

Oxidationen

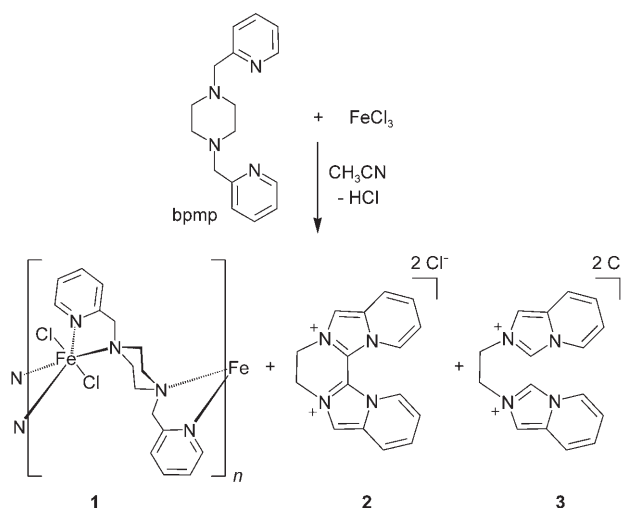
Die lösungsmittelabhängige Oxidation eines (Pyridylmethyl)amino-Liganden durch FeCl_3 unter Bildung eines wasserlöslichen blauen Fluorophors**

Marc Ostermeier, Christian Limberg,* Burkhard Ziemer und Venugopal Karunakaran

Professor Karl Wieghardt zum 65. Geburtstag gewidmet

In letzter Zeit wurde verstärkt über einkernige Eisenkomplexe berichtet, die effektive bioinspirierte Katalysatoren für die Oxidation von Kohlenwasserstoffen sind.^[1,2] Besonders aktive Systeme werden erhalten, wenn mehrzählige Pyridylaminoliganden (z. B. Tris(2-pyridylmethyl)amin,^[2a,b] *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-bis(2-pyridylmethyl)ethyldiamin,^[2c] 1,1-Dipyridyl-*N,N'*-bis(2-pyridylmethyl)methanamin^[2d] und Bispidin-Derivate^[2e]) eingesetzt werden. Vor diesem Hintergrund haben wir kürzlich^[3] über erste Ergebnisse hinsichtlich der Koordinationseigenschaften des Liganden 1,4-Bis(2-pyridylmethyl)piperazin (bpmp)^[4] in Wechselwirkung mit Fe^{II} - und Fe^{III} -Ionen berichtet. Die Reaktion von zwei Äquivalenten FeCl_3 mit bpmp in Dichlormethan führt – wie erwartet – zum Fe^{III} -Komplex $[\text{FeCl}_2(\text{bpmp})][\text{FeCl}_4]$, in dem bpmp als vierzähliger Ligand bindet. Hier berichten wir über die grundlegenden Unterschiede, die sich für die Reaktion dieser beiden Verbindungen ergeben, wenn Acetonitril, DMF oder DMSO als Lösungsmittel verwendet werden: Es treten dann Redoxprozesse, C-H-Aktivierungen, C-N-Bindungsknüpfun-gen sowie C-C-Bindungsspaltungen auf, was schließlich zu einem wasserlöslichen blauen Fluorophor führt.

Die Reaktion von bpmp mit FeCl_3 in Acetonitril unter Argon führte zunächst zu einer roten Lösung, aus der sich innerhalb von zwei Tagen gelbe Kristalle von $[\text{FeCl}_2(\text{bpmp})]_n$ (**1**) abschieden (Ausbeute 27%, Schema 1); diese Fe^{II} -Verbindung war zuvor nach der Reaktion von bpmp und FeCl_2 isoliert worden.^[3] Demnach war ein wesentlicher Teil des vorhandenen Fe^{III} bei der Umsetzung reduziert worden, und bpmp war die einzig oxidierbare Substanz in Lösung, obgleich die Konstitution des Produktes, das sich aus dem Elektronenverlust ergibt, nicht offensichtlich war. Darüber hinaus

Schema 1. Die Oxidation von bpmp mit FeCl_3 in Acetonitril.

