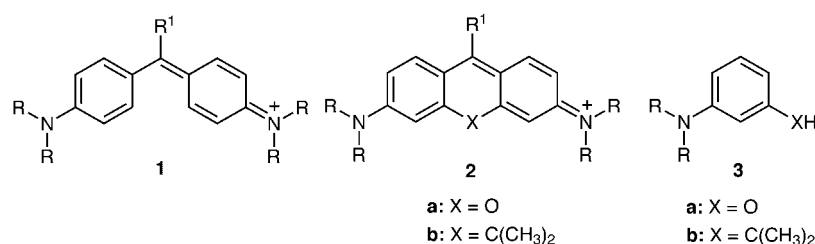


# Alkylenverbrückte *N,N,N',N'*-tetrasubstituierte Bis(2-amino-5-thiazolyl)methinium-Salze – eine neue Klasse stark fluoreszierender Farbstoffe\*\*

Horst Hartmann\* und Antje Noack

Wegen ihrer intensiven Fluoreszenz erlangten Pyronine **2a** ( $R^1 = H$ )<sup>[1]</sup> und Rhodamine **2a** ( $R^1 = \text{Aryl}$ )<sup>[2]</sup> praktisches Interesse, so z.B. als Sonden- und Laserfarbstoffe<sup>[3]</sup> oder, sofern speziell funktionalisiert (etwa an der Aminogruppe), als Fluoreszenzsonden für biologische Substrate oder zur Polymercharakterisierung.<sup>[4]</sup> Die Fluoreszenzfähigkeit dieser Farbstoffe **2a** unterscheidet sich erheblich von dem ihrer unverbrückten Analoga **1** der Di- und Triphenylmethan-



Reihe, die unter Normalbedingungen fluoreszenz-unfähig sind.<sup>[5]</sup> Der fluoreszenzverstärkende Effekt einer Verbrückung über Heteroatome ist jedoch verknüpft mit einer merklichen Hypsochromie der Absorption dieser Farbstoffe. So absorbieren die verbrückten Di- und Triphenylmethanfarbstoffe **2a** bei ca. 550 nm, was etwa um 50 nm kurzwelliger ist als die Absorption ihrer unverbrückten Analoga **1**.<sup>[6]</sup>

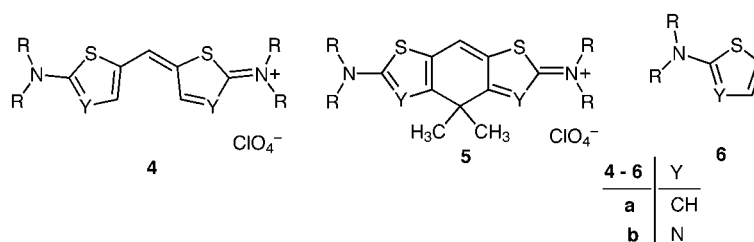
Während die Versteifung des Molekülgerüsts zu einer Verminderung von nichtstrahlenden Desaktivierungsprozessen<sup>[7]</sup> und damit zu einer Begünstigung der Fluoreszenz führt, ist die hypsochrome Verschiebung der Absorptionsbande auf eine Einbeziehung des freien Elektronenpaares am Sauerstoffatom in das für die Farbigekeit verantwortlichen konjugierten  $\pi$ -Systems zurückzuführen. Dadurch wird der elektronische Grundzustand des verbrückten Moleküls stabilisiert und damit die Energiedifferenz zwischen dem Grundzustand und den niedrigsten angeregten Zuständen vergrößert.<sup>[6]</sup>

Im Einklang damit steht das Ausbleiben eines hypsochromen Effektes beim Übergang von den unverbrückten Di- und Trimethanfarbstoffen **1** zu den alkylenverbrückten des Typs **2b**, da deren Brücke kein zur Konjugation mit dem  $\pi$ -System befähigtes freies Elektronenpaar aufweist. Diese Verbindungen absorbieren demzufolge nahezu bei der gleichen Wellenlänge wie ihre unverbrückten Analoga **1**. Im Unterschied zu diesen fluoreszieren sie jedoch merklich.<sup>[8a]</sup> Über eine prak-

tische Verwendung der durch eine Isopropylidengruppierung verbrückten Farbstoffe des Typs **2b** ist bislang nichts bekannt, da offensichtlich die zu ihrer Herstellung notwendigen Edukte, die *m*-Isopropyliden-substituierten *N,N*-Dialkylaniline **3b**, nur wesentlich aufwändiger über Mehrstufenreaktionen zugänglich sind als die Sauerstoff-substituierten Verbindungen **3a**.<sup>[8b]</sup>

