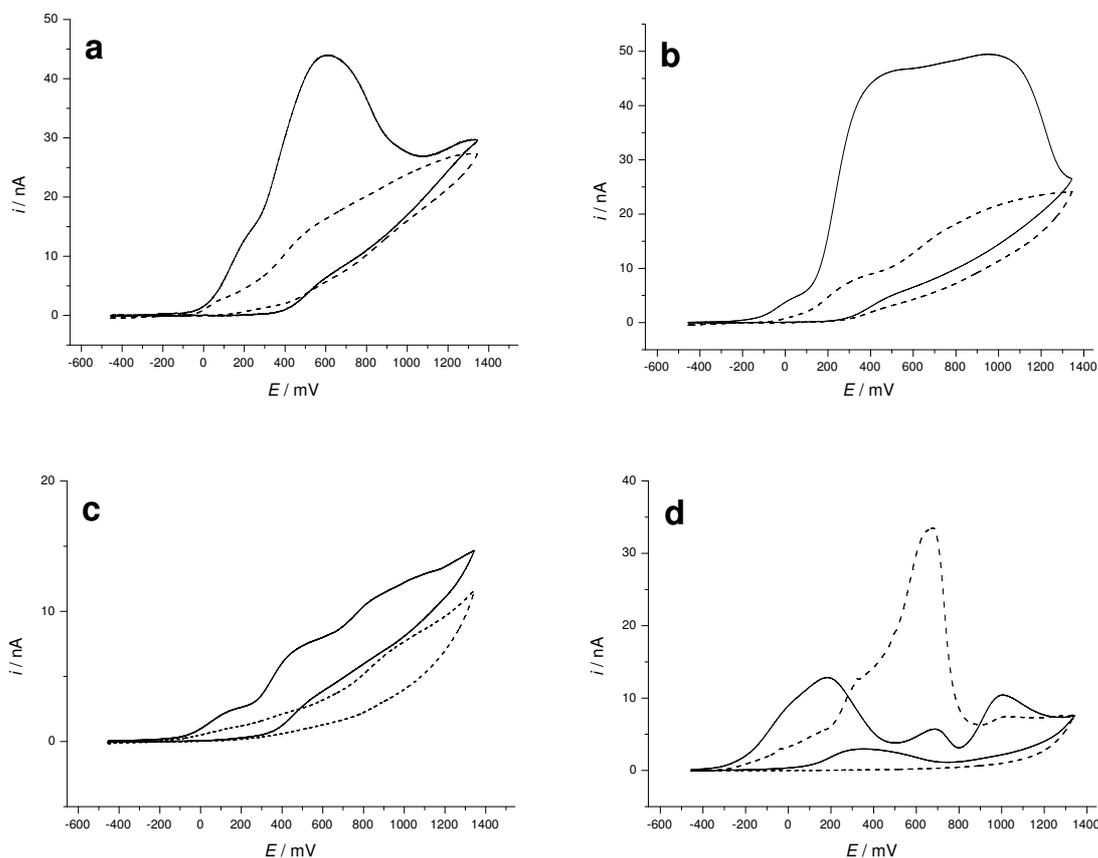


Abbildung 69: Ausgewählte Beispiele von Cyclovoltammogrammen ($v = 20 \text{ mV/s}$) der Lösungen bei der kombinatorischen Elektrosynthese von [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridiniumsalzen (—) vor Elektrolyse, (---) nach Elektrolyse. Eduktkomponenten a) **1aa** + **4a**, b) **1ab** + **4b**, c) **1aq** + **4c**, d) **1cp** + **4d**.

beits Elektrode wird offenbar im Verlauf der Messungen wieder passiviert, die daraus entstehenden Störungen in den Cyclovoltammogrammen erschweren die Bestimmung der Elektrolysepotentiale. Bei idealen Steady-State-Kurven wird zur Elektrolyse ein Potential angelegt, bei dem sich im Cyclovoltammogramm ein konstanter Grenzstrom eingestellt hat (vgl. Kap. 4.1). Bei unregelmäßigem Verlauf des Stroms

wie in den vorliegenden Fällen kann das ideale Elektrolysepotential nur abgeschätzt werden. Als Kriterium wurde daher das „Ende“ des ersten Anstiegs der Kurven verwendet und das Potential für die Elektrolyse 100–200 mV höher angesetzt (Tabelle 16).

Tabelle 16: Elektrolysepotentiale in mV (vs. Fc) für die kombinatorische Elektrosynthese von [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridiniumsalzen.

Edukte	4a	4b	4c	4d
1aa	644	644	644	644
1ca	844	844	844	844
1ab	644	644	644	644
1bb	344	544	544	544
1cb	744	744	744	644
1aq	744	744	744	744
1bq	544	544	544	544
1cq	744	744	744	744
1ap	244	244	244	244
1bp	244	344	244	244
1cp	544	544	544	344
1ac	744	744	744	544

Es kann nur eine grobe Abschätzung der Substituenteneffekte auf die Oxidationspotentiale der einzelnen Systeme gemacht werden. In den meisten Fällen hat die Pyridinkomponente keinen Einfluß auf die Oxidationspotentiale (Tabelle 16). Ist die Phenylgruppe des Hydrazons mit einer Nitrogruppe substituiert, wird das Oxidationspotential in anodische Richtung verschoben (vgl. **1ca**, **1cb**, **1cp**), bei Methoxysubstituenten dagegen in kathodische Richtung (vgl. **1bb**, **1bq**, **1bp**). Eine Dimethylaminogruppe in p-Stellung der Phenylgruppe des Aldehydrests **1bp**, **1cp** verschiebt das Oxidationspotential, wie im Fall von **1ap**, deutlich zu negativeren Potentialen. Dies ist im Einklang mit früheren Ergebnissen von JUGELT und GRUBERT [107].

Im Anschluß an den Cyclovoltammetrie-Durchlauf wurde jede Reaktionslösung 20 min lang elektrolysiert. Zwischen den Wells wurde die Elektrolyse-Arbeits Elektrode

durch Cyclisieren gereinigt. Die Elektrolysen und die Reinigungsvorgänge wurden dabei automatisch durch das Combi-SECM ausgeführt. Die individuellen elektrochemischen Parameter für jedes Well wurden dem Instrument mittels eines Scriptfiles übermittelt. Bei diesem Experiment wurde ohne Auf- und Abbewegung der Elektroden zur Durchmischung während der Elektrolyse gearbeitet. Bedingt durch die Steuerungssoftware konnte nur dann der Strom-Zeit-Verlauf aufgezeichnet werden. Wie anhand der miniaturisierten Elektrolyse von **1cp** mit **4a** gezeigt werden konnte (vgl. Kap. 4.3.2), ließen sich die Produkte auch nachweisen, wenn der Elektrolyt im Well nicht gerührt wurde. Es konnte daher auf das kontinuierliche Auf- und Abbewegen der Elektroden während der Elektrolyse verzichtet werden.

Bei den Strom-Zeit-Kurven sinkt der Strom asymptotisch zur Nulllinie ab (Beispiele s. Abb. 70). Durch Integration der Strom-Zeit-Kurven wurden die Ladungen bestimmt. In allen Fällen ist die geflossene Ladung niedriger als der erwartete Wert, welcher 4 Elektronen/Molekül entspricht. Dies ist auf die relativ kurze Elektrolysedauer zurückzuführen. Für eine vollständige Elektrolyse in allen Lösungen wäre ein unangemessen hoher Zeitaufwand von mehreren Tagen erforderlich gewesen. In diesem Zeitraum können Veränderungen von noch nicht elektrolysierten Lösungen auftreten, insbesondere kann das Lösungsmittel verdampfen.

Nach der Elektrolyse der Reaktionslösungen wurde erneut ein CV-Durchlauf durchgeführt. Der Strom ist in nahezu allen Fällen im Bereich der Oxidationspotentiale der Hydrazone deutlich kleiner als vor der Elektrolyse (vgl. Abb. 69). Verzerrungen der Kurven treten auch hier auf, deshalb können keine quantitativen Aussagen über die Ströme gemacht werden.

Die Lösungen wurden der Mikrotiterplatte entnommen und mit HPLC/MS analysiert. Aus den Chromatogrammen wurden die Signale, die den jeweiligen Produktmassen entsprechen, ermittelt und die jeweiligen Peakhöhen [112] bestimmt (Tabelle 17).

Die Produkte aller Hydrazone mit Pyridin, 2-Methylpyridin und 4-Methylpyridin wurden nachgewiesen. Die Synthesen mit Dimethylaminopyridin als Dipolarophil gelangen nicht. Der +M-Substituent von **4d** kann die dipolarophile Reaktivität herabsetzen, da in den geladenen Grenzstrukturen von **4d** keine C-N-Doppelbindung vorhanden ist (Schema 9).

Mit diesem Experiment konnte also gezeigt werden, dass mit dem Combi-SECM kombinatorische Elektrosynthesen durchgeführt und Verbindungskollektionen erzeugt werden können.

