Jochen Lipps (Autor)

Neue H-Chelate mir dualer Fluoreszenz

https://cuvillier.de/de/shop/publications/1463

Copyright:
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: https://cuvillier.de

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

1853 prägte Sir G. G. Stokes den Begriff „Fluoreszenz“, abgeleitet vom (fluoreszierenden) Mineral „Flußspat“. War der Nutzen in den Anfangstagen auf die reine Beobachtung dieses Phänomens beschränkt, sind fluoreszierende Verbindungen heutzutage aus dem täglichen Leben nicht mehr wegzudenken: Optische Aufheller werden dem Waschmittel zugegeben, die für das menschliche Auge unsichtbares ultraviolettes Licht absorbieren und sichtbares „blaues“ Licht emittieren, in weißen LEDs wird das von Halbleiterkristallen erzeugte blaue Licht durch einen Fluoreszenzfarbstoff in weißes Licht umgewandelt, in Discotheken wird ultraviolettes Licht benutzt, um fluoreszierende Farben zum Leuchten zu bringen.

Auch in der Biochemie sind organische Fluoreszenzfarbstoffe nicht mehr wegzudenken: Fluoreszierende Proteine wie das „Green Fluorescent protein“ (GFP) dienen als Marker zur optischen Verfolgung verschiedenster Vorgänge in Zellen [6], für Untersuchungen auf DNA-Chips werden mit Fluoreszenz-Markern modifizierte Nukleotide eingesetzt [7] (Abbildung 1.1), sogar einzelne Moleküle können durch Einzelmolekülfluoreszenzspektroskopie beobachtet werden [8] (Abbildung 1.2).

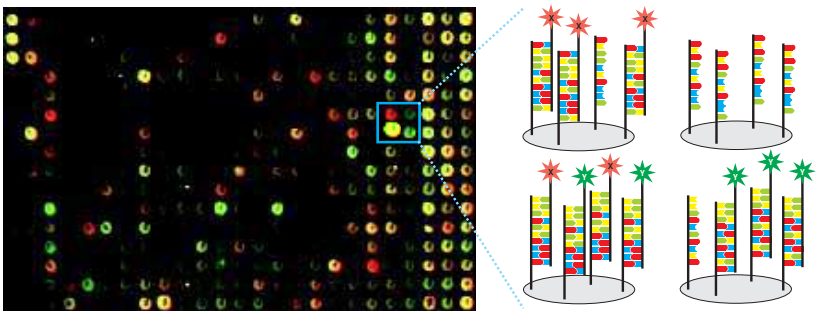

Abbildung 1.1 *– Ortsaufgelöste Fluoreszenz-Detektion der mit Fluoreszenzlabeln markierten Oligonucleotiden nach der Hybridisierung auf dem DNA-Chip [9]*

Für eine praktische Anwendung müssen die Fluoreszenzfarbstoffe jedoch eine hohe Fluoreszenzquantenausbeute ϕ besitzen, die das Verhältnis der durch Fluoreszenz emittierten (n_{Fl}) zu absorbierten (n_{Abs}) Lichtquanten bezeichnet: $\phi = n_{Fl}/n_{Abs}$. Im Rahmen der Grundlagenforschung nach Fluoreszenzfarbstoffen mit hohen Quantenausbeuten werden in unserer Arbeitsgruppe seit Jahrzehnten 2-Heteroarylacetonitrilverbindungen als Edukte für die Synthese der verschiedensten neuen chromophoren Systeme dargestellt und umgesetzt (z. B. [11, 12, 13, 14]).

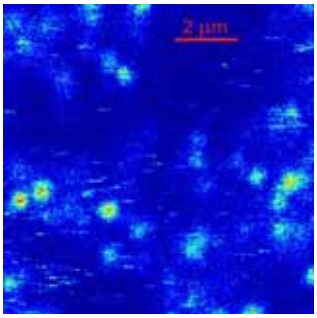

Abbildung 1.2 *– Einzelmolekülspektroskopie mit einem Rasterfluoreszenzmikroskops [10]*

Schon lange ist bekannt, daß 2-Aminobenzaldehyd I mit den Acetonitrilderivaten Cyanacetamid zu 3-Acetamido-2-aminochinolin II bzw. Malodinitril zu 3-Cyano-2-aminochinolin III reagiert [15] (Abbildung 1.3).