Verschiedene heterocyclische Analoga der Di- und Triarylmethanfarbstoffe, etwa Verbindungen des Typs **4**, weisen ähnliche spektroskopische Eigenschaften auf wie die carbocyclischen Stammverbindungen **1**.<sup>[9]</sup> So absorbieren die Bis(2-dialkylamino-5-thienyl)methine **4a**<sup>[10]</sup> und die Bis(2-dialkylamino-5-thiazolyl)methine **4b**<sup>[9, 11]</sup> bei nahezu den gleichen Wellenlängen wie ihre carbocyclischen Analoga **1**, und ebenso wie diese sind sie fluoreszenzunfähig.

Die Parallelität in den spektroskopischen Eigenschaften der carbo- und der heterocyclischen Methinfarbstoffe **1** bzw. **4** veranlasste uns, alkylenverbrückte Verbindungen **5** als heterocyclische Analoga der verbrückten Farbstoffe **2b** herzustellen und ihre spektroskopischen Eigenschaften, insbesondere ihre Fluoreszenzfähigkeit, zu untersuchen. In Analogie zur Herstellung der unverbrückten Verbindun-

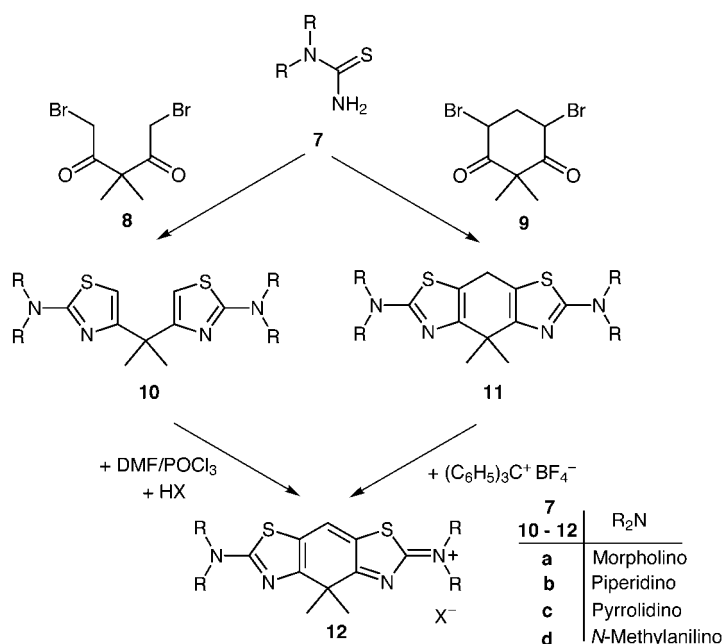


gen **4b** aus *N,N*-disubstituierten 2-Aminothiazolen **6b**<sup>[12]</sup> wurde zunächst versucht, diese Verbindungen durch Umsetzung entsprechender *N,N*-disubstituierter Thioharnstoffe **7**<sup>[13]</sup> mit dem Dibromdiketon **8**<sup>[14]</sup> herzustellen (Schema 1). Dabei entstanden erwartungsgemäß die Bisthiazole **10**,<sup>[15]</sup> die mit Orthoameisensäureester und Acetanhydrid in Gegenwart von Magnesiumperchlorat<sup>[16]</sup> oder, wesentlich günstiger, mit DMF und POCl<sub>3</sub> und nachfolgend mit wässriger Perchlor- oder Tetrafluorborsäure in die verbrückten Methinfarbstoffe **12** überführt werden konnten.

Die gewünschten Produkte **12** wurden auf diesem Wege allerdings nur in überraschend niedrigen Ausbeuten erhalten. Ursache dafür war offenbar die Bildung von Nebenprodukten, die wahrscheinlich dadurch entstanden, dass neben der beabsichtigten intramolekularen Kondensation des Orthoameisenesters mit den beiden Thiazoleinheiten in **10** eine intermolekulare Kondensation zwischen den Thiazoleinheiten zweier Eduktmoleküle **10** stattfand. Aus diesem Grunde wurde eine zweite Variante zur Herstellung von **12** erarbeitet. Diese bestand darin, dass anstelle von **8** das Dibromcyclohexan-1,3-dion **9**<sup>[17]</sup> als Reaktionspartner für die Umsetzung mit **7** gewählt wurde. Dieses halogenierte Diketon **9** ließ sich in Analogie zur Herstellung von **8** durch Bromierung aus seiner bromfreien Vorstufe<sup>[18]</sup> mit elementarem Brom in Eisessig gewinnen. Die Umsetzungen von **9** mit den *N,N*-disubsti-

[\*] Prof. Dr. H. Hartmann, Dr. A. Noack  
 Fachbereich Chemie der Fachhochschule Merseburg  
 Geusaer Straße, 06217 Merseburg (Deutschland)  
 Fax: (+49) 3461-462192  
 E-mail: Horst.Hartmann@cui.fh-merseburg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.