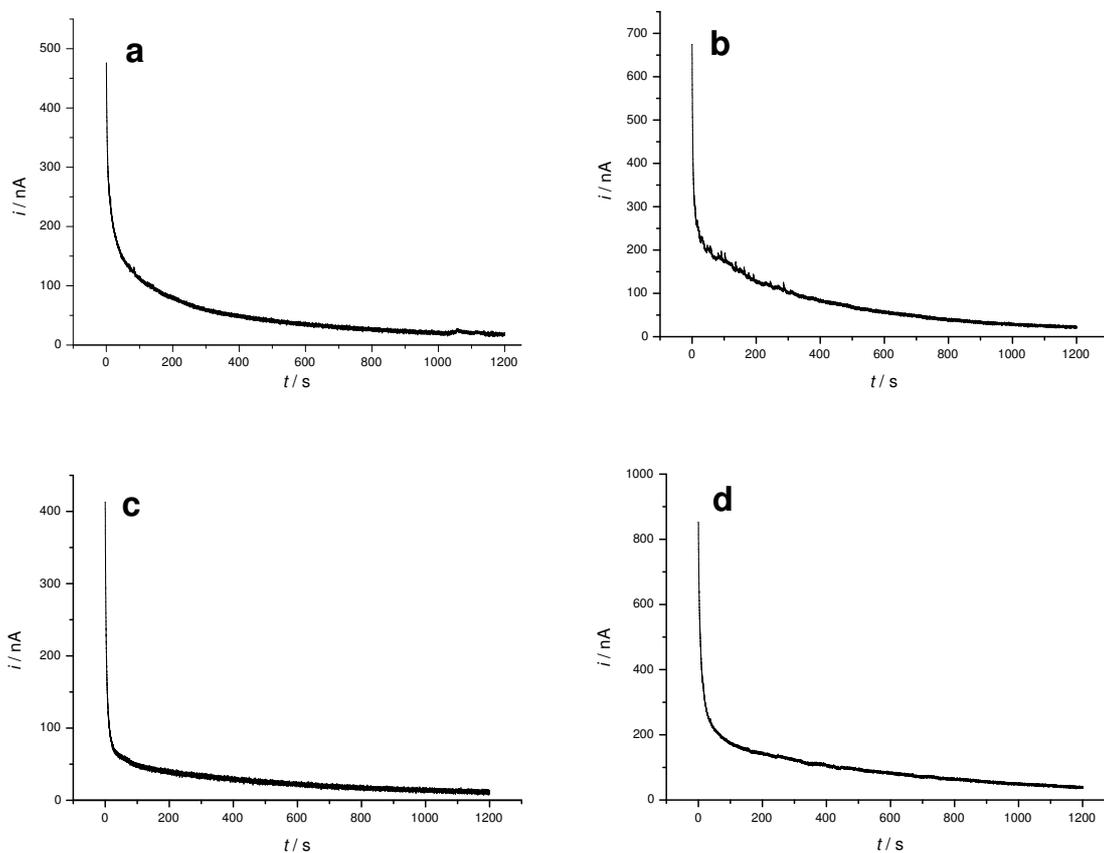
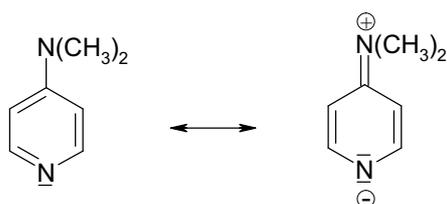


Abbildung 70: Ausgewählte Beispiele von Strom-Zeit-Verläufen der kombinatorischen Elektrosynthese von [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridiniumsalzen. Eduktkomponenten a) **1aa** + **4a**, b) **1ab** + **4b**, c) **1aq** + **4c**, d) **1cp** + **4d**



Schema 9: Mesomeriestrukturen von DMAP (Strukturen mit negativer Ladung an den Ringkohlenstoffatomen sind nicht gezeigt)

Tabelle 17: Peakhöhen der Produktsignale aus den HPLC-Messungen nach Elektrolyse der Hydrazone in Gegenwart von Pyridinen.

Edukte	4a	4b	4c	4d
1aa	$3.6 \cdot 10^4$	$5.0 \cdot 10^4$	$4.0 \cdot 10^4$	—
1ca	$3.2 \cdot 10^2$	$6.5 \cdot 10^3$	$1.3 \cdot 10^4$	—
1ab	$3.0 \cdot 10^4$	$1.6 \cdot 10^4$	$4.7 \cdot 10^4$	—
1bb	$2.0 \cdot 10^4$	$1.6 \cdot 10^4$	$3.1 \cdot 10^4$	—
1cb	$2.4 \cdot 10^4$	$8.2 \cdot 10^3$	$2.1 \cdot 10^4$	—
1aq	$1.2 \cdot 10^4$	$1.2 \cdot 10^4$	$2.6 \cdot 10^4$	—
1bq	$3.1 \cdot 10^4$	$2.1 \cdot 10^4$	$3.6 \cdot 10^4$	—
1cq	$1.5 \cdot 10^4$	$1.0 \cdot 10^4$	$1.4 \cdot 10^4$	—
1ap	$2.5 \cdot 10^4$	$5.2 \cdot 10^4$	$3.6 \cdot 10^4$	—
1bp	$2.4 \cdot 10^3$	$3.3 \cdot 10^4$	$1.9 \cdot 10^4$	—
1cp	$3.0 \cdot 10^4$	$3.8 \cdot 10^4$	$2.6 \cdot 10^4$	—
1ac	$6.3 \cdot 10^3$	$8.0 \cdot 10^3$	$5.8 \cdot 10^3$	—

5 Zusammenfassung

Zur Durchführung von kombinatorischen Elektrosynthesen wurde ein vorhandenes analytisches Instrument für orts aufgelöste Elektrochemie (Combi-SECM) so angepasst, dass Elektrolysen in den Wells von Mikrotiterplatten durchgeführt werden konnten.

Es wurde zunächst eine Methode zur Verfolgung (Monitoring) von Elektrolysen mit Steady-State-Voltammetrie an Mikroelektroden etabliert. Dabei wurden Simulationen durchgeführt und diese dann experimentell verifiziert. Die Untersuchungen wurden an einfachen Redoxsystemen ($K_4[Fe(CN)_6]$, $K_3[Fe(CN)_6]$, Ferrocen, N,N,N',N'-Tetramethyl-p-phenylendiamin) durchgeführt. Anhand des Verlaufs der Oxidationsgrenzströme konnte dabei der Endpunkt der Elektrolyse ermittelt werden, der erreicht war, wenn $i_{lim}^{Ox} = 0$ A wurde oder sich zwischen zwei Elektrolyseintervallen nicht mehr änderte. Durch Vergleich von Oxidations- und Reduktionsgrenzströmen konnten Aussagen über die Stabilität der Oxidationsprodukte und über das Verhältnis der Diffusionskoeffizienten von oxidierter und reduzierter Form getroffen werden.

Mit Hilfe des Monitoring mit Steady-State-Voltammetrie wurden speziell für Elektrolysen angepasste miniaturisierte Elektroden entwickelt. Als Elektrolyse-Arbeits-elektrode wurde ein Platindraht mit einem zu einer Fläche ausgewalzten Ende angefertigt. Die Gegen- und Referenzelektrode wurde so konstruiert, dass ein Platin- bzw. chloridierter Silberdraht in eine mit reinem Elektrolyt gefüllte Kapillare fixiert wurde. Somit kam der Draht nicht unmittelbar mit der Reaktionslösung in Berührung.

Als erstes Beispiel zur kombinatorischen Darstellung einer Verbindungskollektion mit elektrochemischen Methoden wurde die Elektrosynthese von 1,3,5-trisubstituierten 1,2,4-Triazolen durch anodische Oxidation von Benzaldehydphenylhydrazonen in Gegenwart von Benzonitrilen untersucht. Diese Synthese wurde in konventionellen Elektrolysezellen durchgeführt und optimiert. Als beste Aufarbeitungsmethode im Hinblick auf einfache Anwendbarkeit in miniaturisierten Systemen erwies sich dabei die Neutralisation der Reaktionslösung, Entfernen des Lösungsmittels und überschüssigen Nitrils und Extraktion der Produkte aus dem Rückstand mit Diethylether. Die Produkte wurden dann mit Gaschromatographie identifiziert und mittels eines inneren Standards quantifiziert. Die Analyse mit HPLC erwies sich aufgrund der hohen Menge an schwer zu entfernendem Benzonitril als ungeeignet.

Mit dieser Methode wurden Triazole mit unterschiedlich substituierten Phenylresten synthetisiert und quantifiziert. Die Oxidationspotentiale ließen sich dabei mit den erwarteten Effekten von elektronenziehenden (Nitro-) und -schiebenden (Methoxy-) Substituenten korrelieren. Die Ausbeute der Produkte hängt von der Stabilität der

Radikalkationen ab, aber auch von der Geschwindigkeit der Deprotonierungsschritte. Die höchste Ausbeute zeigte 3-(4-Methoxyphenyl)-1,5-diphenyl-1,2,4-triazol aus Anisaldehydphenylhydrazon und Benzonitril.

Die Parallelsynthese mehrerer 1,2,4-Triazole in einer Lösung, wobei eine Eduktkomponente ähnlich der „Reagent-Mixture“-Synthese mit einer Mischung der anderen zur Reaktion gebracht wird, wurde ebenfalls in makroskopischem Maßstab durchgeführt. Dabei zeigte sich bei der Reaktion von Anisaldehydphenylhydrazon mit einer Mischung unterschiedlich substituierter Benzonitrile der erwartete Effekt, dass elektronenschiebende Substituenten die Nucleophilie erhöhen und damit die Ausbeute größer wird. Im Fall von Anisaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon war dieses Verhalten ähnlich, mit Ausnahme des Produktes mit 2,4-Dimethoxybenzonitril. Die Umsetzungen von Benzaldehydphenylhydrazon und 4-Nitrobenzaldehydphenylhydrazon gelangen nicht.

Die Synthese der Triazole wurde anschließend miniaturisiert. Die Darstellung einer Triazol-Verbindungskollektion in einer Mikrotiterplatte gelang jedoch nicht. Es traten Probleme durch Nebenreaktionen, Elektrodenbelegung (Passivierung) und langsame Reaktionsgeschwindigkeit auf.

Als weiteres Beispiel wurde die Darstellung von Triazolo[4,3a]pyridiniumperchloraten durch anodische Oxidation von Hydrazonen in Gegenwart von substituierten Pyridinen untersucht. Diese Reaktion wurde am Beispiel von 1-(4-Nitrophenyl)-3-(N,N-dimethylaminophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-4-methylpyridiniumperchlorat zunächst makroskopisch und danach miniaturisiert durchgeführt. Eine automatisierte kombinatorische Synthese von 48 verschiedenen [1,2,4]Triazolo[4,3a]pyridiniumperchloraten wurde mit dem Combi-SECM in einer Mikrotiterplatte durchgeführt. Es konnten bei 12 verschiedenen Hydrazonen die entsprechenden Produkte mit Pyridin, 2- und 4-Methylpyridin nachgewiesen werden, nur mit Dimethylaminopyridin gelang die Synthese nicht.