machten wir eine weitere bemerkenswerte Beobachtung: Nach Zugabe von Wasser zum Reaktionsgemisch trat im Tageslicht blaue Fluoreszenz auf. Weil Eisenionen Fluoreszenz wirkungsvoll löschen können, erschien ein eisenhaltiges fluoreszierendes Produkt unwahrscheinlich; auch zur Deutung dieses Befundes wurde daher die Oxidation des organischen Liganden in Betracht gezogen. Zur Klärung der Struktur des Oxidationsproduktes wurde die Mutterlauge nach Abtrennung des unlöslichen Feststoffs **1** untersucht und aufgearbeitet. So konnten kleine Mengen an hellgelben Kristallen isoliert werden, die spektroskopisch und durch eine Kristallstrukturanalyse^[5] charakterisiert wurden (Abbildung 1). Das Ergebnis war sehr erstaunlich: Im Kontakt mit FeCl_3 geht ein Teil der bpmp-Ligandmoleküle eine Achtelektronenoxidation ein. Während dieses Prozesses verlieren sie zusätzlich sechs Protonen, und zwei neue C-N-Bindungen werden aufgebaut; als Produkt entsteht das organische Salz **2** (Schema 1).

Zudem konnte ein zweites Produkt, **3**, identifiziert, isoliert und röntgendiffraktometrisch^[5] untersucht werden (Abbildung 2). Es wird sofort ersichtlich, dass sich **3** von **2** ableitet: Eine formale Addition von Diwasserstoff an die zentrale C-C-Bindung von **2** führt zur Bindungsspaltung und damit zu **3** (Schema 1). Vermutlich stammen die für diese Reduktion benötigten zwei Protonen und zwei Elektronen aus dem Bildungsprozess von **2** und werden innerhalb dieses Prozesses auf Moleküle von **2**, die bereits erzeugt wurden,

[*] M. Ostermeier, Prof. Dr. C. Limberg, Dr. B. Ziemer, V. Karunakaran
Humboldt-Universität zu Berlin
Institut für Chemie
Brook-Taylor-Straße 2, 12489 Berlin (Deutschland)
E-Mail: Christian.limberg@chemie.hu-berlin.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, dem BMBF und der Dr. Otto Röhm Gedächtnisstiftung für finanzielle Unterstützung. Wir danken P. Neubauer für die Durchführung der Kristallstrukturanalysen und C. Jankowski für die Herstellung der Ausgangsmaterialien sowie L. Grubert und N. Tsierkezos für die Durchführung der CV-Experimente. Außerdem bedanken wir uns bei N. P. Ernsting für die hilfreichen Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

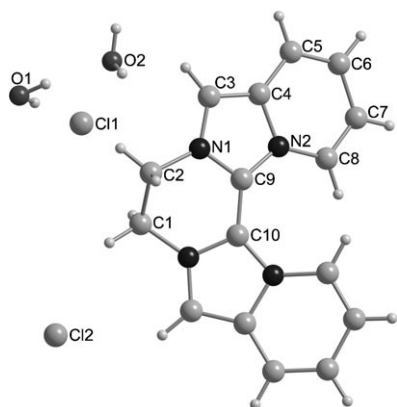


Abbildung 1. Molekülstruktur des Dikations von **2** mit den beiden Chlorid-Gegenionen und zwei kokristallisierten Wassermolekülen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: C1-C2 1.519(3), C2-N1 1.471(3), N1-C3 1.358(3), C3-C4 1.380(3), C4-C5 1.417(3), C5-C6 1.363(3), C6-C7 1.432(3), C7-C8 1.354(3), C8-N2 1.392(3), N2-C4 1.410(3), N2-C9 1.355(3), C9-N1 1.351(3), C9-C10 1.428(3); C1-C2-N1 107.6(2), C2-N1-C9 120.5(2), C2-N1-C3 128.5(2), N1-C9-C10 118.5(2), N1-C9-N2 107.1(2), N1-C3-C4 106.9(2), C3-C4-N2 106.5(2), C3-C4-C5 134.1(2), C4-C5-C6 119.0(2), C4-N2-C9 108.4(2), C4-N2-C8 121.1(2), C5-C6-C7 120.1(2), N2-C4-C5 119.4(2), C6-C7-C8 121.6(2), C7-C8-N2 118.6(2), C8-N2-C9 130.3(2), N2-C9-C10 134.0(2).