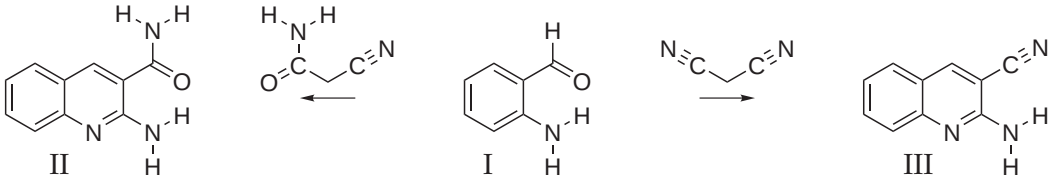

Abbildung 1.3 *– Chinolinsynthese mit 2-Aminobenzaldehyd und Cyanacetamid (II) bzw. 2-Aminobenzaldehyd und Malodinitril (III)*

Daher lag es nahe, 2-Aminobenzaldehyd auch für die Reaktion mit „unseren" 2-Heteroarylacetonitrilverbindungen IV einzusetzen. Aufgabe der Dissertation Kammerer war es, auf diesem Weg die H-Chelate Va darzustellen [16] (Abbildung 1.4).

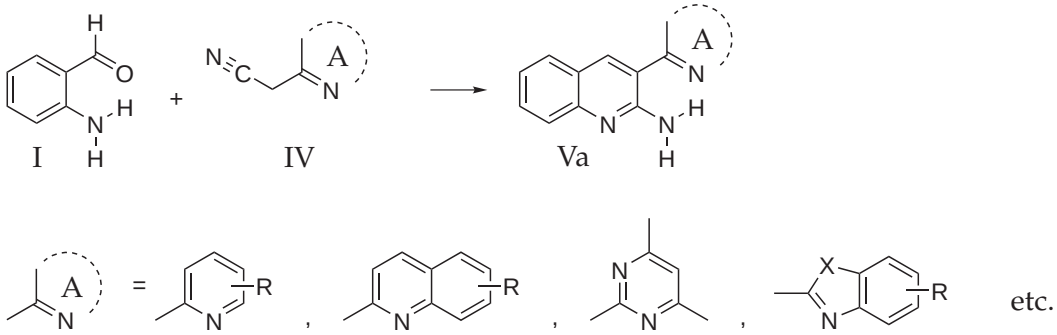

Abbildung 1.4 *– Darstellung der H-Chelate Va;*
R = OAlk, ^{t}Butyl, etc.; X = O, S, NR'; R' = Alkyl, Benzyl

1.2 Reaktionsmechanismus

W. Borsche und W. Doeller haben 1939 Umsetzungen von Benzaldehyd VI mit 2-Heteroarylacetonitrilverbindungen durchgeführt [17]. Hierbei fand auch 2-(Cyanmethyl)benzothiazol VII Verwendung, mit dem 2-Benzothiazol-2-yl-3-phenylacrylonitril VIII dargestellt werden konnte (Abbildung 1.5).

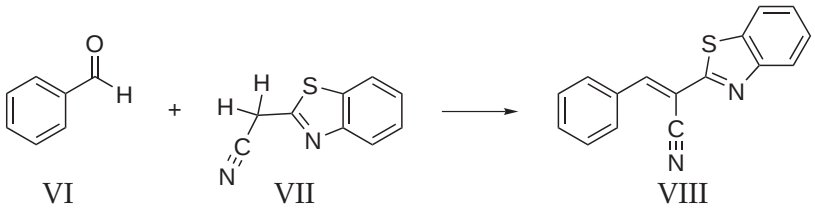

Abbildung 1.5 *– Die Umsetzung von Benzaldehyd VI mit 2-(Cyanmethyl)benzothiazol VII zu 2-Benzothiazol-2-yl-3-phenylacrylonitril VII*

R. Baati et al. haben 1999 Anilin IX mit Phenylacetonitril X unter alkalischen Bedingungen zu 2,N-Diphenylacetamidin XI umgesetzt [18] (Abbildung 1.6).

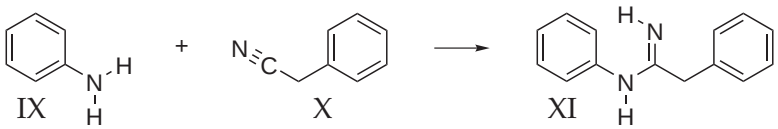

Abbildung 1.6 *– Synthese von 2,N-Diphenylacetamidin aus Anilin und Phenylacetonitril*

Setzt man Phenylacetonitril X dagegen mit 2-Aminobenzaldehyd I um, so wird das Ringschlußprodukt 3-Phenyl-2-aminochinolin XII erhalten [16] (Abbildung 1.7).