Es konnte somit gezeigt werden, dass kombinatorische Elektrosynthesen mit dem Combi-SECM durchgeführt werden können.

6 Experimenteller Teil

6.1 Elektrochemische Experimente in konventionellen Elektrolysezellen

6.1.1 Messgerät

Die elektrochemischen Experimente in konventionellen Elektrolysezellen wurden mit einer BAS 100 B/W Electrochemical Workstation der Firma Bioanalytical Systems (West Lafayette, IN, USA) durchgeführt. Zur Steuerung diente die Software BAS 100 W Version 2.0. Für präparative Elektrolysen wurde zwischen die Workstation und die Zelle ein BAS PowerModule PWR3 geschaltet. Bei Aufnahme von Cyclovoltammogrammen mit Mikroelektroden von 25 μm Durchmesser wurden die Signale über einen BAS Pre-Amplifier PA-1 verstärkt.

6.1.2 Zelle

Die Elektrolysen wurden in einer mit einem Kühlmantel versehenen kombinierten Elektrolyse/CV-Messzelle durchgeführt. Der Kathoden- und der Anodenraum waren dabei durch eine Glasfritte abgetrennt. Die Thermostatisierung erfolgte mit einem Julabo FP 50-Thermostat und Ethanol als Kühlmittel.

6.1.3 Arbeits- und Gegenelektroden

Für die CV-Messungen zur Kontrolle der präparativen Elektrolysen der 1,2,4-Triazole (Kap. 3.1) diente eine Pt-Scheibenelektrode der Firma METROHM (Filderstadt). Diese Elektrode wurde vor dem Einsetzen in die Zelle auf einem Filzplättchen ca. 1-2 min mit einer Aufschlämmung von Al_2O_3 (Korngröße ca. 0.3 μm) poliert und abgetrocknet.

Die elektroaktive Fläche A wurde über CV-Messungen mit Ferrocen bestimmt. Zur Berechnung wurde der Literaturwert des Diffusionskoeffizienten von Ferrocen ($D = 2.32 \cdot 10^{-5} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$) [113] verwendet. Es ergab sich ein Wert für A von 0.065 cm^2 .

Mikroelektroden ($d = 25 \mu\text{m}$) wurden mit Al_2O_3 , Korngröße ca. 0.05 μm , poliert.

Die Elektrolysen wurden mit Pt/Ir(90:10)-Netzelektroden (Arbeits- und Gegenelektrode) der Firma DEGUSSA (Hanau) durchgeführt.

6.1.4 Referenzelektrode

Die Doppelreferenzelektrode bestand aus einem Silberdraht in einer 0.01 M AgClO_4 / 0.1 M TBAHFP/ CH_3CN -Lösung. Diese Lösung war über eine Fritte mit einer Lösung von 0.1 M TBAHFP/ CH_3CN elektrisch leitend in Verbindung. Diese Anordnung war wieder über eine Fritte mit einer Haber-Luggin-Kapillare, die mit der für das Experiment verwendeten Elektrolytlösung befüllt war, verbunden. Der Silberdraht war über einen Kondensator ($C = 0.01 \mu\text{F}$) mit einem in eine Glaskapillare eingeschmolzenen Platindraht ($d = 0.5 \text{ mm}$) kontaktiert [114]. Die umgebogenen Spitzen beider Kapillaren waren unter der CV-Elektrode in einem Abstand von ca. 5 mm von der Arbeitselektrode platziert.

6.1.5 Potentialstandard

Die angegebenen Potentiale bei den präparativen Elektrolysen in Kapitel 4.2.1 sind auf den externen Standard Ferrocen/Ferrocinium bezogen [115]. Dazu wurde das in CH_2Cl_2 ermittelte Formalpotential $E^0(\text{Fc}/\text{Fc}^+) = +226 \pm 2 \text{ mV}$ von den jeweils ermittelten Peak- bzw. Elektrolysepotentialen abgezogen gemäß

$$E(\text{korr.}) = E(\text{Ag}/\text{Ag}^+) - E^0(\text{Fc}/\text{Fc}^+) \quad (5)$$

Bei Messungen in Acetonitril wurde für $E^0(\text{Fc}/\text{Fc}^+)$ der Wert 93 mV verwendet [116]. Bei Verwendung der miniaturisierten Ag/AgCl-Elektrode wurde in Acetonitril der Wert $E^0(\text{Fc}/\text{Fc}^+) = +422 \text{ mV}$ bestimmt.

6.2 Digitale Simulationen

Die digitalen Simulationen wurden mit der kommerziellen Software DigiSim [117] (Version 2.1, BAS) durchgeführt. Als Parameter für den reversiblen Einelektronentransfer wurden verwendet: Mechanismus $\text{B} + \text{e} = \text{A}$, Elektrodenfläche $A = 10^{-5} \text{ cm}^2$, Vorschubgeschwindigkeit $v = 10 \text{ mV/s}$, Startpotential $E_i = -0.3 \text{ V}$, Umschaltpotential $E_\lambda = +0.3 \text{ V}$, Formalpotential $E^0 = 0 \text{ V}$, Geschwindigkeitskonstante des Elektronentransfers $k_s = 10^4 \text{ cm/s}$, Diffusionskoeffizienten $D(\text{A}) = 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ und $D(\text{B}) = 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ (in Abb. 6) bzw. $D(\text{B}) = 5 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ (in Abb. 7), Gesamtkonzentration $c^0 = 10^{-3} \text{ mol/l}$. Es wurde hemisphärische Geometrie mit semi-infiniter Diffusion angenommen.

6.3 Herstellung der Mikroelektroden

6.3.1 Arbeitselektroden für Cyclovoltammetrie

Die Mikroelektroden wurden aus Borosilicatglaskapillaren mit einem Außendurchmesser von 1.5 mm der Firma HILGENBERG gefertigt. Diese wurden zunächst auf eine Länge von 5 cm gebracht und mit einer Flamme an einem Ende zugeschmolzen. In die Kapillaren wurde ein Stück Platindraht ($d = 200 \mu\text{m}$ oder $25 \mu\text{m}$) von einer Länge von ca. 1 - 1.5 cm eingebracht. Das untere, zugeschmolzene Ende der Kapillare mit dem Drahtstück wurde innerhalb einer rotglühenden Wolframdrahtwendel erhitzt und dabei gleichzeitig das Innere der Kapillare evakuiert. Dadurch erweichte das Glas und schmiegte sich an den Draht an. Es wurde ca. 2/3 der Länge des Drahtes in das Glas eingeschmolzen. Das zugeschmolzene Ende wurde dann solange abgeschliffen, bis eine Fläche des Platindrahts freigelegt war. Die Fläche wurde mit feinem Schleifpapier geschliffen und mit einer Aufschlämmung von Al_2O_3 (Korngröße ca. $0.3 \mu\text{m}$) poliert. In das offene Ende der Kapillare wurde Zwei-Komponenten-Silberleitkleber der Firma POLYTEC (Waldbronn) eingefüllt. Ein an beiden Enden abisolierter Kupferdraht von ca. 10 cm Länge wurde in die Kapillare eingeführt. Das überstehende Ende des Kupferdrahtes diente zur Kontaktierung mit dem Potentiostaten. Der Silberleitkleber wurde mehrere Stunden bei 120°C getrocknet. Die Eintrittsstelle des Kupferdrahts in die Kapillare wurde mit einem Stück Schrumpfschlauch gegen Bruch gesichert.

6.3.2 Arbeitselektroden für Elektrolysen

Als Elektrolyse-Arbeitselektrode wurde ein 1 mm dicker Platindraht von einer Länge von ca. 5 cm verwendet. Dieser wurde an einem Ende auf einer Länge von ca. 1 cm flachgepreßt¹. Dieses flache Ende wurde mit feinem Schleifpapier (Korngröße P0) glattgeschliffen und auf einem Filzplättchen mit einer Aufschlämmung von Al_2O_3 (Korngröße ca. $0.3 \mu\text{m}$) poliert. An das obere Ende wurde ein Kupferdraht zur Kontaktierung angelötet.

6.3.3 Gegenelektrode

Zur Konstruktion der Gegenelektrode wurde bei einem 0.1 mm dicken Platindraht ein Ende auf einer Länge von ca. 1 cm umgebogen. Durch das umgebogene Ende

¹durchgeführt von H. Wohlbold, Metallwerkstatt, Chemisches Zentralinstitut, Universität Tübingen

wurde eine Spitze eines dreieckigen Zellstofftuchs gesteckt und dieses eng um den Draht gewickelt (Abb. 71). Darüber wurde eine Glaskapillare gestülpt, so dass das