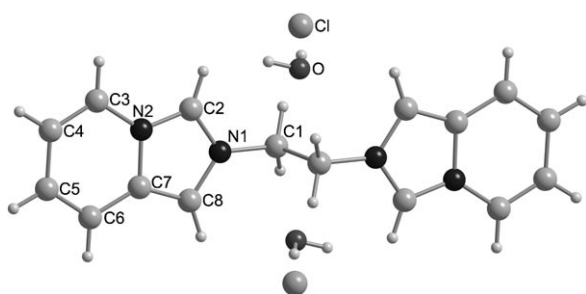


Abbildung 2. Molekülstruktur des Dikations von **3** zusammen mit den beiden Chlorid-Gegenionen und zwei kokristallisierten Wassermolekülen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: C1-N1 1.466(3), N1-C2 1.335(3), N1-C8 1.370(2), C2-N2 1.343(3), N2-C3 1.394(3), N2-C7 1.401(2), C3-C4 1.347(3), C4-C5 1.427(3), C5-C6 1.356(3), C6-C7 1.422(3), C7-C8 1.371(3); C1-N1-C2 123.7(2), C1-N1-C8 125.6(2), N1-C2-N2 107.3(2), N1-C8-C7 106.5(2), C2-N2-C7 108.9(2), C2-N2-C3 128.4(2), N2-C7-C8 106.5(2), N2-C7-C6 118.4(2), N2-C3-C4 117.7(2), C3-C4-C5 121.4(2), C4-C5-C6 121.2(3), C5-C6-C7 118.6(2), C6-C7-C8 135.1(2).

übertragen. Lösungen von **2** und **3** in Wasser zeigen im UV-Licht eine starke Fluoreszenz, somit handelt es sich um die gesuchten Verbindungen.

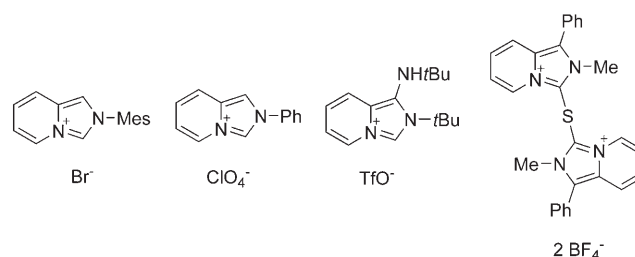
Im Hinblick auf die Stöchiometrie kann die maximale Ausbeute für **2/3** bei einer äquimolaren Reaktion von FeCl_3 mit **bpmp** theoretisch nur 12.5–16.7% (in Abhängigkeit vom Verhältnis **2/3**) betragen, und diese Berechnung berücksichtigt nicht, dass ein Teil des eingesetzten Liganden als HCl -Fänger fungiert. Da die Synthese von **2** acht Oxidations-äquivalente benötigt, wurde die Reaktion mit einem achtfachen Überschuss an FeCl_3 wiederholt. Zur Aufarbeitung mussten dann zunächst alle in der Lösung verbliebenen Eisenionen durch Zugabe von wässriger Na_2CO_3 -Lösung gefällt

werden. Nach Entfernen des Lösungsmittels war es nötig, das organische Salz aus dem Rückstand (der größtenteils aus NaCl und im Überschuss eingesetztem Na_2CO_3 bestand) zu extrahieren und anschließend durch Säulenchromatographie und Umkristallisieren zu reinigen. Im Zuge der Ermittlung der optimalen Bedingungen hierfür wurde beobachtet, dass **2** und **3** in Lösung nicht unbegrenzt stabil sind: Sie zersetzen sich langsam zu unbekannten Produkten, und in Kombination mit den aufwändigen Aufarbeitungsprozeduren, bei denen mehrfach große Mengen an Feststoff extrahiert werden müssen und durch die Chromatographie/Umkristallisation zusätzliche Materialverluste auftreten, führt dies zu Ausbeuten (ca. 5%), die – trotz einer Steigerung im Vergleich zur äquimolaren Reaktion – gegenüber den erwarteten Ausbeuten immer noch verhältnismäßig gering sind.

Wird die Reaktion in MeCN mit einem $\text{bpmp}/\text{FeCl}_3$ -Verhältnis von 1:8 durchgeführt, bildet sich **3** immer in einer höheren Ausbeute als **2** (ca. 2:1), während in DMF oder DMSO – unabhängig vom $\text{bpmp}/\text{FeCl}_3$ -Verhältnis – das einzige fluoreszierende Produkt **2** ist.