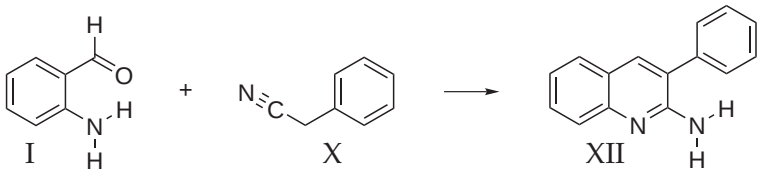

Abbildung 1.7 *– Produkt der Umsetzung von 2-Aminobenzaldehyd und Phenylacetonitril*

Da bei dieser Reaktion keine Zwischenstufe isoliert werden konnte, stellt sich die Frage nach dem Mechanismus der Umsetzung eines 2-Aminobenzaldehydderivats mit einer Acetonitrilverbindung. Reagiert der Aldehydsubstituent mit der Methylengruppe (Abbildung 1.5) oder erfolgt zuerst ein Angriff des 2-Aminosubstituenten auf die Nitrilgruppe (Abbildung 1.6)?

Bei den in unserer Arbeitsgruppe bisher durchgeführten Umsetzungen, konnte lediglich das jeweilige H-Chelat als Produkt isoliert werden - mit Ausnahme der Umsetzung von 2-Aminobenzaldehyd I mit 4-Nitrobenzonitril XIII. Bei dieser Reaktion

bleibt die Umsetzung auf der Zwischenstufe des 3-(2-Aminophenyl)-2-(4-nitrophenyl)acrylonitril XIV stehen, der Ringschluß kann dann u. a. thermisch erfolgen (Abbildung 1.8).

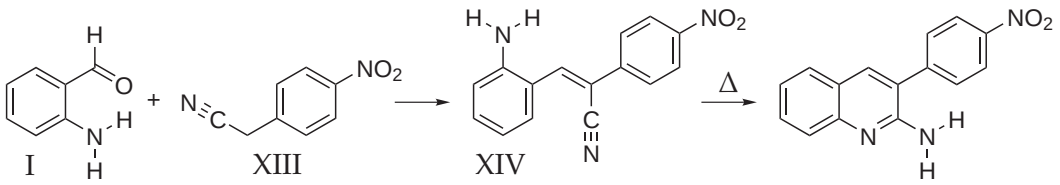

Abbildung 1.8 *– Produkt der Umsetzung von 2-Aminobenzaldehyd I und p-Nitrophenylacetonitril XIII*

Darüberhinaus ist seit langem bekannt, daß bei geeigneter Stellung von Amino- zu Nitrilgruppen unter Ringschlußbildung eine Umlagerung der Aminoprotonen zum Stickstoff des Nitrils erfolgt. So gelang R. Pschorr bereits 1898 die Darstellung von 2-Aminochinolin XVI unter Basenzugabe aus 2-Aminozimtsäurenitril XV [19] (Abbildung 1.9).

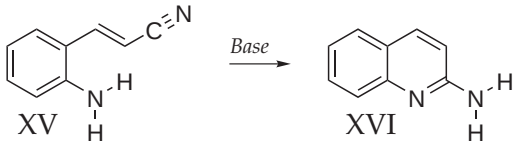

Abbildung 1.9 *– Chinolinsynthese nach Pschorr*

Die Umsetzung zu den H-Chelaten erfolgt im basischen Medium. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß das Zwischenprodukt – von der genannten Ausnahme abgesehen – nie isoliert werden konnte. Hat der Aldehydsubstituent erst mit der Methylengruppe des Acetonitrilderivats reagiert, so ist die unmittelbare Folgereaktion der Ringschluß zu einem 2-(Amino)chinolinderivat.