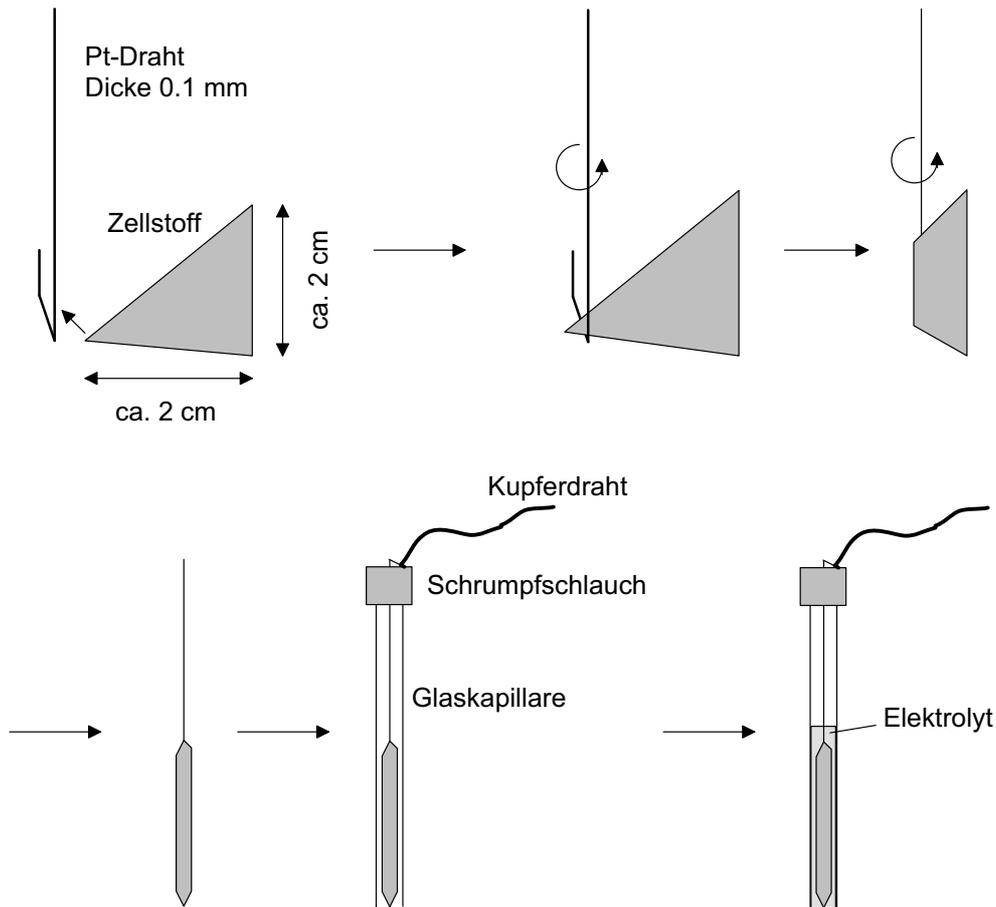


Abbildung 71: Konstruktion einer miniaturisierten Gegenelektrode.

Ende der Zellstoffspitze mit dem Ende der Kapillare bündig war. An das obere Ende des Drahts wurde ein Kupferdraht angelötet und mit Schrumpfschlauch an der Kapillare fixiert.

Die Gegenelektrode wurde vor Beginn der Experimente in die Elektrolytlösung getaucht bis der Zellstoff mit Flüssigkeit gesättigt war.

6.3.4 Referenzelektrode

Für die Referenzelektrode wurde ein Silberdraht ($d = 0.1$ mm) auf einer Länge von ca. 2 cm mit einer AgCl-Schicht überzogen. Dazu wurde der Draht in eine KCl(0.1 M)/HCl(0.1 M)-Lösung getaucht und 5 min bei +5 V elektrolysiert (BAS Power Module PWR3, Gegen- und Referenzelektrode: Platindrähte). Der chloridierte Draht wurde dann in eine Glaskapillare eingebracht und analog der Gegenelektrode fixiert und kontaktiert. Der Abstand von der Drahtspitze bis zum Ende der Kapillare betrug ca. 5 mm. Auch diese Kapillare wurde vor Beginn des Experiments in Elektrolytlösung getaucht.

6.3.5 Bündelung der Elektroden

Die vier Elektroden wurden in einen Teflonzylinder mit vier Bohrungen eingeführt (vgl. Abb. 30) und in einem Elektrodenhalter am z-Schrittmotor eingespannt.

6.4 Elektrochemische Experimente am Combi-SECM

6.4.1 Aufbau

Zur Durchführung der miniaturisierten elektrochemischen Experimente wurde ein Gerät aufgebaut, welches ursprünglich von der Arbeitsgruppe SCHUHMANN an der Ruhr-Universität Bochum entwickelt wurde. Dieses Instrument ist einem SECM nachempfunden. Abbildung 72 zeigt den schematischen Aufbau des Geräts. Auf einer Metallplatte sind senkrecht zueinander zwei Schrittmotoren Limes 90 der Firma OWIS (Staufen i. Brsg.) fixiert. Auf dem oberen Motor ist die Wanne für die Mikrotiterplatte befestigt. Die Wanne besteht aus Aluminium, in welcher eine Aussparung in der Größe einer Standard-96-Well-Mikrotiterplatte eingebracht ist. Im Wannenkörper ist ein Hohlraum, in den durch einen Teflonstutzen Schutzgas eingelassen werden kann. Rund um die Aussparung für die Mikrotiterplatten sind kleine Löcher gebohrt, so dass das Schutzgas gleichmäßig in den Wanninnenraum strömen kann. Am oberen Rand der Wanne sind Dichtlippen aus Teflon angebracht ¹.

Auf die Wanne wird eine Glasplatte (Firma SCHMID, Tübingen) gelegt, welche zusätzlich auf vier Metallbolzen auf der Grundplatte gegen Verschiebung gesichert ist. In der Glasplatte befindet sich eine Bohrung von 7 mm Durchmesser, um die Elektroden einzuführen.

¹ angefertigt von der Metallwerkstatt, Chemisches Zentralinstitut, Universität Tübingen

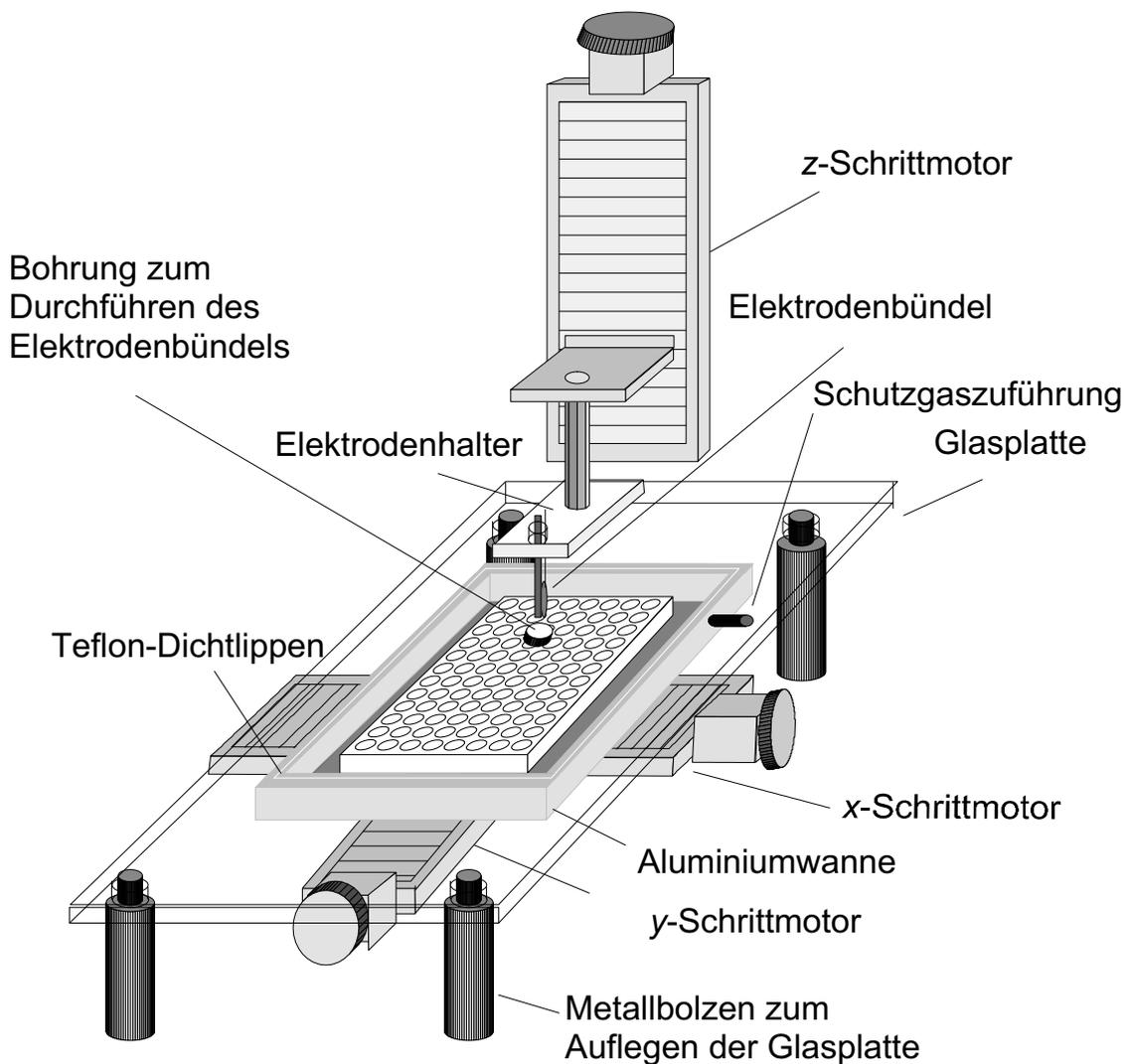


Abbildung 72: Schematischer Aufbau des Combi-SECM. Nicht gezeigt sind die Befestigungsprofile für den z-Schrittmotor, die Grundplatte, der Faradaysche Käfig sowie die Anschlußkabel der Elektroden an den Potentiostaten.

Der Schrittmotor für die z-Richtung (Limes 90, Fa. OWIS) ist an Profilen befestigt. An diesen Schrittmotor ist eine Metallstange fixiert, auf die ein Elektrodenhalter aus Plexiglas aufgeschraubt werden kann. An diesem Elektrodenhalter ist für die Elektroden eine Aussparung angebracht, die sich genau über der Bohrung in der Glasplatte befindet. Die Größe der Aussparung kann mittels einer Rändelschraube verstellt wer-

den.

Es wurden Mikrotiterplatten aus Teflon der Firma ZINSSER (Frankfurt a. M.) verwendet.

Die Zuleitung für das Schutzgas besteht aus Teflonschläuchen. Zwischen der Schutzgasleitung und der Wanne sind zwei Waschflaschen die mit dem Lösungsmittel befüllt sind, welches auch für die elektrochemischen Experimente benutzt wurde.

Die gesamte Anordnung befindet sich in einem Faradayschen Käfig¹.