Schema 1. Synthese der Bis(2-amino-5-thiazolyl)methinium-Verbindungen **12**.

tuieren Thioharnstoffen **7** im Molverhältnis 1:2 lieferten die tricyclischen Bisthiazole **11**,<sup>[19]</sup> die mit Trityltetrafluorborat in siedendem Acetonitril in zufrieden stellenden Ausbeuten und weitgehend frei von Nebenprodukten zu den gewünschten Zielverbindungen **12** umgesetzt wurden.

Die Isopropyliden-verbrückten Methine **12**, deren Strukturen zweifelsfrei aus ihren elementaranalytischen und NMR-spektroskopischen Daten (Tabelle 1) hervorgingen, sind tief

Tabelle 1. Ausgewählte Stoffdaten der verbrückten *N,N,N',N'*-tetrasubstituierten Bis(2-amino-5-thiazolyl)methinium-tetrafluorborate **12** (X = BF<sub>4</sub>).<sup>[a,b]</sup>

**12a**: Ausbeute 53 % (Methode A)<sup>[c]</sup> und 51 % (Methode B); Schmp. 209–211 °C (CH<sub>3</sub>CN/Diethylether); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 1.65 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.73 (t, 8H, NCH<sub>2</sub>), 3.84 (t, 8H, OCH<sub>2</sub>), 8.83 (s, 1H, CH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 28.16, 45.74, 49.39, 65.18, 120.24, 139.89, 177.83, 181.36; UV/Vis: Absorption: λ<sub>max</sub> = 616 nm, lgε = 4.68; Emission: λ<sub>max</sub> = 654 nm, Φ = 56 %.

**12b**: Ausbeute 49 % (Methode A)<sup>[c]</sup> und 31 % (Methode B); Schmp. 203–205 °C (CH<sub>3</sub>CN/Diethylether); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 1.63 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.70 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (m, 8H, NCH<sub>2</sub>), 8.73 (s, 1H, CH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 22.86, 24.91, 28.23, 45.58, 50.75, 119.74, 138.72, 176.95, 181.37; UV/Vis: Absorption: λ<sub>max</sub> = 625 nm, lgε = 4.62; Emission: λ<sub>max</sub> = 656 nm, Φ = 37 %.

**12c**: Ausbeute 32 % (Methode B); Schmp. 160–162 °C (CH<sub>3</sub>CN/Diethylether); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 1.66 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 3.49 (m, 8H, NCH<sub>2</sub>), 8.78 (s, 1H, CH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 24.72, 28.24, 45.40, 51.07, 119.70, 139.91, 173.67, 180.89; UV/Vis: Absorption: λ<sub>max</sub> = 616 nm, lgε = 4.57; Emission: λ<sub>max</sub> = 649 nm, Φ = 21 %.

**12d**: Ausbeute 38 % (Methode B), Schmp. 150–153 °C (CH<sub>3</sub>CN/Diethylether); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 1.71 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 6H, NCH<sub>2</sub>), 7.48–7.53 (m, 6H, CH), 7.64 (m, 4H, CH), 8.68 (s, 1H, CH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 28.37, 42.15, 46.05, 121.65, 124.55, 125.73, 130.75, 143.65, 145.02, 172.44, 181.88; UV/Vis: Absorption: λ<sub>max</sub> = 623 nm, lgε = 4.64; Emission: λ<sub>max</sub> = 669 nm, Φ = 1 %.