Als eines der ersten H-Chelate gelang M. Kammerer die Darstellung von 3-(Benzothiazol-2-yl)chinolin-2-amin XVII aus 2-Aminobenzaldehyd I mit 2-(Cyanmethyl)-benzothiazol VII. Anhand dieser Umsetzung sei der genaue Reaktionsmechanismus erklärt:

In einer Knoevenagel[1]-Reaktion wird durch Zugabe einer Base ein α-H-Proton abstrahiert und das Acetonitrilderivat VII in das mesomerie-stabilisierte Enolat-Anion VIIb überführt. Es erfolgt ein nucleophiler Angriff am Aldehyd-Kohlenstoffatom des 2-Aminobenzaldehyds I und die Bildung des stark basischen Alkoholat-Ions VIIc. Das von der katalytisch wirkenden Base zuvor abstrahierte Proton führt zum Alkohol VIId und Wasserabspaltung dann zum Kondensationsprodukt VIIe. Durch die alkalische Reaktionsführung wird der intramolekulare Ringschluß zum Imin-Anion

[1]Heinrich Emil Albert Knoevenagel (18. Juni 1865 – 11. August 1921)

VIIf begünstigt, Reprotonierung führt zum Imin VIIg. Durch eine 1,3-H-Umlagerung wird das H-Chelat XVII erhalten (Abbildung 1.10).