6.4.2 Steuerung

Die Steuerung der elektrochemischen Experimente erfolgte über einen Bi-Potentiostaten PG 100 der Firma JAISSE (Waiblingen), die Kontaktierung der Elektroden erfolgte mit BNC-Kabeln und Krokodilklemmen.

Die Schrittmotoren wurden über Schrittmotor-Steuerungs-Karten der Firma EPPENDORF (Hamburg) angesteuert.

Die Experimente wurden mit einer Software in Visual Basic 3.0, entwickelt von der Arbeitsgruppe SCHUHMAN, durchgeführt.

6.4.3 Durchführung

Die Mikrotiterplatte wird in die Wanne eingelegt. Es werden 4 kleine Glaswännchen rund um die Mikrotiterplatte mit dem jeweiligen Lösungsmittel (ohne Leitsalz) befüllt. Danach werden mit einer Kolbenhubpipette die einzelnen Wells mit den Reaktionslösungen, den Waschlösungen und den Standardlösungen nach dem Muster, beschrieben in Kap. 4.2.4.1, befüllt. Das Flüssigkeitsvolumen in den Wells beträgt 300 μl , für analytische Zwecke kann auch weniger benutzt werden. Werden nicht alle Wells für elektrochemische Experimente benutzt, so werden die nicht verwendeten Wells mit reinem Lösungsmittel befüllt und darauf ein mit Lösungsmittel gesättigtes Filterpapier gelegt. Danach wird die Wanne zügig mit der Glasplatte abgedeckt und der Wanneninnenraum mit Argon durchgespült. Während des Experimentes wird ständig ein leichter Argonstrom durchgeleitet. Das Elektrodenbündel wird vor dem Versuch in die Elektrolytlösung getaucht, um die Kapillaren zu befüllen. Danach wird das Bündel in das erste Well abgesenkt und die entsprechenden elektrochemischen Experimente durchgeführt.

6.5 Chemikalien

6.5.1 Dichlormethan

Es wurde mit Cyclohexen stabilisiertes CH_2Cl_2 der Firma FLUKA (Neu-Ulm) verwendet. Der Stabilisator wurde durch Destillation des CH_2Cl_2 über eine Füllkörperkolonne abgetrennt. Das Dichlormethan wurde danach auf aktiviertem basischen Al_2O_3 aufbewahrt. Vor den elektrochemischen Experimenten wurde das CH_2Cl_2 mit Leitsalz versetzt und durch dreimaliges Ausführen eines „freeze-pump-thaw“-Cyclus entgast. Dazu wurde die Lösung mit Hilfe von flüssigem Stickstoff eingefroren und eingeschlossene Gase durch Anlegen von Hochvakuum (ca. $4 - 6 \cdot 10^{-2}$ mbar) entfernt. Anschließend wurde der Kolben in warmes Wasser getaucht, um die Lösung wieder aufzutauen.

6.5.2 Acetonitril

Acetonitril der Firma FISHER (Loughborough, UK) wurde über CaCl_2 vorgetrocknet, über P_2O_5 vier Stunden am Rückfluss gekocht und unter Argon abdestilliert. Danach wurde vier Stunden über NaH gekocht, abdestilliert und die Prozedur nochmals mit P_2O_5 wiederholt. Das Acetonitril wurde auf aktiviertem neutralem Al_2O_3 unter Argonatmosphäre gelagert. Vor den Experimenten wurde das Acetonitril mit Leitsalz versetzt und zum Entgasen 30 min Argon durchgeleitet.

6.5.3 Wasser

Für Experimente in wässrigen Lösungen wurde H_2O millipore (Leitfähigkeit 18.2 $\text{M}\Omega$) verwendet, durch welches vor den Experimenten 1/2 h Argon durchgeleitet wurde.

6.5.4 Tetra-n-butylammoniumhexafluorophosphat ($(\text{n-Bu})_4\text{NPF}_6$, Leitsalz)

$(\text{n-Bu})_4\text{NPF}_6$ wurde aus Ammoniumhexafluorophosphat und Tetra-n-butylammoniumbromid (beide von MERCK, Darmstadt) nach einer von DÜMMLING ET AL. [118] beschriebenen Methode synthetisiert.

6.5.5 Tetraethylammoniumperchlorat (Et_4NClO_4 , Leitsalz)

Et_4NClO_4 (EASTMAN; Rochester, NY, USA) wurde vor Gebrauch aus Ethanol umkristallisiert.

6.5.6 Kaliumchlorid (KCl, Leitsalz)

Für Experimente in wässrigen Lösungen wurde als Leitsalz KCl (purum, MERCK) ohne weitere Behandlung verwendet.

6.5.7 Argon (Schutzgas)

Als Schutzgas wurde Argon 4.8 der Firma MESSER-GRIESHEIM (Krefeld) verwendet.

6.5.8 Weitere Chemikalien

Ferrocen (98 %, SIGMA-ALDRICH, Taufkirchen), N,N,N',N'-Tetramethylammonium-p-phenylendiamin (> 99 %, MERCK), K₃[Fe(CN)₆] (puriss., SIGMA-ALDRICH) und K₄[Fe(CN)₆] (puriss., MERCK) wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Benzotrinitril wurde vor der Verwendung destilliert. Die Hydrazone wurden von PROBST nach einer allgemeinen Vorschrift aus Aldehyden und Hydrazinen synthetisiert und bereitgestellt [61].

6.6 *Elektrosynthesen in konventionellen Elektrolysezellen*

6.6.1 *Synthese von 1,3,5-Triphenyl-1,2,4-triazol (3aaa)*

Es werden 35 ml einer 0.1 M Lösung von NBu₄PF₆ in CH₂Cl₂ in den Anodenraum und 10 ml in den Kathodenraum einer Elektrolysezelle gegeben. Die Zelle wird auf +20 °C thermostatisiert. Es werden 99.0 mg (0.51 mmol) Benzaldehydphenylhydrazon zugegeben und Cyclovoltammogramme aufgenommen. Danach werden 10.5 ml Benzotrinitril (102.0 mmol) zugegeben und erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Es wird bei +674 mV elektrolysiert und nach 15.6 h abgebrochen. Es fließen 156 C. Zur Kontrolle werden erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Die Reaktionslösung wird aus der Zelle entnommen und mit 50 ml einer 2 % NaOH-Lösung versetzt und geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch dreimal mit je 50 ml CH₂Cl₂ geschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit 100 ml Wasser geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und das Dichlormethan von der organischen Phase abgezogen. Das überschüssige Benzotrinitril wird am Hochvakuum bei +60 °C entfernt. Aus dem Rückstand werden die Produkte durch dreimalige Extraktion mit jeweils 10 ml Diethylether herausgelöst. Diese Lösung wird dann gaschromatographisch untersucht und quantifiziert. Ausbeute 6 %.

6.6.2 Synthese von 3-(4-Methoxyphenyl)-1,5-diphenyl-1,2,4-triazol (3aba)

Es werden 35 ml einer 0.1 M Lösung von NBu_4PF_6 in CH_2Cl_2 in den äußeren Raum und 10 ml in den inneren Raum einer Elektrolysezelle gegeben. Die Zelle wird auf $+20\text{ }^\circ\text{C}$ thermostatisiert. Es werden 99.0 mg (0.44 mmol) Anisaldehydphenylhydrazon (87.4 mmol) zugegeben und Cyclovoltammogramme aufgenommen. Danach werden 9.0 ml Benzonitril zugegeben und erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Es wird bei $+574\text{ mV}$ elektrolysiert und nach 16 h abgebrochen. Es fließen 266 C. Zur Kontrolle werden erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Die Reaktionslösung wird aus der Zelle entnommen und mit 50 ml einer 2 % NaOH-Lösung versetzt und geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 geschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit 100 ml Wasser geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und das Dichlormethan von der organischen Phase abgezogen. Das überschüssige Benzonitril wird am Hochvakuum bei $+60\text{ }^\circ\text{C}$ entfernt. Aus dem Rückstand werden die Produkte durch dreimalige Extraktion mit jeweils 10 ml Diethylether herausgelöst. Diese Lösung wird dann gaschromatographisch untersucht und quantifiziert. Ausbeute 36 %.

6.6.3 Synthese von 3,5-Diphenyl-1-(4-nitrophenyl)-1,2,4-triazol (3caa)

Es werden 35 ml einer 0.1 M Lösung von NBu_4PF_6 in CH_2Cl_2 in den äußeren Raum und 10 ml in den inneren Raum einer Elektrolysezelle gegeben. Die Zelle wird auf $+20\text{ }^\circ\text{C}$ thermostatisiert. Es werden 96.0 mg (0.40 mmol) Benzaldehyd-4-nitrophenylhydrazon zugegeben und Cyclovoltammogramme aufgenommen. Danach werden 8.2 ml Benzonitril (79.6 mmol) zugegeben und erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Es wird bei $+1074\text{ mV}$ elektrolysiert und nach 16.7 h abgebrochen. Es fließen 114 C. Zur Kontrolle werden erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Die Reaktionslösung wird aus der Zelle entnommen und mit 50 ml einer 2 % NaOH-Lösung versetzt und geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 geschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit 100 ml Wasser geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und das Dichlormethan von der organischen Phase abgezogen. Das überschüssige Benzonitril wird am Hochvakuum bei $+60\text{ }^\circ\text{C}$ entfernt. Aus dem Rückstand werden die Produkte durch dreimalige Extraktion mit jeweils 10 ml Diethylether herausgelöst. Diese Lösung wird dann gaschromatographisch untersucht und quantifiziert. Ausbeute 10 %.