Wie entstehen **2** und **3**? Sicherlich wird die Reaktion durch die Koordination des Liganden an Fe^{III} -Ionen eingeleitet. Es ist anzunehmen,^[6] dass anschließend ein Elektron von einem der Amino-Stickstoffatome abstrahiert wird, was zu einem **bpmp**-Radikalkation und Fe^{II} führt. Das Radikalkation wird bereitwillig ein H-Atom (H^+/e^-) abspalten, und zwar höchstwahrscheinlich eines aus der Methylengruppe in Nachbarschaft zum Aminoradikalkation. Dies sollte ein Iminium-Ion ergeben, das dann leicht an das Pyridyl-N-Atom koppeln könnte, bevor ein weiteres Elektron abgegeben wird, und eine Kaskade solcher gekoppelter Elektronen-/Protonenabgaben führte letztlich zu den Produkten **2** und **3**. Die Frage ist, warum diese Reaktion in Acetonitril, DMF und DMSO abläuft, während **bpmp** in Dichlormethan einfach an Fe^{III} koordiniert und kein Elektronentransfer stattfindet. Um dieser Frage nachzugehen, wurden cyclovoltammetrische Untersuchungen durchgeführt, die aufschlussreiche Ergebnisse lieferten: Es zeigte sich, dass das Oxidationspotential von **bpmp** in Dichlormethan um 0.15 V höher ist als in Acetonitril (und um 0.12 bzw. 0.35 V höher als in DMF und DMSO), und dies scheint den Elektronentransfer in Dichlormethan zu unterbinden.^[7]

Schließlich richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf die beiden Fluorophore. Während unseres Wissens das Strukturmotiv von **2** einzigartig ist, existieren Imidazolderivate,^[8] die **3** zumindest ähnlich sind, und einige davon wurden auch als Fluorophore identifiziert (Schema 2). Gewöhnlich emit-



Schema 2. Zu **3** verwandte Fluorophore.

tieren sie zwischen 250 und 450 nm, im grünen und blauen Bereich. Wasserlösliche blaue Fluorophore sind beispielsweise als Marker und Sonden, aber auch im Kontext der Zweiphotonenabsorption von großem Interesse.^[9] Wir haben deshalb die physikalischen Eigenschaften von **2** untersucht. Das UV/Vis-Absorptionsspektrum zeigt zwei Banden bei 398 und 420 nm, während das Fluoreszenzspektrum, erhalten bei einer Anregungswellenlänge von 398 nm, zwei Banden bei 442 und 468 nm aufweist (Abbildung 3). Mit einer Quanten-

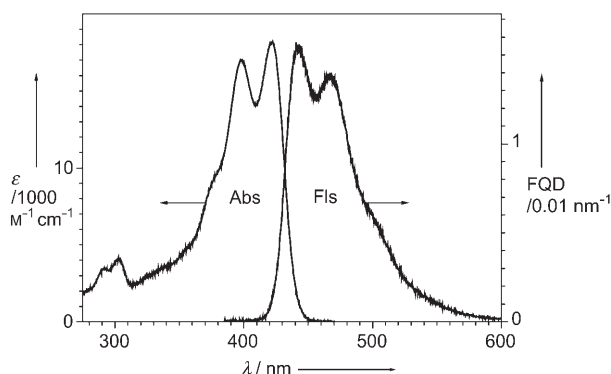


Abbildung 3. Absorptions- und Fluoreszenzspektren von **2** in Wasser (FQD = Fluoreszenzquantenverteilung).

ausbeute von 0.43 ($\epsilon_{\text{max}} = 18200 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; $k_{\text{rad}} = 4.56 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$, entsprechend $\tau_{\text{rad}} = 21.9 \text{ ns}$) ist **2** ein vergleichsweise starker Fluorophor.