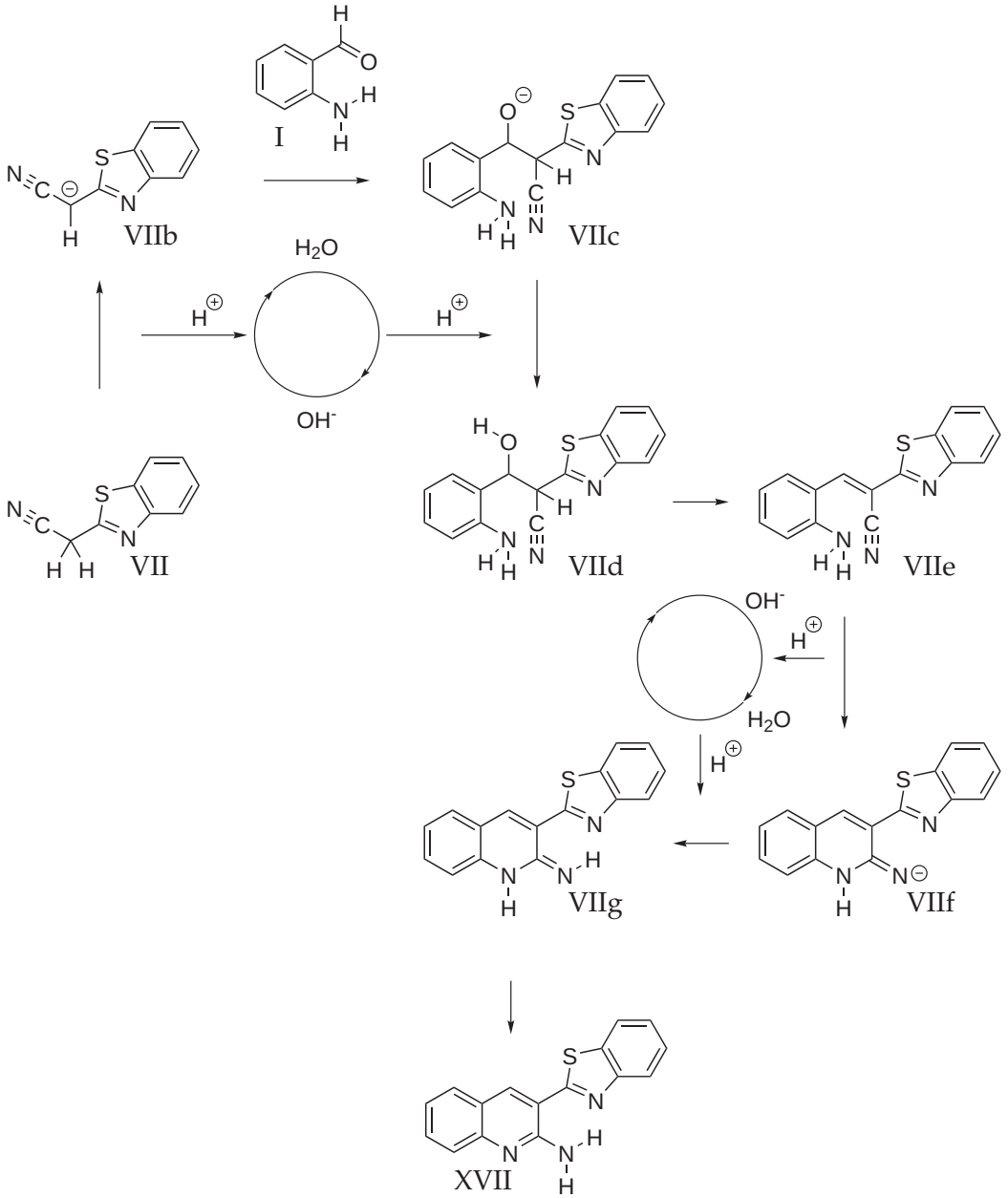

Abbildung 1.10 *– Reaktionsmechanismus der Umsetzung von 2-(Amino)benzaldehyd I mit 2-(Cyanmethyl)benzothiazol VII zum H-Chelat XVII*

Lösungen dieser Verbindungsklasse zeigen i. a. bereits bei Raumtemperatur schwache (meist „blaue“) Fluoreszenz, deren spektrale Verteilung weitgehend spiegelsymmetrisch zur längstwelligen Absorptionsbande ist.

1.3 In der Literatur beschriebene H-Chelate

Interessanterweise haben L. Bukowskie und M. Janowiec bei der Suche nach tuberkulostatischen Wirkstoffen im Jahre 1990 eine verwandte Verbindung dargestellt [20] (Abbildung 1.11).

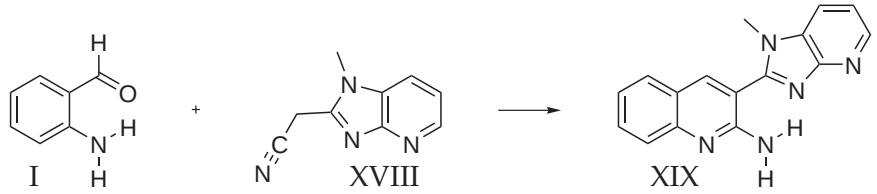

Abbildung 1.11 *– Von Bukowskie und Janowiec dargestelltes 2-Aminochinolinderivat*

Ausgangspunkt war 1-Methyl-1H-2-(cyanomethyl)imidazo[4,5-b]pyridin XVIII, eine Verbindungsklasse, in der Vertreter mit deutlich tuberkulostatischer Aktivität gefunden wurden. Bei dieser Verbindung wurde die Reaktivität der Nitril- und Methylengruppe untersucht. Die Nitrilgruppe wurde in Ester, Amid, Thioamid, Oxim, Hydrazid und Hydrazon überführt, die Methylengruppe wurde in einer Knoevenagel-Reaktion mit Benzaldehyd, 4-Diethylaminobenzaldehyd, Salicylaldehyd, Veratraldehyd, Vanillin und 2-Aminobenzaldehyd umgesetzt. Durch letztgenannte Reaktion wurde 1-Methyl-1H-2-[3-(2-amino)chinolinyl]imidazo[4,5-b]pyridin XIX erhalten, allerdings sind mit dieser Verbindung keine Untersuchungen bezüglich tuberkulostatischer Wirkung beschrieben.

Auf einem gänzlich anderen Reaktionsweg kamen 2001 A. A. Fadda et al. zu einer ähnlichen Verbindungsklasse [21]. Es wurden Reaktionen des Isatosäureanhydrids (N-Carboxy-Anthranilsäure) XX untersucht und hierbei auch Umsetzungen mit 2-Cyanmethylbenzothiazol VII und 2-Cyanmethylbenzimidazol XXI in kochendem Eisessig, mit Natriumacetat als Base, durchgeführt. Als Produkte wurden hierbei 3-(Benzothiazol-2-yl)-2-amino-4-hydroxychinolin XXII bzw. 3-(Benzimidazol-2-yl)-2-amino-4-hydroxychinolin XXIII erhalten (Abbildung 1.12).

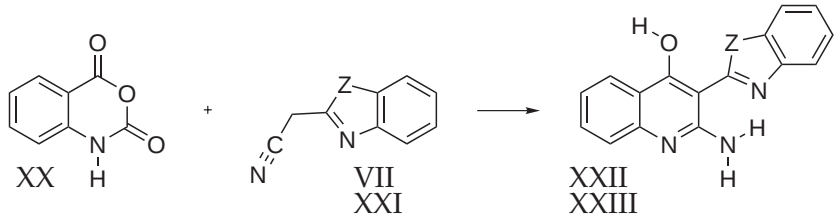

Abbildung 1.12 *– 2-Aminochinolinsynthese nach Fadda et al.;*
VII: Z=S; XXI: Z=N; XXI: Z=S; XXIII: Z=N

Wie Bukowskie und Janowiec erwähnen auch Fadda et al. keine Beobachtung einer Fluoreszenz bzw. Untersuchungen auf diesem Gebiet.