6.6.4 Synthese von 1,3-Di-(4-methoxyphenyl)5-phenyl-1,2,4-triazol (3bba)

Es werden 35 ml einer 0.1 M Lösung von NBu_4PF_6 in CH_2Cl_2 in den äußeren Raum und 10 ml in den inneren Raum einer Elektrolysezelle gegeben. Die Zelle wird auf $+20\text{ }^\circ\text{C}$ thermostatisiert. Es werden 105.9 mg (0.41 mmol) Anisaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon zugegeben und Cyclovoltammogramme aufgenommen. Danach werden 8.5 ml Benzonitril (82.5 mmol) zugegeben und erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Es wird bei $+374\text{ mV}$ elektrolysiert und nach 12.6 h abgebrochen. Es fließen 186 C. Zur Kontrolle werden erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Die Reaktionslösung wird aus der Zelle entnommen und mit 50 ml einer 2 % NaOH-Lösung versetzt und geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 geschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit 100 ml Wasser geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und das Dichlormethan von der organischen Phase abgezogen. Das überschüssige Benzonitril wird am Hochvakuum bei $+60\text{ }^\circ\text{C}$ entfernt. Aus dem Rückstand werden die Produkte durch dreimalige Extraktion mit jeweils 10 ml Diethylether herausgelöst. Diese Lösung wird dann gaschromatographisch untersucht und quantifiziert. Ausbeute 22 %.

6.6.5 Synthese von 1-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol (3bca)

Es werden 35 ml einer 0.1 M Lösung von NBu_4PF_6 in CH_2Cl_2 in den äußeren Raum und 10 ml in den inneren Raum einer Elektrolysezelle gegeben. Die Zelle wird auf $+20\text{ }^\circ\text{C}$ thermostatisiert. Es werden 101.0 mg (0.37 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd-4-methoxyphenylhydrazon zugegeben und Cyclovoltammogramme aufgenommen. Danach werden 7.7 ml Benzonitril (74.8 mmol) zugegeben und erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Es wird bei $+574\text{ mV}$ elektrolysiert und nach 17.1 h abgebrochen. Es fließen 225 C. Zur Kontrolle werden erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Die Reaktionslösung wird aus der Zelle entnommen und mit 50 ml einer 2 % NaOH-Lösung versetzt und geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 geschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit 100 ml Wasser geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und das Dichlormethan von der organischen Phase abgezogen. Das überschüssige Benzonitril wird am Hochvakuum bei $+60\text{ }^\circ\text{C}$ entfernt. Aus dem Rückstand werden die Produkte durch dreimalige Extraktion mit jeweils 10 ml Diethylether herausgelöst. Diese Lösung wird dann gaschromatographisch untersucht und quantifiziert. Ausbeute 25 %.

6.6.6 Synthese von 3,5-Di-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol (3abb)

Es werden 35 ml einer 0.1 M Lösung von NBu_4PF_6 in CH_2Cl_2 in den äußeren Raum und 10 ml in den inneren Raum einer Elektrolysezelle gegeben. Die Zelle wird auf $+20\text{ }^\circ\text{C}$ thermostatisiert. Es werden 21.0 mg (0.09 mmol) Anisaldehydphenylhydrazon zugegeben und Cyclovoltammogramme aufgenommen. Danach werden 2.62 mg 4-Methoxybenzonnitril (18.6 mmol) zugegeben und erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Es wird bei $+574\text{ mV}$ elektrolysiert und nach 8.7 h abgebrochen. Es fließen 61 C. Zur Kontrolle werden erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Die Reaktionslösung wird aus der Zelle entnommen und mit 50 ml einer 2 % NaOH-Lösung versetzt und geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 geschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit 100 ml Wasser geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und das Dichlormethan von der organischen Phase abgezogen. Das überschüssige Benzonnitril wird am Hochvakuum bei $+60\text{ }^\circ\text{C}$ entfernt. Aus dem Rückstand werden die Produkte durch dreimalige Extraktion mit jeweils 10 ml Diethylether herausgelöst. Diese Lösung wird dann gaschromatographisch untersucht und quantifiziert. Ausbeute 6 %.

6.6.7 Synthese von 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-(3-methoxyphenyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol (3abc)

Es werden 35 ml einer 0.1 M Lösung von NBu_4PF_6 in CH_2Cl_2 in den äußeren Raum und 10 ml in den inneren Raum einer Elektrolysezelle gegeben. Die Zelle wird auf $+20\text{ }^\circ\text{C}$ thermostatisiert. Es werden 20.3 mg (0.09 mmol) Anisaldehydphenylhydrazon zugegeben und Cyclovoltammogramme aufgenommen. Danach werden 2.47 mg 2,4-Dimethoxybenzonnitril (18.0 mmol) zugegeben und erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Es wird bei $+474\text{ mV}$ elektrolysiert und nach 15 h abgebrochen. Es fließen 152 C. Zur Kontrolle werden erneut Cyclovoltammogramme aufgenommen. Die Reaktionslösung wird aus der Zelle entnommen und mit 50 ml einer 2 % NaOH-Lösung versetzt und geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 geschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit 100 ml Wasser geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und das Dichlormethan von der organischen Phase abgezogen. Das überschüssige Benzonnitril wird am Hochvakuum bei $+60\text{ }^\circ\text{C}$ entfernt. Aus dem Rückstand werden die Produkte durch dreimalige Extraktion mit jeweils 10 ml Diethylether herausgelöst. Diese Lösung wird dann gaschromatographisch untersucht und quantifiziert. Ausbeute 22 %.

6.6.8 Synthese von 1-(4-Nitrophenyl)-3-(N,N-dimethylaminophenyl)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pyridiniumperchlorat (5cpa)

Es werden 35 ml einer 0.1 M Lösung von NEt_4ClO_4 in CH_3CN in den äußeren Raum und 10 ml in den inneren Raum einer Elektrolysezelle gegeben. Die Zelle wird auf $+20\text{ }^\circ\text{C}$ thermostatisiert. Es werden 112 mg (0.39 mmol) N,N-Dimethylaminobenzaldehyd-4-nitrophenylhydrazon und 0.35 ml Pyridin (3.9 mmol) zugegeben und Cyclovoltammogramme aufgenommen. es wird bei $+274\text{ mV}$ elektrolysiert und nach 2.5 h abgebrochen. Es fließen 131 C. Nach der Elektolyse werden zur Kontrolle Cyclovoltammogramme aufgenommen. Die Lösung wird aus der Zelle entnommen und das Lösungsmittel und das überschüssige Pyridin am Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 4 ml Acetonitril gelöst und 40 ml Toluol zugegeben. Es fällt ein orangeroter Niederschlag aus. Der Niederschlag wird abfiltriert und in 3 ml CH_3CN gelöst. Zu der Lösung werden ca. 100 ml Wasser mit einigen Tropfen HClO_4 gegeben. Es fällt erneut ein orangeroter Niederschlag aus. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus CH_3CN /Benzol umkristallisiert. Ausbeute 21.73 mg (12 %). $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3.1\text{ ppm}$ (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 6.9 – 9.2 ppm (12H, arom.).

6.6.9 Kombinatorische Synthese einer Kollektion von [1,2,4]Triazolo[4,3a]pyridiniumperchloraten

Es werden von den 12 verschiedenen Hydrazonen Stammlösungen mit $c = 1\text{ mg/ml}$ angesetzt. Von den Stammlösungen werden jeweils 0.5 ml entnommen und mit der 10fachen molaren Überschußmenge an Dipolarophil über das Hydrazon versetzt. Anschließend wird das Volumen der 48 verschiedenen Lösungen auf 1 ml mit Lösungsmittel aufgefüllt, dadurch beträgt die Konzentration bei allen Lösungen 0.5 mg Hydrazon / ml. Die Wells jeder zweiten Spalte der Mikrotiterplatte werden mit $300\text{ }\mu\text{l}$ der Reaktionslösungen befüllt. Die dazwischenliegenden Wells werden mit $300\text{ }\mu\text{l}$ Elektrolytlösung befüllt. Das Vier-Elektrodenbündel wird im Combi-SECM fixiert und im ersten Well positioniert.

Es werden Cyclovoltammogramme im Potentialbereich von 0 bis $+1800\text{ mV}$ mit $v = 20\text{ mV/s}$ aufgenommen. In den Waschwells werden zum Reinigen der Arbeitselektrode 10 Scans im Bereich von -1500 bis $+1500\text{ mV}$ mit $v = 1\text{ V/s}$ durchgeführt. Die Parameter werden mittels eines Scriptfiles übergeben (Schema 10). Die Potentiale für die Elektrolyse werden aus den Cyclovoltammogrammen ermittelt, indem das Potential am „Ende“ des ersten Signals (Flacherwerden des Anstiegs) abgeschätzt wird und $100\text{-}200\text{ mV}$ addiert werden. Diese Elektrolysepotentiale werden in ein weiteres Skriptfile eingetragen (Schema 10). Mit diesem Scriptfile wird in allen Reakti-

onslösungen jeweils 20 min elektrolysiert. Nach Ende dieses Durchgangs wird erneut ein CV-Durchlauf durchgeführt. Nach Beendigung der elektrochemischen Experimente werden die Lösungen den Wells entnommen und in Safe-Lock-Reaktionsgefäße ($V = 1.5$ ml, EPPENDORF) überführt. Die elektrolysierten Lösungen werden mit $650 \mu\text{l}$ $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ 1:1 aufgefüllt und mit HPLC/MS analysiert.

6.7 Analytische Methoden

6.7.1 Gaschromatographie/Massenspektrometrie

Die GC/MS-Messungen wurden mit einem HP 6890/5973 GC-EI-MS-Gerät der Firma HEWLETT PACKARD (Waldstetten) durchgeführt. Es wurde eine DB5-MS-Säule ($11 \text{ m} \times 0.25 \text{ mm}$, Filmdicke $0.1 \mu\text{m}$) der Firma J&M (Aalen) verwendet. Als Trägergas fungierte Helium, es wurde ein konstanter Gastrom von 30 cm/s eingestellt. Als Temperaturprogramm wurde eine Starttemperatur von $50 \text{ }^\circ\text{C}$ eingestellt mit anschließendem Heizen bei $6 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ bis $300 \text{ }^\circ\text{C}$.