Derzeit derivatisieren wir den Liganden, um herauszufinden, ob die Reaktionskaskade, die zur Bildung von **2** und **3** führt, auf einer bestimmten Stufe angehalten werden kann, was wertvolle Informationen über den Reaktionsmechanismus liefern würde. Darüber hinaus untersuchen wir die Rolle der Eisenionen: Ist es möglich, FeCl_3 durch andere Oxidationsmittel zu ersetzen, oder gibt es Bedingungen, unter denen die Reaktion elektrochemisch durchführbar ist? Kann die Reaktion mit Fe^{II} in Verbindung mit externen Oxidationsmitteln ausgelöst werden? Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden zu einem besseren Verständnis der Charakteristika von (Pyridylmethyl)amino-Liganden führen.

Experimentelles

Synthese von 2 und 3: Unter Argon wurde bpmp (2.00 g, 7.45 mmol) in MeCN (30 mL) gelöst, und eine Lösung von FeCl_3 (9.67 g, 59.6 mmol) in MeCN (30 mL) wurde tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur zwei Wochen gerührt. Nach dem Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand in Wasser (50 mL) gelöst und mit einer Lösung von Na_2CO_3 (7.90 g, 74.5 mmol) in Wasser (50 mL) versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgetrennt, und das Wasser wurde im Vakuum vom Filtrat entfernt. Der Rückstand wurde mit Methanol extrahiert ($3 \times 5 \text{ mL}$), und die vereinigten Extrakte wurden auf ein Volumen von 2 mL konzentriert. Diese Lösung wurde säulenchromatographisch mit neutralem Al_2O_3 als stationärer Phase und Ethanol, Methanol und Wasser sowie Gemischen dieser Lösungsmittel (nach steigender Polarität) als mobilen Phasen getrennt. Auf diese Weise konnte nach dem Entfernen des Lösungsmittels eine Fraktion

isoliert werden, die nur **2** und **3** enthielt (140 mg, Verhältnis ungefähr 1:2).

Einkristalle von **2** und **3** wurden durch langsames Verdampfen einer Ethanollösung der Fluorophore, die aus der Säulenchromatographie erhalten wurde, gezüchtet.

Die gleiche Umsetzung in DMSO liefert nach drei Tagen Reaktionsdauer und anschließender Aufarbeitung **2** in reiner Form und in einer Ausbeute von 5 %.

2: Elementaranalyse (%) berechnet für $2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$: C 52.04, H 4.91, Cl 19.20, N 15.17; gefunden: C 51.95, H 5.11, Cl 18.98, N 15.32. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , 25°C): $\delta = 8.49$ (m, 4H, N-CH-CH, N-CH-CH), 8.00 (m, 2H, N-CH- C_{quart}), 7.48 (m, 4H, C_{quart} -CH, C_{quart} -CH-CH), 5.06 ppm (s, 4H, CH_2). ESI-MS (Methanol) m/z berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4]^{2+}$: 131.0604; gefunden: 131.0602.

3: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 25°C): $\delta = 6.97$ (m, 2H, N-CH-N), 5.93 (m, 2H, N-CH-CH), 5.48 (s, 2H, N-CH- C_{quart}), 5.31 (m, 2H, C_{quart} -CH-CH), 4.90 (m, 2H, C_{quart} -CH-CH), 4.77 (m, 2H, N-CH-CH), 2.79 ppm (s, 4H, CH_2). ESI-MS (Methanol) m/z berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4]^{2+}$: 132.0682; gefunden: 132.0680.

Eingegangen am 29. Januar 2007

Online veröffentlicht am 1. Juni 2007

Stichwörter: Bindungsaktivierung · Eisen · Fluoreszenz · N-Liganden · Oxidationen