[a] Für die Substituenten R<sub>2</sub>N siehe Schema 1. [b] Die Absorptionsdaten wurden in Dichlormethan, die Emissionsdaten in Toluol gemessen; die Fluoreszenzquantenausbeuten Φ wurden relativ zu der von Rhodamin B (Φ = 86 %) bestimmt. [c] <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

violettblau und fluoreszieren, wie erwartet, deutlich. Abbildung 1 zeigt das Absorptions- und das Emissionsspektrum des Bismorpholino-substituierten Methins **12a**.<sup>[20]</sup> Diese Verbindung zeigt, ebenso wie die übrigen Farbstoffe der gleichen

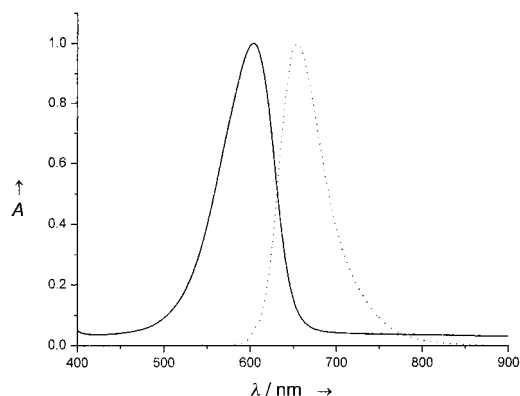


Abbildung 1. Absorptions- (—) und Emissionsspektrum (....) von **12a**.

Formeltyps, eine schmale und intensive Absorptionsbande mit einem Maximum bei 620 nm, das bemerkenswerterweise<sup>[21]</sup> deutlich langwelliger liegt als das Maximum der unverbrückten Bezugssubstanz **4b**<sup>[11]</sup> bei 552 nm. Das Fluoreszenzmaximum von **12a**, dessen Lage merklich von der Polarität des jeweiligen Lösungsmittels abhängig ist, wird in Toluol bei 650 nm gemessen. Der hier gefundene geringe Stokes-Shift steht im Einklang mit der rigiden Struktur, die eine strahlungslose Desaktivierung des angeregten Zustandes verhindert oder zumindest weitgehend unterdrückt.

Die vorgestellte Methode zur Herstellung stark fluoreszierender Bis(2-amino-5-thiazolyl)-substituierter Methine **12** eröffnet auch einen einfachen Weg zur Synthese spezifisch funktionalisierter Methinfarbstoffe der gleichen Reihe, die in Analogie zu spezifisch funktionalisierten Farbstoffen der Pyronin- und Rhodamin-Reihe **2a**<sup>[4]</sup> Interesse als Fluoreszenzmarker für biologische Substrate und zur Polymercharakterisierung erlangen können.

### Experimentelles

Herstellung der Isopropyliden-verbrückten *N,N,N',N'*-tetrasubstituierten Bis(2-amino-5-thiazolyl)methinium-tetrafluorborate **12**:

Methode A: Zu einer Lösung eines 4-[2-(2-Dialkylamino-4-thiazolyl)-2-propyl]-2-dialkylaminothiazols **10** (0.01 mol) in DMF (20 mL) wird unter Rühren und Kühlung POCl<sub>3</sub> (0.02 mol, 3.0 g) getropft. Nach 3 h Rühren wird die Reaktionsmischung in eine gekühlte Lösung von Tetrafluoroborsäure (40-proz., 5 mL) in Methanol (20 mL) getropft, wobei das Produkt durch Zugabe von Diethylether (100 mL) ausfällt. Es besteht in allen Fällen, wie durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie belegt, aus dem jeweiligen Farbstoff **12** und dessen Dimer, von dem sich das gewünschte Produkt bisher nicht in reiner Form abtrennen ließ. Es konnte jedoch anhand seines <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums und seiner intensiven Fluoreszenz eindeutig identifiziert werden.

Methode B: Eine Mischung aus einem 2,6-Bis(dialkylamino)-4,4-dimethyl-4,8-dihydrothiazolo[4,5-*f*]benzothiazol **11** (0.01 mol) und Trityltetrafluorborat (3.30 g, 0.01 mol) in Acetonitril (50 mL) wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und Entfernen des Lösungsmittels bis zu einem Rest von ca. 5 mL wird Diethylether (20 mL) zugegeben und anschließend das ausgefallene Tetrafluorborat **12** durch Absaugen isoliert.

Eingegangen am 21. Juli 2000 [Z15499]