6.7.2 HPLC/MS

Die HPLC/MS-Messungen wurden auf einer HP 1100 ChemStation der Firma AGILENT (Waldbronn) gekoppelt mit einem ESI-Ion Trap Massenspektrometer der Firma BRUKER DALTONICS (Bremen) durchgeführt. Es wurde eine Purosphere RP- C_{18} -Säule ($2-125-4 \text{ mm}$, Korngröße $5 \mu\text{m}$) der Firma MERCK verwendet. Als mobile Phase wurde eine Mischung von $\text{H}_2\text{O} / 0.1 \%$ Trifluoressigsäure (Laufmittel A) und Acetonitril / 0.1% Trifluoressigsäure (Laufmittel B) verwendet. Der Gradient wurde innerhalb 10 min von 10% B auf 100% B verändert. Die Flussrate betrug $1.5 \text{ ml}/\text{min}$. Für die UV-Detektion wurde die Wellenlänge $\lambda = 214 \text{ nm}$ verwendet. Die Massenspektren wurden im Positiv-Ionen-Modus durchgeführt.

Spalte	Zeile	Art des Experiments (hier CV)	Anzahl der Scans	Vorschubgeschwindigkeit / mV/s	Startpotential / mV	Umschaltpotential 1 / mV	Umschaltpotential 2 / mV	Umschaltpotential 3 / mV
A	1	cv	10	1000	-1500	1500	-1500	-1500
B	1	cv	1	20	0	1800	0	0
C	1	cv	10	1000	-1500	1500	-1500	-1500
D	1	cv	1	20	0	1800	0	0
E	1	cv	10	1000	-1500	1500	-1500	-1500
F	1	cv	1	20	0	1800	0	0
G	1	cv	10	1000	-1500	1500	-1500	-1500
H	1	cv	1	20	0	1800	0	0
A	2	cv	10	1000	-1500	1500	-1500	-1500
B	2	cv	1	20	0	1800	0	0
.....								
A	1	cv	10	1000	-1500	1500	-1500	-1500
B	1	amp	1200	1100				
C	1	cv	10	1000	-1500	1500	-1500	-1500
D	1	amp	1200	1100				
E	1	cv	10	1000	-1500	1500	-1500	-1500
F	1	amp	1200	1100				
G	1	cv	10	1000	-1500	1500	-1500	-1500
H	1	amp	1200	1100				
A	2	cv	10	1000	-1500	1500	-1500	-1500
B	2	amp	1200	1300				
.....								

Art des Experiments
 (hier Amperometrie, wurde
 für Elektrolysen verwendet)
 Dauer der Elektrolyse / s
 Elektrolysepotential / mV

Schema 10: Scriptfiles für die automatisierten CV- (oben) und Elektrolysedurchläufe (unten).

Literatur

- [1] Steckhan, E. in Kissinger, P. T.; Heineman, W. R. (Hrsg.), "Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry", Band 2, S. 641ff., 1996.
- [2] Schäfer, H. J. *Angew. Chem.* **1981**, 93, 978 – 1000.
- [3] Gunic, E.; Tabakovic, I. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5081 – 5087.
- [4] Gilchrist, T. L. in Neunhoeffer, H. (Hrsg.), "Heterocyclenchemie", S. 306, 1995.
- [5] Braese, S. *Angew. Chem.* **2002**, 114, 893 – 906.
- [6] Duden *Das große Fremdwörterbuch*, 1994.
- [7] Tiebes, D. in Jung, G. (Hrsg.), "Combinatorial Chemistry", S. 1 – 33, WILEY-VCH Verlag, Weinheim:, 1999.
- [8] Jiang, R.; Chu, D. *J. Electroanal. Chem.* **2002**, 527, 137 – 142.
- [9] Fleischauer, M. D.; Hatchard, T. D.; Rockwell, G. P.; Topple, J. M.; Trussler, S.; Jericho, S. K.; Jericho, M. H.; Dahn, J. R. *J. Electrochem. Soc.* **2003**, 150, A1465 – A1469.
- [10] Strasser, P.; Fan, Q.; Devenney, M.; Weinberg, W. H. *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 11013 – 11021.
- [11] Liu, R.; Smotkin, E. S. *J. Electroanal. Chem.* **2002**, 535, 49 – 55.
- [12] Baeck, S. H.; Jaramillo, T. F.; Brändli, C.; McFarland, E. W. *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 563 – 568.
- [13] Baeck, S. H.; Choi, K.-S.; Ivanovskaya, A.; Jaramillo, T. F.; Siripala, W.; Stucky, G.; McFarland, E. W. *Proceedings of the 2002 U.S. DOE Hydrogen Program Review* **2002**, 1 – 19.
- [14] Sullivan, M. G.; Utomo, H.; Fagan, P. J.; Ward, M. D. *Anal. Chem.* **1999**, 71, 4369 – 4375.
- [15] Siu, T.; Lekta, S.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11787 – 11790.
- [16] Egeland, R. D.; Marken, F.; Southern, E. M. *Anal. Chem.* **2002**, 74, 1590 – 1596.

- [17] Siu, T.; Li, W.; Yudin, A. K. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 545 – 549.
- [18] Siu, T.; Li, W.; Yudin, A. K. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 554 – 558.
- [19] Nad, S.; Breinbauer, R. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2347 – 2349.
- [20] Kuepper, M.; Hessel, V.; Loewe, H.; Stark, W.; Kinkel, J.; Michel, M.; Schmidt-Traub, H. *Electrochim. Acta* **2003**, *48*, 2889 – 2896.
- [21] Suga, S.; Okajima, M.; Fujiwara, K.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7941 – 7942.
- [22] Bard, A. J.; Fan, F.-R. F.; Kwak, J.; Lev, O. *Anal. Chem.* **1989**, *61*, 132 – 136.
- [23] Mirkin, M. V. *Analytical Chemistry News & Features* **1996**, 177A – 182A.
- [24] Speiser, B. *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 171 – 191.
- [25] Mirkin, M. V.; Horrocks, B. R. *Anal. Chim. Acta* **2000**, *406*, 119 – 146.
- [26] Barker, A. L.; Unwin, P. R. *J. Phys. Chem.* **2000**, *104*, 2330 – 2340.
- [27] Zhang, J.; Unwin, P. R. *J. Phys. Chem.* **2000**, *104*, 2341 – 2347.
- [28] Slevin, C. J.; Macpherson, J. V.; Unwin, P. R. *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 10851 – 10859.
- [29] Zhang, J.; Unwin, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, *2*, 1608 – 1612.
- [30] Kanoufi, F.; Cannes, C.; Zu, Y.; Bard, A. J. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 8951 – 8962.
- [31] Haram, S. K.; Bard, A. J. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 8192 – 8195.
- [32] Zhang, Z.; Yuan, Y.; Sun, P.; Su, B.; Guo, J.; Shao, Y. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 6713 – 6717.
- [33] Quinn, B. M.; Liljeroth, P.; Kontturi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12915 – 12921.
- [34] Sun, P.; Zhang, Z.; Gao, Z.; Shao, Y. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3595 – 3598.
- [35] Zhang, J.; Unwin, P. R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 3820 – 3827.
- [36] Barker, A. L.; Unwin, P. R. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 12019 – 12031.

- [37] Wijayawardhana, C. A.; Wittstock, G.; Halsall, H. B.; Heineman, W. R. *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 333 – 338.
- [38] Hengstenberg, A.; Blöchl, A.; Dietzel, I. D.; Schumann, W. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 942 – 946.
- [39] Cai, C.; Liu, B.; Mirkin, M. V. *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 114 – 119.
- [40] Wilhelm, T.; Wittstock, G. *Electrochim. Acta* **2001**, *47*, 275 – 281.
- [41] Liu, B.; Rotenberg, S. A.; Mirkin, M. V. *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 6340 – 6348.
- [42] Zhou, J.; Campbell, C.; Heller, A.; Bard, A. J. *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 4007 – 4010.
- [43] Kasai, S.; Hirano, Y.; Motochi, N.; Shiku, H.; Nishizawa, M.; Matsue, T. *Anal. Chim. Acta* **2002**, *458*, 263 – 270.
- [44] Pailleret, A.; Oni, J.; Reiter, S.; Isik, S.; Etienne, M.; Bedioui, F.; Schuhmann, W. *Electrochem. Commun.* **2003**, *5*, 847 – 852.
- [45] Williams, M. E.; Hupp, J. T. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 8944 – 8950.
- [46] Williams, M. E.; Benkstein, K. D.; Abel, C.; Dinolfo, P. H.; Hupp, J. T. *PNAS* **2002**, *99*, 5171 – 5177.
- [47] Macpherson, J. V.; Jones, C. E.; Barker, A. L.; Unwin, P. R. *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 1841 – 1848.
- [48] Cannes, C.; Kanoufi, F.; Bard, A. J. *Langmuir* **2002**, *18*, 8134 – 8141.
- [49] Uitto, O. D.; White, H. S.; Aoki, K. *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 4577 – 4582.
- [50] Zhang, J.; Unwin, P. R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 3814 – 3819.
- [51] Yatziv, Y.; Turyan, I.; Mandler, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5618 – 5619.
- [52] Bard, A. J.; Denuault, G.; Lee, C.; Mandler, D.; Wipf, D. O. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 357 – 363.
- [53] Ammann, E.; Mandler, D. *J. Electrochem. Soc.* **2001**, *148*, C533 – C539.
- [54] Briehn, C. A.; Schiedel, M.-S.; Bonsen, E. M.; Schuhmann, W.; Bäuerle, P. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4817 – 4820.