1.4 Spetroskopische Eigenschaften der H-Chelate

Auffallendster Effekt bei der Protonierung der Verbindungen Va, die in der neutralen Form eine meist schwache „blaue“ Fluoreszenz zeigen, ist oft das Auftreten einer „roten“ Fluoreszenz. Die pH-Abhängigkeit der Fluoreszenz ist inzwischen seit langem bekannt und bedeutend. So wird sie in einem Praktikumsversuch der physikalischen Chemie an Hand des Absorptions- und Emissionsverhaltens von Acridon vor und nach Säurezugabe untersucht. Bei dieser Verbindung ist sowohl die Verschiebung des Absorptionsmaximums um 700 Wellenzahlen von 25700 (390 nm) auf 25000 (400 nm) als auch die Verschiebung des Fluoreszenzmaximums um 2000 Wellenzahlen von 24950 (401 nm) auf 22950 (436 nm) deutlich zu sehen (Abbildung 1.13).

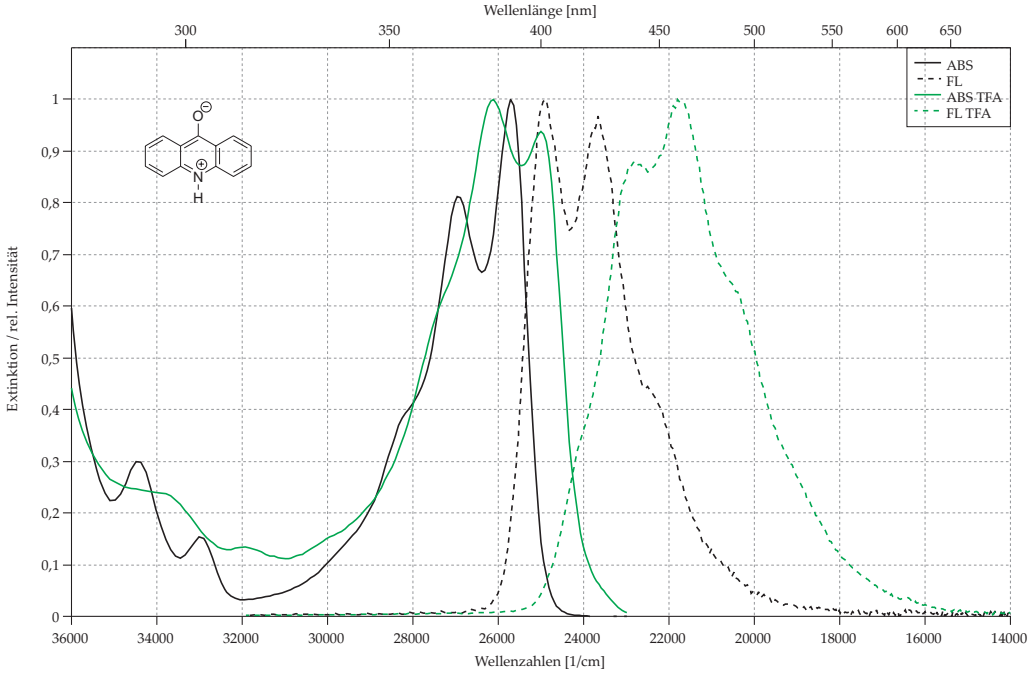

Abbildung 1.13 *– Absorptions- und Emissionsverhalten von Acridon in Methylenchlorid*

Betrachtet man nun die Absorptions- und Emissionsspektren des von M. Kammerer dargestellten H-Chelats XVII, so sind nach Säurezugabe deutlich zwei unterschiedliche Emissionen zu sehen. Das Maximum der „blauen“ Fluoreszenz liegt bei 22950 Wellenzahlen (436 nm), das der „roten“ Fluoreszenz bei 16314 Wellenzahlen (613 nm) und zeigt eine sehr viel größere Intensität. Betrachtet man nur die Lage der „roten“ Emission, würde man mit dem Maximum der längstwelligen Absorptionsbande auf einen Stokes-Shift von über 10.000 Wellenzahlen (235 nm) kommen (Abbildung 1.14).