- [1] a) W. Schmidt, F. P. Schäfer, *Z. Naturforsch. A* **1967**, *22*, 1563; b) A. N. Rubinov, V. A. Mostovnikov, *Bull. Acad. Sci. USSR Phys. Ser.* **1968**, *32*, 1456.
- [2] a) „Laser Dyes“: K. H. Drexhage, *Top. Appl. Phys.* **1973**, *1*, 144–274; b) R. Sens, Dissertation, Universität Giessen, **1984**.
- [3] S. Seeger, G. Bachteler, K. H. Drexhage, J. Ardn-Jacob, G. Deltau, K. Galla, K. T. Han, R. Müller, M. Möller, A. Rumphorst, M. Sauer, A. Schulz, J. Wolfrum, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 1542–1548.
- [4] R. Raue, H. Harnisch, K. H. Drexhage, *Heterocycles* **1984**, *21*, 167–190.
- [5] G. Hoffmann, A. Schönbucher, H. Steidl, *Z. Naturforsch. A* **1973**, *28*, 1136–1139.
- [6] J. Fabian, H. Hartmann, *Light Absorptions of Organic Colorants*, Springer, Berlin, **1980**.
- [7] T. Förster, *Fluoreszenz organischer Verbindungen*, Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen, **1951**.
- [8] a) G. Hallas, *J. Soc. Dyers Colour.* **1967**, *83*, 368–373; b) C. Aaron, C. C. Barker, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2655–2662.
- [9] H. Hartmann, *NATO ASI Ser. Ser. 3* **1998**, *52*, 427–444.
- [10] a) H. Hartmann, S. Scheithauer, *J. Prakt. Chem.* **1969**, *311*, 827–843; b) A. F. Mikhailenko, L. I. Shevchuk, *Synthesis* **1973**, 621–622.
- [11] R. Flaig, Dissertation, Universität Halle, **1997**.
- [12] D. Keil, H. Hartmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 979–984.
- [13] H. Hartmann, I. Reuter, *J. Prakt. Chem.* **1973**, *315*, 144–148.
- [14] W. Adam, J. N. Moorthy, W. M. Nau, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5550–5555.
- [15] **10a**: Ausbeute 82%; Schmp. 140–143 °C (EtOH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.60 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.39 (t, 8H, NCH<sub>2</sub>), 3.77 (t, 8H, OCH<sub>2</sub>), 6.15 (s, 2H, CH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.87, 41.93, 48.53, 66.18, 101.58, 160.27, 170.45. **10b**: Ausbeute 40%; Schmp. 112–117 °C (EtOH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.63 (m, 18H, CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>), 3.41 (t, 8H, NCH<sub>2</sub>), 6.10 (s, 2H, CH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.01, 25.83, 28.68, 42.67, 50.24, 101.35, 161.08, 171.35.
- [16] D. Keil, R. Flaig, H. Hartmann, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [17] Ausbeute 61%; Schmp. 83–85 °C (EtOH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.57 (q, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.18–3.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.63 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.77 (t, 1H, CHBr), 4.98 (dd, 2H, CHBr).
- [18] a) I. I. Nasarov, S. I. Sav'yalov, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1957**, 325–330; I. I. Nasarov, S. I. Sav'yalov, *Zh. Obshch. Khim.* **1957**, *23*, 1703–1712; b) E. P. Kohler, J. L. E. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 2301–2309; c) B. M. Jacobson, P. Soteropoulos, S. Bahadori, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3247–3255.
- [19] **11a**: Ausbeute 76%; Schmp. 220–222 °C (Toluol/Methanol); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.49 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.41 (t, 8H, NCH<sub>2</sub>), 3.78 (t, 8H, OCH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.33, 28.16, 38.78, 48.57, 66.18, 111.60, 153.49, 169.76. **11b**: Ausbeute 66%; Schmp. 275–277 °C (Toluol); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.53 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.65 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.06, 25.04, 25.78, 28.89, 39.44, 50.25, 111.44, 154.25, 170.66. **11c**: Ausbeute 79%; Schmp. 250–252 °C (Toluol); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.59 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.01 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 3.45 (t, 8H, CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.20, 26.33, 28.85, 39.56, 50.05, 110.52, 154.47, 166.67. **11d**: Ausbeute 66%; Schmp. 153–154 °C (*n*-Butanol); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.64 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.23 (m, 2H, CH), 7.42 (m, 8H, CH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.81, 28.97, 39.41, 40.53, 112.16, 124.99, 126.28, 130.13, 147.36, 153.84, 168.57.
- [20] Die UV/VIS-Absorptions- und Emissionsspektren wurden mit einem MC-40-Spektrometer der Fa. Zeiss, Jena, bzw. einem Lambda-900-Spektrometer der Fa. Perkin-Elmer und die NMR-Spektren mit einem 300-MHz-Spektrometer der Fa. Varian gemessen. Die Autoren danken Frau C. Koenig und Frau A. Schroeder für diese Messungen.
- [21] Ursache dafür scheint eine S-S-Wechselwirkung zu sein, die im Falle des unverbrückten Farbstoffs **4b** zu einer deutlichen Hypsochromie seiner Farbbande führt; siehe hierzu J. Fabian, H. Hartmann, K. Fabian, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2609–2619.