- [55] Tabakovic, I.; Crljenak, S. *Heterocycles* **1981**, *16*, 699 – 702.
- [56] Jugelt, W.; Grubert, L. *Z. Chem.* **1985**, *12*, 442 – 443.
- [57] Jugelt, W.; Grubert, L.; Schwertner, S. *Wiss. Zeitschrift der Humboldt-Universität zu Berlin* **1989**, *38*, 222 – 227.
- [58] Grubert, L.; Jugelt, W.; Bress, H. J.; Köppel, H.; Strietzel, U.; Dombrowski, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 885 – 894.
- [59] Crljenak, S.; Tabakovic, I.; Jeremic, D.; Gaon, I. *Acta Chim. Scand.* **1983**, *B 37*, 527 – 535.
- [60] Märkle, W. *Oxidation von Benzaldehydphenylhydrazonen - Untersuchungen mit elektrochemischen Methoden*, Diplomarbeit, Universität Tübingen, **2000**.
- [61] Probst, K. *Synthese von neuartigen alpha-Aminosäuren sowie Analytik elektrochemisch erzeugter, trisubstituierter 1,2,4-Triazole.*, Dissertation, Universität Tübingen, **2000**.
- [62] Speiser, B. in Geckeler, K. E.; Eckstein, H. (Hrsg.), "Bioanalytische und biochemische Labormethoden", S. 327ff, Vieweg Verlag Braunschweig, 1998.
- [63] Heinze, J. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 823 – 840.
- [64] Heinze, J. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1327 – 1349.
- [65] Amatore, C. in Rubinstein, I. (Hrsg.), "Physical Electrochemistry. Principles, Methods, and Applications", S. 131 – 208, 1995.
- [66] Bond, A. M.; Oldham, K. B.; Zoski, C. G. *Anal. Chim. Acta* **1989**, *216*, 177 – 230.
- [67] Aoki, K. *Electroanalysis* **1993**, *5*, 627 – 639.
- [68] Speiser, B. in Geckeler, K. E.; Eckstein, H. (Hrsg.), "Bioanalytische und biochemische Labormethoden", S. 312ff, Vieweg Verlag Braunschweig, 1998.
- [69] Fry, A. *Synthetic Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1989.
- [70] Bioanalytical Systems Inc., West Lafayette, IN, USA 1995. *BAS 100 B/W Version 2 Instruction Manual*, **1995**.

- [71] Speiser, B. in Geckeler, K. E.; Eckstein, H. (Hrsg.), "Bioanalytische und biochemische Labormethoden", S. 304, Vieweg Verlag Braunschweig, 1998.
- [72] Skoog, D. A.; Leary, J. J. *Instrumentelle Analytik, Grundlagen - Geräte - Anwendungen* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1996; S. 623.
- [73] Skoog, D. A.; Leary, J. J. *Instrumentelle Analytik, Grundlagen - Geräte - Anwendungen* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1996; S. 675ff.
- [74] Skoog, D. A.; Leary, J. J. *Instrumentelle Analytik, Grundlagen - Geräte - Anwendungen* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1996; S. 650.
- [75] Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie* Band 5, Thieme Verlag, Stuttgart, 1995.
- [76] Martin, R. D.; Unwin, P. R. *Anal. Chem.* **1998**, 70, 276 – 284.
- [77] Scholz, F.; Hermes, M. *Electrochem. Commun.* **1999**, 1, 345 – 348.
- [78] Beriet, C.; Pletcher, D. J. *Electroanal. Chem.* **1993**, 361, 93 – 101.
- [79] Hyk, W.; Stojek, Z. *Anal. Chem.* **2002**, 74, 4805 – 4813.
- [80] Zara, A. J.; Machado, S. S.; Bulhoes, L. O. S. J. *Electroanal. Chem.* **1987**, 221, 165 – 174.
- [81] Svanholm, U.; Parker, V.D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 755 – 757.
- [82] Arvia, A.; Bazam, J.; Carrozza, J. *Electrochim. Acta* **1968**, 13, 81 – 90.
- [83] Martin, R. D.; Unwin, P. R. *J. Electroanal. Chem.* **1997**, 439, 123 – 136.
- [84] Hyk, W.; Nowicka, A.; Stojek, Z. *Anal. Chem.* **2002**, 74, 149 – 157.
- [85] Veley, V. H. *Chem. Zentralblatt* **1906**, 430 – 430.
- [86] Turner, B. Z. *Phys. Chem.* **1900**, 35, 385 – 430.
- [87] Evans, D.; Lerke, S. *Electrochemical Studies at Reduced Temperature.* in Kissinger, P.; Heineman, W. (Hrsg.), "Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry", Marcel Dekker, New York:2 edition, 1996.
- [88] Michaelis, L.; Granick, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1747 – 1755.

- [89] Michaelis, L.; Schubert, M. P.; Granick, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1981 – 1992.
- [90] Yao, T.; Musha, S.; Munemori, M. *Chem. Lett.* **1974**, 939 – 944.
- [91] Erichsen, T.; Reiter, S.; Ryabova, V.; Bonsen, E. M.; Schuhmann, W.; Tittel, C.; Märkle, W.; Jung, G.; Speiser, B. *Combinatorial Microelectrochemistry - Development and Evaluation of a Electrochemical Robotic System*. in Vorbereitung.
- [92] Jugelt, W.; Grubert, L.; Paulss, V. *Z. Chem.* **1985**, *12*, 443 – 444.
- [93] Grubert, L.; Jugelt, W.; Bress, H. J.; Strietzel, U. *Z. Chem.* **1990**, *8*, 286 – 288.
- [94] Speiser, B.; Märkle, W.; Heiss, S. *GDCh-Monographien* **2001**, 285 – 292.
- [95] Lameille, B.; Barbey, G.; Caullet, C. *Electrochim. Acta* **1984**, *29*, 339 – 343.
- [96] Rastelli, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, *54*, 964 – 972.
- [97] Shine, H. J.; Hoque, A. K. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4349 – 4353.
- [98] Skoog, D. A.; Leary, J. J. *Instrumentelle Analytik, Grundlagen - Geräte - Anwendungen* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 1996; S. 655.
- [99] Skoog, D. A.; Leary, J. J. *Instrumentelle Analytik, Grundlagen - Geräte - Anwendungen* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 1996; S. 629, Fußnote 5.
- [100] Gilchrist, T. L. in Neunhoeffler, H. (Hrsg.), "Heterocyclenchemie", S. 280f, 1995.
- [101] Speiser, B. in Geckeler, K. E.; Eckstein, H. (Hrsg.), "Bioanalytische und biochemische Labormethoden", S. 342, Vieweg Verlag Braunschweig; 1998.
- [102] Bard, A. J.; Faulkner, L. R. in "Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications", S. 229, John Wiley & Sons, New York; 1980.
- [103] Crans, D.; Clark, T.; von Rague Schleyer, P. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 3681 – 3684.
- [104] Viehe, H. G.; Janousek, Z.; Merenyi, R. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148 – 154.
- [105] Skoog, D. A.; Leary, J. J. *Instrumentelle Analytik, Grundlagen - Geräte - Anwendungen* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 1996; S. 647.
- [106] Exner, O. *Correlation Analysis of Chemical Data*, Plenum Press, New York; 1988.

- [107] Jugelt, W.; Grubert, L. *Z. Chem.* **1981**, *11*, 408 – 409.
- [108] Heiß, S. *Elektrochemische Oxidation von Benzaldehydphenylhydrazonen in Gegenwart von Nitrilen - Ringschluss zu Triazolonen.*, Zulassungsarbeit, Universität Tübingen, **2001**.
- [109] Cooper, J. B.; Bond, A. M. *Anal. Chem.* **1993**, *65*, 2724 – 2730.
- [110] Kissinger, P. T.; Preddy, C. R.; Shoup, R. E.; Heineman, W. R. *Fundamental Concepts of Analytical Chemistry*. in Kissinger, P.; Heineman, W. (Hrsg.), "Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry", Marcel Dekker, New York:2 edition, 1996.
- [111] Bister, B. Univ. Tübingen, persönliche Mitteilung.
- [112] Skoog, D. A.; Leary, J. J. *Instrumentelle Analytik, Grundlagen - Geräte - Anwendungen* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York:, 1996; S. 646.
- [113] Cooper, J.; Bond, A. M. *J. Electroanal. Chem.* **1991**, *315*, 143 – 160.
- [114] Speiser, B.; Gollas, B.; Krauss, B.; Stahl, H. *Curr. Sep.* **1994**, *13*, 42 – 44.
- [115] Gritzner, G.; Kůta, J. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *56*, 461 – 466.
- [116] Speiser, B. in Geckeler, K. E.; Eckstein, H. (Hrsg.), "Bioanalytische und biochemische Labormethoden", S. 320, Vieweg Verlag Braunschweig:, 1998.
- [117] Rudolph, M.; Reddy, D.; Feldberg, S. *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 589A – 600A.
- [118] Dümmling, S.; Eichhorn, E.; Schneider, S.; Speiser, B.; Würde, M. *Curr. Sep.* **1996**, *15*, 53 – 56.

Meine akademischen Lehrer waren:

K. Albert, M. Brendle, D. Christen, H. Eckstein, G. Gauglitz, W. Göpel, G. Häfelinger, H. P. Hagenmaier, M. Hanack, D. Hoffmann, V. Hoffmann, W. Jäger, G. Jung, D. Kern, D. Krug, N. Kuhn, E. Lindner, M. E. Maier, H. Mayer, H.-J. Meyer, U. Nagel, W. Nakel, K. G. Nickel, H. Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pauschmann, H. Pommer, E. Schweda, V. Schurig, F. F. Seelig, B. Speiser, H. Stegmann, J. Strähle, W. Voelter, W. Winter, K. P. Zeller, C. Ziegler.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Wolfgang Märkle
Geburtstag und -ort: 4.2.1974 in Tübingen
Eltern: Fritz Märkle und Liesel Märkle, geb. Ott
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Ausbildung

September 1980 – Juli 1984 Grundschole Kusterdingen
September 1984 – Juni 1993 Wildermuth-Gymnasium Tübingen
Juli 1993 – September 1994 Zivildienst in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Oktober 1994 Studium der Chemie (Diplom) an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Januar 2000 – Februar 2000 Mündliche Diplomhauptprüfung in Chemie
März 2000 – September 2000 Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. B. Speiser am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen.
Titel: „Oxidation von Benzaldehydphenylhydrazonen – Untersuchungen mit elektrochemischen Methoden“
Oktober 2000 – Juli 2004 Doktorarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. B. Speiser am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen.
Titel: „Kombinatorische Elektrosynthese – Geräteoptimierung, Reaktionsverfolgung und Anwendung auf Heterocyclensynthesen“