- a) M. Costas, M. P. Mehn, M. P. Jensen, L. Que, Jr., *Chem. Rev.* **2004**, 104, 939; b) X. Shan, L. Que, Jr., *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 100, 421; c) K. Chen, M. Costas, L. Que, Jr., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 672.
- a) J. Kim, R. G. Harrison, C. Kim, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4373; b) M. H. Lim, J.-U. Rohde, A. Stubna, M. R. Bukowski, M. Costas, R. Y. N. Ho, E. Münck, W. Nam, L. Que, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, 100, 3665; c) K. Chen, L. Que, Jr., *Chem. Commun.* **1999**, 1375; d) G. Roelfes, M. Lubben, R. Hage, L. Que, Jr., B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2152; e) M. R. Bukowski, P. Comba, A. Lienke, C. Limberg, C. Lopez de Laorden, R. Ballesté, M. Merz, L. Que, Jr., *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3524; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3446.
- M. Ostermeier, C. Limberg, B. Ziemer, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2006**, 632, 1287.
- a) J. M. J. Nuutinen, J. Ratilainen, K. Rissanen, P. Vainiotalo, *J. Mass Spectrom.* **2001**, 36, 902; b) J. A. Halfen, J. M. Uhan, D. C. Fox, M. P. Mehn, L. Que, Jr., *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 4913; c) J. Ratilainen, K. Airola, R. Fröhlich, M. Nieger, K. Rissanen, *Polyhedron* **1999**, 18, 2265.
- Kristallstrukturanalysen: $2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$, $M_r = 369.24$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a = 6.799(1)$, $b = 10.256(2)$, $c = 12.993(2)$ Å, $\alpha = 111.463(8)$, $\beta = 93.785(9)$, $\gamma = 103.935(9)^\circ$, $V = 806.4(2)$ Å³, $Z = 2$, $T = 100(2)$ K, $F_{000} = 384$, $\mu = 0.420 \text{ mm}^{-1}$, $\Theta = 3.54\text{--}30.51^\circ$, gemessene Reflexe 13436, unabhängige Reflexe 4865 [$R_{\text{int}} = 0.0728$], $\text{GoF} = 1.063$, $R = 0.0487$, $wR_2 = 0.1043$, max./min. Restelektronendichte $0.574\text{--}0.380 \text{ e Å}^{-3}$. $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$, $M_r = 371.26$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a = 6.886(1)$, $b = 8.008(1)$, $c = 9.206(1)$ Å, $\alpha = 65.64(1)$, $\beta = 69.29(1)$, $\gamma = 82.29(1)^\circ$, $V = 432.6(1)$ Å³, $Z = 1$, $T = 100(2)$ K, $F_{000} = 194$, $\mu = 0.392 \text{ mm}^{-1}$, $\Theta = 3.69\text{--}27.49^\circ$, gemessene Reflexe 1964, unabhängige Reflexe 1964 [$R_{\text{int}} = 0.0000$], $\text{GoF} = 1.077$, $R = 0.0331$, $wR_2 = 0.0834$, max./min. Restelektronendichte $0.364\text{--}0.244 \text{ e Å}^{-3}$. Die Daten von **2** und **3** wurden auf einem STOE-IDPS2T-Diffraktometer unter Verwendung von MoK_α -Strahlung gemessen ($\lambda = 0.71073$ Å). Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden gelöst (Programm: SHELXS-97) und gegen F^2 verfeinert (Programm: SHELXL-97) mit anisotropen Temperaturfaktoren für alle Nichtwasserstoffatome.^[10] Alle Wasserstoffatome wurden geometrisch hinzugefügt und in Korrelation mit

dem gebundenen C-Atom verfeinert. CCDC-600366 (**2**) und -600367 (**3**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.

- [6] J. R. Lindsay Smith, D. Masheder, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1977**, 1732.
- [7] Der Effekt der Fe-Anbindung wird hierbei natürlich nicht berücksichtigt, doch die Messungen zu nichtkomplexiertem bpmf zeigen einen signifikanten Lösungsmittelleffekt, der hervorragend mit den experimentellen Beobachtungen korreliert, sodass wir annehmen, dass der gleiche Trend auch beim koordinierten Liganden auftritt.
- [8] a) C. Burstein, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6207; b) D. Mishra, S. Naskar, B. Adhikary, R. J. Butcher, S. K. Chattopadhyay, *Polyhedron* **2005**, *24*, 201; c) J.-C. Berthet, M. Nierlich, M. Ephritikhine, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 375; d) D. J. Pointer, J. B. Wilford, J. D. Lee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 1075.
- [9] a) G. A. Kraus, W. Zhang, M. J. Fehr, J. W. Petrich, Y. Wanne-muehler, S. Carpenter, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 523; b) A. P. Silverman, E. T. Kool, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3775; c) H. Durr, S. Bosmann, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 905; d) M. F. Grundon, *Nat. Prod. Rep.* **1989**, *6*, 523; e) J. M. Salas, M. A. Romero, M. P. Sanchez, M. Quiros, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193–195*, 1119.
- [10] G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, und SHELXL-97, Program for Crystal Structure Refinement, Universität Göttingen, **1997**.